



Direzione Generale dei Dispositivi Medici e  
del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute

# LE INDAGINI CLINICHE DEI DISPOSITIVI MEDICI





## Indice delle Sezioni

<b>1. Sintesi della normativa rilevante</b>	<b>3</b>
<b>2. Definizione di dispositivo medico</b>	<b>5</b>
2.1 Classificazione dei dispositivi medici	6
<b>3. Requisiti essenziali dei dispositivi medici</b>	<b>7</b>
<b>4. Valutazione clinica</b>	<b>8</b>
4.1 Valutazione clinica ai fini della marcatura CE	8
4.2 Valutazione clinica post-commercializzazione (Post - market Clinical follow-up)	8
<b>5. L'autorizzazione allo svolgimento di indagini cliniche di dispositivi medici</b>	<b>10</b>
5.1 Riferimenti normativi specifici	10
5.2 Indagini condotte con dispositivi privi di marcatura CE per l'uso cui sono destinati	10
5.3 Indagini condotte con dispositivi marcati per l'uso cui sono destinati	11
5.4 L'autorizzazione allo svolgimento di indagini cliniche dei dispositivi medici	11
5.5 Indagini cliniche per le quali è necessario presentare la notifica al Ministero della salute	12
5.6 Tipologie di indagini	13
<b>6. La notifica di indagine clinica al Ministero della salute</b>	<b>14</b>
6.1 Documentazione che il Fabbricante/Sponsor deve inviare al Ministero per avviare un'indagine clinica con dispositivo non marcato CE	15
6.2 Documentazione in caso di indagini no profit di dispositivi non marcati per l'utilizzo cui sono destinati.	16
6.3 Documentazione necessaria per la valutazione della idoneità delle strutture allo svolgimento di indagini cliniche.	16
<b>7. Le strutture Sanitarie idonee allo svolgimento delle indagini cliniche.</b>	<b>17</b>
7.1 Idoneità delle strutture allo svolgimento delle indagini cliniche pre- market	17
7.2 Idoneità delle strutture allo svolgimento delle indagini cliniche post market	18
<b>8. Alcune considerazioni relative ai comitati etici</b>	<b>19</b>
<b>9. Emendamenti</b>	<b>23</b>
9.1 Emendamenti alla indagine clinica pre-market su iniziativa dello Sponsor.	23
9.1.La domanda di emendamento sostanziale	24
9.2 Emendamenti alla indagine clinica pre-market su iniziativa del Ministero	25
<b>10. Sospensione, conclusione anticipata, Conclusione di una indagine clinica premarket</b>	<b>26</b>
10.1 Sospensione o interruzione di una indagine clinica da parte del Ministero	26
10.2 Sospensione o conclusione anticipata di una indagine clinica da parte dello Sponsor	26
10.3 Sospensione in seguito ad ottenimento della marcatura CE.	27

---

10.4 Conclusione di una indagine clinica- Report Finale	28
<b>11. Segnalazione degli eventi avversi occorsi durante una indagine clinica.</b>	<b>29</b>
11.1 Situazioni particolari.	30
<b>12. Impiego di dispositivi medici non marcati al di fuori di una indagine clinica.</b>	<b>31</b>
12.1 Impiego ad uso compassionevole.	31
12.2 Impiego “non certificato”.	32
<b>13. Particolari categorie di dispositivi medici.</b>	<b>33</b>
13.1 Prove precliniche	33
13.2 Dispositivi medici che incorporano tessuti di origine animale	33
13.3 Dispositivi medici che incorporano una sostanza medicinale o un derivato del sangue umano con un'azione accessoria	34
13.4 Dispositivi attivi	36
13.5 Software e dispositivi programmabili	36
13.6 Dispositivi medici sterili o da sterilizzare al momento dell'utilizzo.	38
<b>14. Quesiti più frequenti sulle indagini cliniche</b>	<b>39</b>
14.1 Quesiti Generali	39
14.2 Quesiti relativi all'avvio di indagini cliniche pre-market.	40
14.3 Quesiti relativi alla documentazione da allegare alla notifica di indagini pre market.	42
14.5 Quesiti relativi alla comunicazione di avvio di indagini post-market tramite modulo on line	42
14.6 Quesiti relativi alle comunicazioni da inviare durante lo svolgimento di indagini cliniche pre e post market.	43
14.7 Quesiti relativi alla idoneità delle Strutture sanitarie	44
<b>APPENDICE A – Normativa rilevante</b>	<b>45</b>
<b>APPENDICE B- Definizioni relative ai dispositivi medici</b>	<b>47</b>
Definizioni generali	47
Definizioni relative alla valutazione clinica e alle indagini cliniche	48
Definizioni relative alla vigilanza e alla sorveglianza del mercato e agli eventi avversi occorsi in una indagine clinica:	49
<b>APPENDICE C – Esempi di emendamenti sostanziali e non sostanziali</b>	<b>51</b>
<b>APPENDICE D – Schema per la redazione di un protocollo clinico in una indagine clinica di dispositivi medici</b>	<b>53</b>
<b>APPENDICE E – Schema per la redazione del Clinical investigator's Brochure (IB)/dossier per lo sperimentatore.</b>	<b>58</b>

## **INTRODUZIONE**

Con la presente pubblicazione si intende fornire una breve e pratica illustrazione della vigente normativa nazionale ed europea - comprese le linee guida europee (MEDDEV) - in materia di indagini cliniche con dispositivi medici e di chiarire il ruolo del Ministero della salute nel processo di autorizzazione di tali indagini.

Questo volume, dedicato alla sperimentazione clinica, sarà seguito da ulteriori documenti rivolti ad argomenti di particolare rilevanza quali ad esempio la vigilanza, i dispositivi diagnostici in vitro ed altre tematiche. Esso è rivolto a tutti gli operatori che possono essere interessati all'argomento: Fabbricanti, Sponsor, Comitati Etici, Sperimentatori, Clinici, Associazioni di pazienti ed ulteriori soggetti interessati e non pretende di costituire una guida su questioni etiche o decisionali relative alle indagini cliniche dei dispositivi.

Durante lo sviluppo del testo, si è tenuto conto dei più frequenti e ricorrenti quesiti e problemi rappresentati alla Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della salute (DGDMF), con l'intento di fornire un utile orientamento.

Pertanto, questa pubblicazione è prodotta a scopo di informazione ed i lettori sono invitati a consultare, per approfondimenti normativi, la legislazione pertinente che viene successivamente elencata nell'appendice **A**.

La pubblicazione, che sarà aggiornata in relazione a modifiche del contesto di riferimento e resa disponibile sul portale del Ministero, è articolata in sezioni, ciascuna delle quali vuole costituire una sintetica scheda illustrativa che può essere letta indipendentemente dal contesto generale. Inoltre, al fine di rendere più scorrevole la lettura, specifiche considerazioni e valutazioni sono state riportate in caselle contrassegnate dal simbolo  cui si rimanda il Lettore per eventuali successivi approfondimenti.

Ulteriori chiarimenti ed informazioni in materia di indagini cliniche possono essere reperiti sulle specifiche pagine pubblicate sul portale del Ministero della salute; ove, peraltro, sono reperibili i dati di contatto dell'ufficio VI della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della salute (DGDMF) al quale possono essere inoltrati quesiti tramite il seguente indirizzo PEC [dgfdm@postacert.sanita.it](mailto:dgfdm@postacert.sanita.it).

Roma 30 marzo 2015

---

### ***Comitato di redazione***

#### **Direttore**

Marcella Marletta.

#### **Redattori**

Antonio Parisi, Marina Urpis, Adele Misticconi Consorti.

#### **Contributi a cura di:**

Alessandra Basilisco, Ennio Bellocchi, Rosaria Boldrini, Antonella Colliardo, Paolo Colletti, Adele Misticconi Consorti, Luisa Marina Mariani, Maria Chiara Orlandi, Rossana Mosca, Antonio Parisi, Giuseppe Piccirillo, Daniela Seneca, Marina Urpis.

#### ***Si ringrazia per il supporto***

Serenella Trifella



## 1. SINTESI DELLA NORMATIVA RILEVANTE

L'elenco della legislazione pertinente in materia di dispositivi medici è contenuto nell'**Appendice A**, cui si rinvia per riferimenti e approfondimenti.

La normativa italiana recepisce le specifiche Direttive Comunitarie che regolamentano in modo uniforme, in tutti i paesi della UE, il complesso settore dei dispositivi medici in tutti i suoi molteplici aspetti (requisiti essenziali, caratteristiche tecniche, produzione, indagini cliniche, registrazione dei fabbricanti, organismi notificati, immissione in commercio, vigilanza e sorveglianza sul mercato).

I riferimenti normativi fondamentali sono:

- Decreto legislativo 46/97 (di recepimento della Direttiva Generale 93/42/CEE sui **dispositivi medici delle classi III, II e I**), modificato dal D. Lgs 25/01/2010 n. 37.
- Decreto legislativo 507/92 (di recepimento della Direttiva Generale 90/385/CEE sui **dispositivi medici impiantabili attivi**), modificato dal D. Lgs 25/01/2010 n. 37.
- Decreto legislativo 332/00 (di recepimento della Direttiva Generale 98/79/CE relativa ai **dispositivi medico-diagnostici in vitro**), modificato dal D. Lgs 25/01/2010 n. 37.

Nel presente documento si fa riferimento esclusivamente ai dispositivi medici impiantabili attivi ed ai dispositivi medici di I, II e III classe di rischio.

Sono esclusi i dispositivi diagnostici in vitro che costituiscono una categoria a sè stante di dispositivi medici 



### **dispositivi diagnostici in vitro**

*I dispositivi diagnostici in vitro sono una categoria separata di dispositivi medici che comprende reagenti, calibratori, materiali di controllo, kit, strumenti, apparecchi, attrezzature o sistemi, utilizzati da soli o in combinazione, destinati ad essere impiegati **in vitro** per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti.*

*Per tali dispositivi, ai fini della marcatura CE e della successiva commercializzazione, sono richieste prove di valutazione delle prestazioni che di fatto non si eseguono su soggetti umani.*

I decreti legislativi 46/97 e 502/92 tra le altre cose individuano:

- un sistema di classificazione dei dispositivi secondo un livello abbinato al grado di rischio insito nel dispositivo;
- i "requisiti essenziali" che devono essere soddisfatti per immettere sul mercato ed in servizio un dispositivo;
- i principi per la valutazione e pianificazione delle indagini cliniche;
- le procedure per la valutazione di conformità dei dispositivi ai requisiti essenziali.

Inoltre demandano all'Autorità Competente (AC)  di ciascun Stato membro la designazione degli organismi notificati (ON), che controllano e verificano che i dispositivi soddisfino i requisiti essenziali pertinenti per poter essere immessi sul mercato.

La complessa normativa nazionale emessa in recepimento delle specifiche Direttive Europee, mira a garantire la sicurezza e le prestazioni dei dispositivi ed a proibire la commercializzazione di dispositivi che possono compromettere la salute e la sicurezza dei pazienti e degli utilizzatori.



#### **Autorità Competente**

*Ciascun Stato membro della Unione Europea designa l'Autorità Competente (AC) per l'attuazione delle Direttive Europee, cui attribuisce le facoltà, le risorse, le attrezzature e le conoscenze necessarie per l'adeguato espletamento dei propri compiti.*

*Per l'Italia, il Ministero della salute e il Ministero per lo Sviluppo Economico sono "Autorità Competente" (AC) nel settore dei dispositivi medici*



#### **Organismo Notificato**

*Ente pubblico o privato autorizzato dalle AC di ciascun Stato membro a rilasciare la marcatura CE.*

*Esso valuta, in base all'analisi della documentazione presentata, la conformità del dispositivo ai requisiti previsti dalla Direttiva. In caso di valutazione positiva concede il marchio CE (con validità limitata nel tempo), che certifica la sicurezza e la prestazione clinica del dispositivo limitatamente, tuttavia, alle indicazioni e procedure riportate nelle Istruzioni per l'uso (IFU) fornite dal fabbricante a corredo del prodotto.*

## 2. DEFINIZIONE DI DISPOSITIVO MEDICO

Esiste una ampissima gamma di dispositivi medici che possono essere liberamente commercializzati ed utilizzati in tutti i paesi della Unione Europea a condizione di recare la marcatura CE per l'utilizzo cui sono destinati.

Un dispositivo medico – così come definito dai succitati Decreti Legislativi - è:

qualsunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di

- diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- intervento sul concepimento,

il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

In altri termini, si identifica quale dispositivo medico qualsiasi prodotto progettato al fine di prevenire, diagnosticare, curare o controllare una malattia/ferita/handicap e il cui meccanismo d'azione è di norma fisico (es.: azione meccanica, conduzione di corrente elettrica, stimolazione, sostituzione, ausilio di organi) e non farmacologico/metabolico/immunologico; anche se nello svolgimento della propria funzione un dispositivo può essere coadiuvato con funzione accessoria da sostanze che agiscono con questi ultimi meccanismi d'azione.

Per ulteriori approfondimenti sull'identificazione e definizione dei dispositivi medici si invita alla consultazione della specifica linea guida europea  Meddev 2.1/1 reperibile sul sito web della Commissione europea



### **Linee Guida Europee (MEDDEV)**

*Le MEDDEV sono una raccolta di linee guida elaborate dalla Comunità Europea, ai fini dell'applicazione e dell'implementazione uniforme delle direttive comunitarie sui dispositivi medici all'interno degli Stati membri.*

*Esse sono elaborate attraverso un processo di consultazione con le varie parti interessate; pertanto, esse riflettono posizioni assunte da esperti delle Autorità Competenti e della Commissione, Organismi notificati, Industria e altre parti operanti nel settore dei dispositivi medici.*

*Le linee guida non sono giuridicamente vincolanti, in relazione tuttavia alla partecipazione dei predetti soggetti costituiscono un valido riferimento per i soggetti operanti nel settore..La raccolta completa delle MEDDEV si può consultare sul portale della Commissione Europea al seguente link*

**[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)**

## 2.1 CLASSIFICAZIONE DEI DISPOSITIVI MEDICI

I dispositivi medici vengono suddivisi in classi, in base al rischio derivante dal loro utilizzo.

La classificazione è proposta sulla base di :

- destinazione d'uso del dispositivo,
- durata di utilizzo, grado di invasività,
- modalità di funzionamento,
- organo in cui il dispositivo esercita la sua funzione.

Il grado di rischio della classe aumenta dalla I alla III.

- **Classe I**- basso rischio (es. cerotti, occhiali correttivi)
- **Classe IIa**- rischio medio basso (es. lenti a contatto, materiali per otturazioni dentarie, tubi tracheali)
- **Classe IIb** – rischio medio alto (es. apparecchiature a raggi X, stent uretrali, sacche per il sangue)
- **Classe III**– alto rischio (es. stent coronarici, protesi articolari dell'anca/ginocchio/spalla, protesi valvolari cardiache, dispositivi intrauterini, protesi mammarie, dispositivi medici con farmaco a funzione accessoria, dispositivi fabbricati con tessuti o loro derivati di origine animale).
- **Dispositivi impiantabili attivi** (es. pacemakers, defibrillatori, dispositivi per assistenza ventricolare ecc), tale categoria è equiparata come livello di rischio alla classe III.

Nella pianificazione di una indagine clinica è oltremodo importante procedere ad una corretta classificazione del dispositivo in quanto sulla base di questa variano le procedure e gli adempimenti che occorre soddisfare (*cf. Sezione 6 e 7*



Sul portale del Ministero della Salute al seguente link:

[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=541&area=dispositivi-medici&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=541&area=dispositivi-medici&menu=vuoto)

è disponibile un algoritmo, consultabile tramite browser, predisposto per verificare se un prodotto è un dispositivo medico e a collocarlo nella corretta classe di rischio.



L'Allegato IX del D. Lgs. 46/97 fornisce i criteri e le regole per classificare i dispositivi medici.

*La sezione I dell'Allegato IX riporta tutte le definizioni dei termini utilizzati per la classificazione (durata, dispositivi non invasivi, dispositivi invasivi, dispositivi invasivi negli orifizi del corpo, dispositivi di tipo chirurgico, dispositivi impiantabili, dispositivi attivi, sistema circolatorio centrale, sistema nervoso centrale).*

*La sezione II dell'Allegato IX riporta le regole generali per la classificazione. Viene ribadito, tra l'altro, che l'applicazione di tali regole deve basarsi sulla destinazione d'uso dei dispositivi. Inoltre viene espresso il concetto che 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. Gli accessori sono classificati separatamente dal dispositivo con cui sono impiegati; comunque il software che serve a far funzionare un dispositivo o ad influenzarne l'uso rientra automaticamente nella stessa classe del dispositivo.*

*La sezione III dell'Allegato IX riporta 19 regole di classificazione suddivise per tipologia di dispositivi (dispositivi non invasivi, dispositivi invasivi, dispositivi attivi, regole speciali).*

*La MEDDEV 2.4/1, Rev. 9 (June 2010) offre una guida per l'interpretazione di tali regole, riportando esempi specifici.*

### 3. REQUISITI ESSENZIALI DEI DISPOSITIVI MEDICI

Occorre premettere che qualunque dispositivo medico (D.lgs. 46/97 art.4 e allegato I; D.lgs. 507/92 art. 2 e allegato 1) deve essere progettato e fabbricato in modo da soddisfare i seguenti **requisiti essenziali** affinché la sua utilizzazione, nelle condizioni e negli usi previsti:

- **non comprometta** lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti, fermo restando che gli eventuali rischi associati all'uso previsto devono essere di livello accettabile in rapporto ai benefici apportati al paziente e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza (requisito generale di sicurezza);
- **fornisca** le prestazioni (di prevenzione, diagnosi, terapia, controllo di una patologia ecc ecc) previste dal fabbricante (requisito generale di efficienza/efficacia).

 A tal fine, (art. 6 D.Lgs46/97; art 3 D.Lgs 507/92) la prima condizione che deve essere soddisfatta è che il dispositivo venga fabbricato **in conformità alle norme tecniche armonizzate** comunitarie e alle norme tecniche nazionali che le recepiscono (o di norme tecniche alternative equivalenti).

Tale corrispondenza viene:

- **1** dichiarata e documentata da parte del fabbricante;
- **2** verificata da parte dell'AC nella fase di valutazione della proposta di sperimentazione;
- **3** verificata da parte dell'ON nella fase di marcatura.



#### **NORME TECNICHE ARMONIZZATE.**

*Il legislatore europeo definisce, attraverso le Direttive, solo i requisiti essenziali minimi di sicurezza e non le specifiche tecniche del prodotto, la cui stesura è compito degli organismi di normazione.*

*Ai sensi della Direttiva 98/34/CE la "norma" è una "specificazione tecnica approvata da un organismo riconosciuto a svolgere attività normativa per applicazione ripetuta o continua, la cui osservazione non è obbligatoria, ed appartiene ad una delle seguenti categorie":*

*Norma Internazionale (ISO)/ Norma Europea (EN) / Norma Nazionale (UNI).*

*Le norme tecniche divengono "armonizzate" quando vengono adottate a livello europeo, su mandato della Commissione o dei Comitati Europei di Normalizzazione (CEN), solitamente costituiscono l'adozione in campo europeo di Norme internazionali (ISO o IEC).*

*Norme **ORIZZONTALI**: non si riferiscono a particolari dispositivi medici ma contengono regole e modalità per effettuare procedure e/o attività propedeutiche alla conformità: per esempio la norma UNI EN ISO 14155: 2012 "Clinical Investigation of medical devices for human subjects".*

*Norme **VERTICALI**: hanno validità specifica per una determinata tipologia di dispositivi medici, ad esempio la EN 45502-2-3:2010 "Dispositivi medici impiantabili attivi - Parte 2-3: Requisiti particolari per sistemi di impianto cocleare e sistemi di impianto uditivo del tronco encefalico"*

*Le norme armonizzate riflettono lo stato dell'arte relativamente alle conoscenze in un determinato settore.*

*L'applicazione delle norme tecniche, in linea di principio, **NON** è obbligatoria; tuttavia quando esse vengono citate nei provvedimenti legislativi interviene un livello di coerenza che prevede l'applicazione della specifica norma tecnica richiamata oppure di analoghe norme riconosciute a livello internazionale. In quest'ultimo caso devono essere dettagliatamente esplicitate le motivazioni della scelta.*

***Le norme tecniche sono coperte dal Copyright.***

***Le copie di tali norme devono essere acquistate e, in quanto soggette alla tutela prevista dalla normativa sul diritto d'autore, non possono essere riprodotte o pubblicate.***

---

## 4. VALUTAZIONE CLINICA

---

Per ottenere la marcatura CE da parte di un Organismo Notificato (**ON**), un fabbricante deve dimostrare che il dispositivo è conforme ai requisiti previsti di sicurezza ed prestazione in conformità alle norme tecniche specifiche.

Nell'allegato 7 del D.Lgs507/92 e nell'allegato X del D.Lgs46/97  viene introdotto il principio della necessità della **valutazione clinica** quale metodologia sistematica per la conferma dei requisiti clinici previsti per i dispositivi nelle loro normali condizioni di utilizzo e per la valutazione degli effetti collaterali e dell'accettabilità del rapporto rischi/benefici.

La valutazione clinica deve seguire una procedura definita e metodologicamente valida ed essere rappresentata da:

- una valutazione critica dei risultati delle specifiche indagini cliniche condotte sul dispositivo in esame;
- una valutazione critica della letteratura scientifica disponibile sui temi della sicurezza, delle prestazioni, delle caratteristiche di progettazione e della destinazione del dispositivo (quando è dimostrata l'equivalenza tra il dispositivo cui si riferiscono i dati e il dispositivo di cui si vogliono dimostrare le caratteristiche e quando i dati dimostrano adeguatamente la conformità ai requisiti essenziali pertinenti);
- l'analisi critica combinata dei dati clinici ottenuti dalla letteratura scientifica e dalle indagini cliniche condotte.

La valutazione clinica è un processo continuo effettuato per tutto il ciclo di vita di un dispositivo medico. E' eseguita in primo luogo durante il processo che conduce alla commercializzazione di un dispositivo medico (fase pre-marcatura CE) e poi ripetuta sistematicamente durante l'impiego del dispositivo nella normale pratica clinica (fase post-marcatura CE).

---

### 4.1 VALUTAZIONE CLINICA AI FINI DELLA MARCATURA CE

---

Per ottenere la marcatura CE, il fabbricante deve dimostrare che il dispositivo fornisce nelle normali condizioni di impiego le prestazioni per cui è stato progettato e che i rischi prevedibili e la frequenza degli eventuali eventi avversi siano ridotti al minimo accettabile tenuto conto dei benefici apportati. L'ON valuta se i dati clinici presentati dal fabbricante siano adeguati e sufficienti. In caso contrario non rilascia il marchio CE e può raccomandare lo svolgimento di ulteriori indagini cliniche.

Sebbene attualmente non sia previsto dalle Direttive l'obbligo della esecuzione di studi clinici ai fini della marcatura CE, nella realtà dei fatti si rende spesso necessaria *la valutazione dei dati generati da un'indagine clinica appositamente progettata per il dispositivo in questione*. Non sempre infatti la sicurezza e le prestazioni possono essere adeguatamente dimostrate con i dati forniti dalla letteratura scientifica già esistente o con altri mezzi. D'altra parte, per i dispositivi di classe III e impiantabili, le Direttive prevedono che siano di norma eseguite indagini cliniche.

Il Ministero della salute raccomanda, in particolare per i dispositivi di alta classe di rischio o dispositivi innovativi, lo svolgimento di specifiche indagini cliniche pre commercializzazione.

---

### 4.2 VALUTAZIONE CLINICA POST-COMMERCIALIZZAZIONE (POST - MARKET CLINICAL FOLLOW-UP)

---

La valutazione clinica svolta dal fabbricante, iniziata nella fase di pre-commercializzazione, continua dopo la marcatura CE per la conferma della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo, dell'accettabilità del rapporto rischio/beneficio e della identificazione di eventuali ulteriori rischi che possono emergere dall'impiego del prodotto su ampia scala e a lungo termine.

Dopo la marcatura CE gli stessi Organismi notificati devono effettuare un'analisi della valutazione clinica eseguita dal fabbricante in questa fase, anche al fine della conferma della marcatura CE, che ha una validità limitata nel tempo (massimo 5 anni).

Il processo di aggiornamento della valutazione dei dati clinici (follow-up clinico post-commercializzazione) fa parte dell'attività di sorveglianza post vendita del prodotto svolta dal fabbricante. I dati clinici che devono essere raccolti e valutati nella fase di post-vendita comprendono quelli derivanti: dall'esperienza clinica acquisita con il dispositivo (es.: database degli incidenti e eventi avversi, reclami da parte degli utilizzatori, registri redatti dal fabbricante, informazioni cliniche derivanti dalle eventuali azioni di sicurezza), e/o con dispositivi equivalenti; dalla revisione della letteratura scientifica pertinente; dai risultati delle indagini cliniche svolte con il dispositivo marcato (indagini post - market).



## VALUTAZIONE CLINICA

*Allegato 7 del D.Lgs507/92 -- Allegato X del D.Lgs46/97*

*1.1. La conferma del rispetto dei requisiti relativi alle caratteristiche e alle prestazioni specificate ai punti 1 e 3 dell'allegato I in condizioni normali di utilizzazione del dispositivo, nonché la valutazione degli effetti collaterali e dell'accettabilità del rapporto rischi/benefici di cui al punto 6 dell'allegato I devono basarsi, in linea di principio, su dati clinici.*

*La valutazione di tali dati, di seguito denominata "valutazione clinica", che tiene conto - ove necessario - delle eventuali norme armonizzate pertinenti, deve seguire una procedura definita e metodologicamente valida fondata alternativamente su:*

*1.1.1. un'analisi critica della letteratura scientifica pertinente attualmente disponibile sui temi della sicurezza, delle prestazioni, delle caratteristiche di progettazione e della destinazione d'uso del dispositivo qualora: sia dimostrata l'equivalenza tra il dispositivo in esame e il dispositivo cui si riferiscono i dati e i dati dimostrino adeguatamente la conformità ai requisiti essenziali pertinenti;*

*1.1.2. un'analisi critica di tutte le indagini cliniche condotte;*

*1.1.3. un'analisi critica dei dati clinici combinati di cui ai punti 1.1.1 e 1.1.2.*

*1.1-bis Per i dispositivi impiantabili e per i dispositivi appartenenti alla classe III vengono condotte indagini cliniche, salvo che non sia debitamente giustificato fondarsi sui dati clinici esistenti.*

*1.1-ter La valutazione clinica e il relativo esito sono documentati. La documentazione tecnica del dispositivo contiene tali documenti e/o i relativi riferimenti completi.*

*1.1-quater La valutazione clinica e la relativa documentazione sono attivamente aggiornati con dati derivanti dalla sorveglianza post-vendita. Ove non si consideri necessario il follow-up clinico post-vendita nell'ambito del piano di sorveglianza post-vendita applicato al dispositivo, tale conclusione va debitamente giustificata e documentata.*

*1.1-quinques Qualora non si ritenga opportuna la dimostrazione della conformità ai requisiti essenziali in base ai dati clinici, occorre fornire un'idonea giustificazione di tale esclusione in base ai risultati della gestione del rischio, tenendo conto anche della specificità dell'interazione tra il dispositivo e il corpo, delle prestazioni cliniche attese e delle affermazioni del fabbricante. Va debitamente provata l'adeguatezza della dimostrazione della conformità ai requisiti essenziali che si fondi solo sulla valutazione delle prestazioni, sulle prove al banco e sulla valutazione preclinica. Dette norme armonizzate assumono particolare importanza nel campo dei dispositivi medici in quanto le direttive europee prevedono che dall'applicazione di tali norme deriva una presunzione di conformità ai requisiti essenziali previsti per i singoli dispositivi sottoposti a marcatura CE.*

## 5. L'AUTORIZZAZIONE ALLO SVOLGIMENTO DI INDAGINI CLINICHE DI DISPOSITIVI MEDICI

### 5.1 RIFERIMENTI NORMATIVI SPECIFICI

I principali provvedimenti normativi  che disciplinano le indagini cliniche riguardanti i dispositivi medici sono di seguito riportati



*Decreto legislativo 507/92 e s.m.i., in particolare art. 7 e allegati 6 e 7. (dispositivi medici impiantabili attivi)*

*Decreto legislativo 46/97 e s.m.i., in particolare art. 14 e allegati VIII e X. (dispositivi medici delle classi III, II e I).*

*Decreto ministeriale 2 agosto 2005 "Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici"*

*Circolare 2 agosto 2011 "Chiarimenti sulle modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici"*

*Decreto del Ministro della salute 08 febbraio 2013. Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici. G.U. Serie Generale, n. 96 del 24 aprile 2013*

*Decreto Ministeriale 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, numero 46 e successive modificazioni"*

*Decreto del Ministro della salute 25 giugno 2014. "Modalità, procedure e condizioni per lo svolgimento delle indagini cliniche con dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell'articolo 7, comma 6, del decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 e successive modificazioni"*

L'indagine clinica è definita nella norma UNI EN ISO 14155: 2012 (Indagini cliniche dei dispositivi medici condotte su soggetti umani. Buona pratica clinica):

"[...] qualsiasi studio sistematico progettato e pianificato in soggetti umani intrapreso per verificare la sicurezza e/o le prestazioni di un dispositivo specifico.[...]"

### 5.2 INDAGINI CONDOTTE CON DISPOSITIVI PRIVI DI MARCATURA CE PER L'USO CUI SONO DESTINATI

La maggior parte delle indagini cliniche che richiedono una valutazione da parte del Ministero della salute riguarda dispositivi medici non marcati CE promosse dai fabbricanti dei dispositivi ai fini della marcatura CE (indagini pre-market).

In questi casi –come già evidenziato nella sezione 4- il fabbricante si propone di condurre un'indagine per raccogliere i dati clinici necessari per dimostrare la sicurezza e le prestazioni del dispositivo. Tali dati, insieme a quelli derivanti dalla letteratura scientifica, ai risultati dei test pre-clinici, ai dati di progettazione e alla specifica documentazione tecnica vanno inclusi nella documentazione che il fabbricante deve sottoporre ad un Organismo notificato (ON). L'Organismo, in caso di valutazione positiva, rilascia la marcatura CE (con validità limitata nel tempo), che certifica la sicurezza e la prestazione clinica del dispositivo **limitatamente**, tuttavia, **alle indicazioni e alle procedure** che sono dettagliatamente riportate nelle Istruzioni per l'uso (IFU) fornite dal fabbricante a corredo del prodotto.

**N.B.**

Ai sensi delle vigenti normative, i dispositivi medici vanno impiegati per le destinazioni d'uso e secondo le istruzioni (IFU)\* certificate e non ne è autorizzato l'uso secondo procedure e indicazioni diverse, fatti salvo casi eccezionali di emergenza ed urgenza con pericolo di vita per i pazienti.  (Vedi sezione 12.)

\* (IFU) Instructions for Use

Le indagini condotte con dispositivi privi di marcatura per l'uso cui sono destinati possono essere promosse anche da Università, Ospedali, Istituti di ricerca, Società scientifiche ed Istituzioni diverse dai fabbricanti, nella maggior parte dei casi, a scopo di studio e ricerca e non ai fini della marcatura CE o commerciali (cosiddette indagini no-profit).

### 5.3 INDAGINI CONDOTTE CON DISPOSITIVI MARCATI PER L'USO CUI SONO DESTINATI

In aggiunta alle indagini descritte al punto 5.2 un'altra importante categoria di indagini cliniche di dispositivi medici è rappresentata dagli studi condotti con dispositivi marcati CE, non modificati nelle caratteristiche, impiegati per la stessa destinazione d'uso oggetto della marcatura CE ed utilizzati secondo le istruzioni d'uso (IFU) redatte dal fabbricante (cosiddette indagini post - market). Tali studi sono condotti per la conferma della sicurezza e prestazione del dispositivo, dell'accettabilità del rapporto rischio/beneficio e della identificazione del rischio residuo o dell'eventuale rischio emergente sulla base dell'impiego del prodotto su ampia scala e a lungo termine e, nella massima parte dei casi, fanno parte del processo di follow up post commercializzazione richiesto al fabbricante.

Anche gli studi post-market possono essere promossi da Università, Ospedali, Istituti di ricerca, Società scientifiche ed Istituzioni diverse dai fabbricanti.

### 5.4 L'AUTORIZZAZIONE ALLO SVOLGIMENTO DI INDAGINI CLINICHE DEI DISPOSITIVI MEDICI

Da un punto di vista regolatorio nel settore dei dispositivi medici, con il termine "indagine clinica" si ricomprendono due categorie di studi:

**A)** gli studi clinici, compresi gli studi di fattibilità, 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.

Tali indagini possono essere finalizzate alla marcatura CE e alla commercializzazione (cosiddette *indagini pre-market*) o possono anche essere condotte per motivi di ricerca e studio (cosiddette *indagini pre-market no profit*).

**Tali studi debbono essere notificati al Ministero della salute\* e presentati ai Comitati Etici competenti per territorio, che hanno il compito di valutare, in modo autonomo e indipendente, lo studio proposto.**

\*secondo le modalità illustrate nelle sezioni 6 e 7 

**B)** gli 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).

**Per poter avviare tali indagini lo Sponsor sottopone la documentazione ai Comitati etici competenti per territorio che hanno il compito di valutare lo studio proposto e di rilasciare un parere che è vincolante ai fini dell'avvio della sperimentazione.**

Al Ministero  va inviata la comunicazione di avvio della indagine mediante la compilazione di un modulo *on line*.

[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=2492&area=dispositivi-medici&menu=sperimentazione](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=2492&area=dispositivi-medici&menu=sperimentazione)



Circolare 2 agosto 2011 del Ministero della Salute

*“in conformità a quanto previsto dall'art. 14, comma 8, del decreto legislativo 46/97 e s.m.i. e dall'art. 7, comma 8, del decreto legislativo 507/92, e s.m.i., le disposizioni dei suddetti decreti non si applicano alle indagini cliniche svolte con dispositivi recanti la marcatura CE utilizzati secondo l'indicazione d'uso prevista dalla procedura di valutazione della conformità e non modificati nella loro struttura.*

*Per la conduzione di tali indagini, è richiesto il parere favorevole del Comitato etico competente ed è prevista la comunicazione dell'avvio dell'indagine stessa al Ministero della salute con le modalità indicate sul sito web del Ministero.*

#### 5.5 INDAGINI CLINICHE PER LE QUALI È NECESSARIO PRESENTARE LA NOTIFICA AL MINISTERO DELLA SALUTE

Sulla base di quanto rappresentato nei punti precedenti, appare evidente che diviene necessario effettuare la notifica di indagine clinica al Ministero della salute nei seguenti casi:

- quando viene proposto per l'utilizzo un dispositivo completamente **nuovo** non disponibile sul mercato;  
oppure
- quando un dispositivo già marcato viene proposto per una **nuova indicazione** di uso;  
oppure
- quando un dispositivo già marcato è modificato e **la modifica influisce significativamente sulla sicurezza clinica e/o sulle prestazioni**, in misura tale da comportare una revisione della valutazione del rischio, come ad esempio nei casi di:
  - impiego di **nuovi materiali**, in particolar modo se a contatto con il corpo umano;
  - impiego di materiali conosciuti ma utilizzati in distretti corporei nei quali tali materiali **non sono mai stati** utilizzati;
  - impiego del dispositivo per un **tempo significativamente maggiore** rispetto alle esperienze cliniche precedenti.
  - modifica del dispositivo con conseguente **variazione del profilo di sicurezza e/o performance**.

L'obbligo della notifica è indipendente dalle finalità commerciali dell'indagine clinica al fine della marcatura CE e sussiste anche nel caso di indagini promosse ai soli fini di studio e ricerca.

## 5.6 TIPOLOGIE DI INDAGINI

Le indagini cliniche di dispositivi medici possono essere condotte solo dopo che siano state raccolte sufficienti informazioni sulle caratteristiche del prodotto e sulla sua sicurezza preclinica.

In base al disegno dello studio le indagini cliniche si possono configurare in varie tipologie (es.: studi osservazionali/non interventistici, interventistici, studi controllati/non controllati, studi randomizzati/ non randomizzati, studi in aperto o in cieco).

Il piano di sviluppo di un dispositivo medico, soprattutto nei casi di prodotti **innovativi**, prevede una fase preliminare, in cui si testa il prodotto all'interno di studi cosiddetti di fattibilità (o studi pilota) su un piccolo campione (10/15) ed una seconda fase caratterizzata da studi su un campione più numeroso (studi "pivotal").

Nel caso di dispositivi appartenenti a categorie già da tempo utilizzate in ambito clinico, il dispositivo sperimentale, potrebbe ricevere il marchio CE prima della conclusione prevista della indagine, sotto la responsabilità dell'Organismo notificato. Infatti l'ON, dopo aver valutato che i risultati preliminari e i dati dei report ad interim sono sufficienti a garantire la conformità ai requisiti essenziali richiesti dalla normativa, rilascia il marchio CE.

Il piano clinico va ulteriormente aggiornato con i dati derivanti dalla sorveglianza del prodotto immesso sul mercato e da indagini finalizzate ad approfondire la valutazione del rischio residuo.

Quest'ultima tipologia di indagini, (cosiddette indagini post-market) promosse dal fabbricante -ma in alcuni casi anche da sperimentatori al solo scopo di ricerca- riveste un ruolo di particolare rilievo.

Tali indagini vengono svolte al fine di raccogliere i dati clinici per la conferma del beneficio clinico e delle prestazioni cliniche del dispositivo. Sono particolarmente utili per la produzione di dati sulla sicurezza e prestazioni relativi al follow-up a lungo termine dei dispositivi impiantabili (follow-up che può essere anche decennale) e di dati relativi all'utilizzo su ampio campione di pazienti selezionati con requisiti meno restrittivi, dalla cui analisi possono emergere nuovi rischi inattesi, correlati al dispositivo altrimenti difficilmente evidenziabili nella fase pre-market.



*Gli studi di fattibilità o studi pilota sono indagini cliniche effettuate 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. Nella massima parte dei casi, tali studi sono caratterizzati da un campione piccolo di pazienti, da requisiti di selezione molto restrittivi e devono essere preceduti da un accurato training dello sperimentatore, al fine di garantire un alto livello di sicurezza, in special modo quando si tratta di prodotti innovativi e di alta classe di rischio.*

*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.*

## 6. LA NOTIFICA DI INDAGINE CLINICA AL MINISTERO DELLA SALUTE

L'allegato 6 del D.Lgs 507/92 e l'allegato VIII del D.Lgs 46/97 definiscono, in modo simile, le dichiarazioni e la documentazione che deve essere redatta dal fabbricante ai fini della notifica di indagine clinica al Ministero della salute.

Il Decreto 2 agosto 2005 definisce le modalità e procedure della presentazione della notifica e, nel riprendere le previsioni contenute nei sopraccitati allegati ai decreti, specificata la documentazione e le informazioni da allegare alla stessa:

- a) dichiarazioni del Fabbricante;
- b) la documentazione a corredo della notifica;
- c) documentazione che il Fabbricante deve tenere a disposizione del Ministero della salute.

### 6.1 DOCUMENTAZIONE CHE IL FABBRICANTE/SPONSOR DEVE INVIARE AL MINISTERO PER POTER AVVIARE UN'INDAGINE CLINICA CON DISPOSITIVO NON MARCATO CE

1. Notifica di indagine clinica;
2. Ricevuta di versamento della tassa prevista di € 2160,45  
Intestatario del C/C: Tesoreria Provinciale di Viterbo  
IBAN: IT24F076011450000060413416  
Causale: -riferimento all'art. 5, comma 12, L. 407/90; - richiesta di autorizzazione allo svolgimento di indagine clinica con dispositivo medico, (specificare il titolo dello studio);- Ministero della salute  
Per i versamenti dall'estero è necessario utilizzare anche il codice swift: BPPITRRXXX
3. Documentazione relativa al legale rappresentante del fabbricante o del mandatario  (punto 2.6 della circolare 2 agosto 2011);
4. Dichiarazione del fabbricante;
5. Procura, nel caso di soggetti delegati;
6. Copia del parere del Comitato etico del centro clinico coinvolto **ovvero dichiarazione di avvenuta richiesta** di parere al Comitato stesso;
7. Modello riassuntivo;;
8. Istruzioni sull'uso del dispositivo (IFU) con inclusa l'indicazione "destinato esclusivamente ad indagine clinica";
9. Protocollo clinico.



*Documentazione relativa al legale rappresentante del fabbricante o del mandatario*

*circolare 2 agosto 2011 Ministero della Salute*

*2.6 La qualità di legale rappresentante del fabbricante o del mandatario, nell'ipotesi di fabbricanti non comunitari, potrà essere dimostrata mediante, alternativamente:*

*a) certificati o attestazioni rilasciati dalla competente autorità dello Stato estero, corredati di traduzione italiana autenticata dall'autorità consolare italiana che ne attesta la conformità all'originale;*

*b) copia del certificato della ditta istante della competente camera di commercio industria artigianato e agricoltura corredato di traduzione italiana autenticata dall'autorità consolare italiana che ne attesta la conformità all'originale;*

*c) dichiarazione sostitutiva di notorietà,\* ai sensi dell'art. 47 del decreto del Presidente della Repubblica 445/00 e s.m.i. rilasciata dal soggetto sottoscrittore della notifica, purché residente o cittadino UE e corredata da copia di valido documento di identità*

*\* sul portale del Ministero è disponibile il modulo in formato bilingue al fine di facilitare la comprensione e la compilazione da parte di utenti stranieri.*

Inoltre, per i dispositivi appartenenti alla classe III, dispositivi impiantabili compresi quelli attivi e dispositivi invasivi a lungo termine appartenenti alle classi IIa e IIb devono essere trasmessi:

10. Clinical Investigator's Brochure.
11. Documentazione relativa all'analisi dei rischi ed elenco delle norme applicate, nonché descrizione delle soluzioni adottate per soddisfare i requisiti essenziali.
12. Documentazione necessaria per la valutazione della idoneità delle strutture allo svolgimento di indagini cliniche con dispositivi medici (🔒 vedi 6.3).

Per i dispositivi appartenenti alla classe I, alla classe IIa e IIb diversi dai precedenti deve essere trasmessa inoltre:

- 10 Dichiarazione comprovante l'avvenuta valutazione dei rischi e le misure intraprese per minimizzare gli stessi.
- 11 Documentazione necessaria per la valutazione della idoneità delle strutture allo svolgimento di indagini cliniche con dispositivi medici (🔒 vedi 6.3).

Nella appendice D (🔒) sono forniti orientamenti sulle informazioni tecniche che è opportuno inserire nella documentazione per specifiche categorie di dispositivi di alta classe di rischio.

#### 6.2 DOCUMENTAZIONE IN CASO DI INDAGINI NO PROFIT DI DISPOSITIVI NON MARCATI PER L'UTILIZZO CUI SONO DESTINATI.

Le indagini cliniche non pianificate a scopo commerciale e alla marcatura CE (cosiddette **indagini "No Profit"**), non sono esplicitamente disciplinate dalle Direttive Europee. Tuttavia, in Italia, come nella massima parte degli Stati membri, anche nei casi in cui non si evidenzia un obiettivo commerciale, tali indagini vengono valutate in base agli stessi principi utilizzati per le indagini commerciali. Il Ministero della salute, infatti, per la tutela della salute dei pazienti applica, per evidenti motivi di logica ed analogia, le stesse procedure previste per le indagini cliniche finalizzate alla marcatura CE.

Pertanto il procedimento previsto rimane identico nei due casi: nel caso delle indagini no profit, lo "Sponsor" (Università, Ospedali, Enti di ricerca, ecc.) assume le funzioni e le responsabilità previste dalle norme europee per il Fabbricante, provvedendo alla compilazione e alla sottoscrizione della documentazione prevista (notifica, dichiarazione dello sponsor, modello riassuntivo, IFU ecc.) ed agli adempimenti previsti in tema di responsabilità legale, copertura assicurativa, ecc.

🔒 Nelle indagini no-profit, il maggiore ostacolo per lo Sponsor è rappresentato dalla difficoltà di assumersi in proprio la responsabilità della sottoscrizione della "dichiarazione del fabbricante", documento tecnico che il fabbricante è, invece, agevolmente in grado di sottoscrivere in quanto concernente aspetti di sua specifica competenza (es.: identificazione e conformità alle norme tecniche specifiche, assenza/presenza di derivati del sangue, di tessuti animali, ecc ecc).

Di conseguenza lo Sponsor può avere difficoltà nel disporre della documentazione da presentare alla AC (es.: disegni di progettazione, metodi di fabbricazione, di sterilizzazione, schemi dei componenti, analisi del rischio ecc).

Tuttavia lo Sponsor può richiedere ed ottenere dal Fabbricante la sottoscrizione delle dichiarazioni tecniche nonché la documentazione necessarie per presentare la notifica, rendendo possibile, in molti casi pratici, lo svolgimento della indagine.

Ulteriori chiarimenti in relazione a casi specifici **di indagini no-profit**, possono essere richiesti via mail all'Ufficio VI della DGDMF al seguente indirizzo PEC **[dgfdm@postacert.sanita.it](mailto:dgfdm@postacert.sanita.it)**

A breve saranno disponibili sul portale del Ministero i moduli predisposti specificamente per la notifica di indagini no profit

---

***6.3 DOCUMENTAZIONE NECESSARIA PER LA VALUTAZIONE DELLA IDONEITÀ DELLE STRUTTURE ALLO SVOLGIMENTO DI INDAGINI CLINICHE.***

---

I decreti ministeriali 12 marzo 2013 e 25 giugno 2014 – definiscono i requisiti che le strutture sanitarie debbono possedere al fine di partecipare a indagini cliniche di dispositivi medici non marcati CE  - **vedi Sezione 7.**

In conseguenza della recente emanazione di tali norme si è aggiunto, per lo Sponsor/fabbricante, l'adempimento di fornire le informazioni necessarie per la valutazione della competenza ed esperienza degli sperimentatori e del centro in cui si intende svolgere la sperimentazione.

Tale documentazione, già elencata al punto 6.1, è costituita da:

- Curriculum Vitae dello sperimentatore principale contenente, tra l'altro, informazioni sulle attività di sperimentazione clinica svolte e sull'esperienza clinica di utilizzo di dispositivi medici appartenenti alla stessa tipologia e classe del dispositivo oggetto d' indagine;
- Dichiarazione del Direttore della unità operativa concernente le attività di sperimentazione clinica e l'attività clinica ivi svolta, con particolare riguardo all'impiego di dispositivi medici appartenenti alla stessa tipologia e classe del dispositivo oggetto della indagine.

## 7. LE STRUTTURE SANITARIE IDONEE ALLO SVOLGIMENTO DELLE INDAGINI CLINICHE.

### 7.1 IDONEITÀ DELLE STRUTTURE ALLO SVOLGIMENTO DELLE INDAGINI CLINICHE PRE- MARKET

Il decreto ministeriale 12 marzo 2013 individua limiti e condizioni per la valutazione della idoneità delle strutture sanitarie allo svolgimento di indagini cliniche con i dispositivi di III, II e I classe.

Il recente decreto ministeriale 25 giugno 2014 individua modalità, procedure e condizioni per lo svolgimento delle indagini con dispositivi medici impiantabili attivi (DMIA).

Tali norme individuano ulteriori tipologie di strutture rispetto a quelle già previste dai D.Lgs 46/97 e 507/92 e rappresentano una evoluzione rispetto alla precedente situazione caratterizzata dal riconoscimento della idoneità delle strutture sanitarie alla conduzione di indagini cliniche esclusivamente sulla base della loro natura giuridica.

Viene introdotto sostanzialmente il principio secondo cui tutte le strutture sanitarie, pubbliche e private accreditate con il SSN, possono essere sede di indagini se, con specifico riferimento alla tipologia e classe di rischio del dispositivo da sperimentare, soddisfano i requisiti di:

- documentata competenza in materia di studi clinici controllati con esperienza nell'ambito specifico della sperimentazione, supportata da pubblicazioni scientifiche ovvero brevetti o altra evidenza di analogo livello;
- utilizzo consolidato e documentato nella normale pratica clinica presso la struttura ove si svolge la sperimentazione di dispositivi medici della stessa tipologia e classe di rischio del dispositivo da sperimentare.

Un importante aspetto da evidenziare è rappresentato dal fatto che i requisiti delle strutture presso cui si intende svolgere la sperimentazione vanno valutati in relazione alla tipologia e classe di rischio del dispositivo da sperimentare.

Il decreto 25 giugno 2014 prevede, inoltre, la istituzione di un elenco delle strutture idonee da tenersi presso il Ministero della salute.

	Nuove strutture	
A Strutture già previste	B Alta classe di rischio-DMIA*	Bassa classe di rischio
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aziende Ospedaliere (ivi comprese le Aziende Ospedaliere Universitarie)</li> <li>• Policlinici Universitari</li> <li>• IRCCS</li> <li>• Istituti ed Enti ecclesiastici</li> <li>• Presidi Ospedalieri in sper. Gestionale *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presidi Ospedalieri convenzionati con le Università **</li> <li>• Presidi Ospedalieri delle ASL ***</li> <li>• Istituti qualificati presidi ASL***</li> <li>• Enti di ricerca ***</li> <li>• Centri di ricerca e riabilitazione pubblici ***</li> <li>• Case di Cura private accreditate ***</li> </ul>	<p>Oltre alle strutture A e B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulatori specialistici delle ASL</li> </ul>

\* Devono soddisfare i criteri organizzativi previsti per le strutture di alta specialità.

\*\* Le unità eleggibili per la sperimentazione sono quelle oggetto della convenzione con l'Università.

*\*\*\* Nel caso di indagini con DMIA le unità prescelte eleggibili per la sperimentazione devono soddisfare i criteri organizzativi previsti per le strutture di alta specialità*

*\*\*\* Nel caso di indagini con DM di alta classe di rischio (III; IIb e IIa impiantabili, invasivi a lungo termine) le unità eleggibili per la sperimentazione devono soddisfare i criteri organizzativi previsti per le strutture di alta specialità o per gli ospedali specializzati.*

---

**7.2 IDONEITÀ DELLE STRUTTURE ALLO SVOLGIMENTO DELLE INDAGINI CLINICHE POST MARKET**

---

Le indagini cliniche con dispositivi medici recanti la marcatura CE e impiegati secondo la destinazione d'uso prevista dal procedimento di valutazione della conformità, (cosiddette indagini cliniche post-market), previa approvazione da parte del Comitato Etico di riferimento, possono –come specificato precedentemente- essere direttamente avviate, con il solo obbligo di inviare al Ministero della salute la comunicazione dell'avvio della indagine.

Non è previsto in questi casi nessun tipo di autorizzazione da parte del Ministero della salute concernente l'avvio della sperimentazione o la valutazione della idoneità delle strutture presso le quali possono essere svolte le indagini.

In questi casi, infatti vengono utilizzati prodotti marcati che possono essere quindi liberamente utilizzati nella pratica clinica corrente da parte di personale qualificato presso qualsiasi struttura sanitaria pubblica o privata autorizzata (quindi anche ambulatori privati, studi odontoiatrici ecc.).

Spetta al Comitato etico territorialmente competente esprimere (valutando anche la idoneità degli sperimentatori e della struttura) l'eventuale parere favorevole allo svolgimento di tali indagini.

## 8. ALCUNE CONSIDERAZIONI RELATIVE AI COMITATI ETICI

Con il decreto del Ministro della salute 8 febbraio 2013 sono stati definiti i criteri per la composizione dei Comitati etici e per il loro funzionamento.

Tale provvedimento, nell'evidenziare che i Comitati etici hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, introduce con particolare riferimento alle valutazioni delle indagini cliniche con dispositivi medici, sostanziali modifiche nella composizione dei Comitati etici mediante la previsione di esperti in tale complesso settore ed evidenzia la necessità che in sede di valutazione, per gli aspetti etici, tecnico-scientifici e metodologici, si faccia riferimento anche:

- **A)** alle pertinenti norme tecniche indicate dall'articolo 3 del decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 e successive modifiche o dall'articolo 6 del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modifiche
- **B)** alla norma tecnica UNI EN ISO 14155:2012 "Indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani. Buona pratica clinica" e successive modifiche oppure alle norme tecniche alternative equivalenti; e alle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, di cui al decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, nella misura in cui esse sono applicabili alle indagini cliniche con dispositivi medici.

La valutazione dei Comitati etici, in materia di indagini cliniche di tutte le tipologie di dispositivi medici, deve tener conto anche delle previsioni di cui:

- **C)** all'articolo 7 e dagli allegati 6 e 7 del decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 e successive modifiche;
- 
- **D)** all'articolo 14 ed agli allegati VIII e X del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modifiche.

Con riferimento ai punti sopra indicati, richiamati dal decreto 8 febbraio 2013, si rappresenta quanto segue:

- **A)** Nella sezione 3  di questo documento "REQUISITI ESSENZIALI DEI DISPOSITIVI", cui si rimanda per approfondimenti, sono già stati focalizzati alcuni aspetti relativi alle norme tecniche citate dall'articolo 3 D.Lgs 507/92 e dall'articolo 6 D.Lgs 46/97

- **B** Per quanto riguarda il riferimento alla norme tecniche UNI EN ISO 14155:2012 “Indagine clinica dei dispositivi medici su soggetti umani. Buona pratica clinica” si evidenzia che le indagini cliniche con dispositivi medici sono oggetto di tale norma tecnica e per quanto applicabili alle linee guida dell’Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

La UNI EN ISO 14155: 2012 , nel settore dei dispositivi medici rappresenta il codice di “Buona Pratica Clinica e costituisce lo strumento essenziale per gli attori coinvolti (fabbricante/sponsor, monitor, sperimentatore, Comitati etici, Autorità regolatorie).

Nella ISO 14155 vengono tra l’altro approfonditi gli aspetti etici relativi alla sperimentazione, descritte le procedure per l’ottenimento del consenso informato ed elencati i documenti che devono essere forniti al Comitato etico.

I successivi capitoli descrivono le procedure e le metodologie di riferimento di uno studio clinico con dispositivi medici, dalla pianificazione fino alla chiusura dell’indagine. In ultimo vengono focalizzate le responsabilità correlate alla sperimentazione dello Sponsor, dei monitor e degli sperimentatori.

Alla Norma sono allegati le Appendici, che sintetizzano i contenuti dei documenti essenziali per la pianificazione di una indagine clinica (Protocollo Clinico, Clinical Investigator’s Brochure, Case Report Forms, Rapporto Finale dello studio clinico).

La finalità della norma è quella di dettare i requisiti generali tesi alla protezione dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti umani coinvolti, ad assicurare la condotta scientifica delle indagini, definendone le responsabilità dei vari attori coinvolti.

 **UNI EN ISO 14155:2012**

**Capitoli**

1. *Norma di riferimento (ISO 14971 Medical devices–Application of risk management to medical devices ) \**
2. *Termini e definizioni*
3. *Considerazioni etiche e Ruolo dei Comitati etici*
4. *Pianificazione dell’indagine clinica*
5. *Condizione scientifica dell’indagine clinica*
6. *Procedure di conclusione/ sospensione/ interruzione dell’indagine clinica*
7. *Responsabilità dello Sponsor e del Monitor*
8. *Responsabilità dello Sperimentatore*

*Appendici:*

- A - Protocollo Clinico (CIP)*
- B - Investigator’s Brochure (IB)*
- C - Case report forms (CRF)*
- D - Relazione sulla Indagine Clinica*
- E - Documenti essenziali per l’indagine clinica (tabella)*
- F - Categorizzazione degli Eventi Avversi*

**Le norme tecniche sono coperte dal Copyright.**

**Le copie di tali norme devono essere acquistate e, in quanto soggette alla tutela prevista dalla normativa sul diritto d’autore, non possono essere riprodotte**

A sua volta, la norma ISO 14155, contiene il fondamentale riferimento alla Norma ISO 14971  “Dispositivi medici– Applicazione della gestione del rischio ai dispositivi medici”, la cui osservanza è il prerequisito essenziale per avviare l’indagine clinica.

Tale norma, infatti, specifica la procedura che consente al fabbricante di identificare i pericoli affinché vengano stimati, valutati e controllati i rischi associati all’uso del dispositivo, ed eliminati o ridotti ove possibile.

La norma inoltre, definisce anche la procedura per monitorare l’efficacia dei controlli che il medesimo fabbricante definirà al fine di garantire la “sicurezza” del dispositivo.

 **ISO 14971:** “2012 Medical devices – Application of risk management to medical devices”.

**Gestione del rischio (risk management)**

**Valutazione del rischio (risk assessment)**

- *identificazione delle caratteristiche relative alla sicurezza in base alla destinazione d'uso del dispositivo medico;*

- *Identificazione dei pericoli;*
- *Quantificazione del rischio per ogni situazione di pericolo che potrebbe crearsi durante l’ uso del dispositivo.*

**Analisi successiva sulla accettabilità del rischio residuo.**

**Controllo del rischio (risk control) esame ed implementazione:**

**Implementazione di misure di controllo del rischio**

- *Valutazione del rischio residuo*
- *Analisi rischio/beneficio*
- *Rischi derivanti da misure di controllo del rischio*
- *Completezza del controllo del rischio*

**C** La sezione 5  di questo documento che tratta la notifica di indagine clinica al Ministero della salute, cui si rimanda per approfondimenti, fa riferimento all’allegato 6 del D.Lgs 507/92 e all’allegato VIII del D.Lgs 46/97 che definiscono, in modo simile, le dichiarazioni e la documentazione che deve essere redatta dal fabbricante.

**D** L'allegato 7 del D.Lgs 507/92 e l'allegato X del D.Lgs 46/97

definiscono le condizioni di contesto, eticità, obiettivi e metodologie che devono essere realizzate nello svolgimento delle indagini cliniche con i dispositivi medici, e individuano, pertanto, un primo quadro di riferimento per la valutazione della qualità dell'indagine clinica.

E' obbligatorio che tutte le misure relative alla protezione dei soggetti umani siano svolte nello spirito della dichiarazione di Helsinki.

Ciò vale per ogni fase dell'indagine clinica, dalla prima considerazione della necessità e sulla giustificazione dello studio fino alla pubblicazione dei risultati.

All.7 D.Lgs 507/92/All.X D.Lgs 46/97

### **Indaginicliniche**

#### **Obiettivi:**

*verificare che in condizioni normali di utilizzazione le prestazioni del dispositivo siano conformi a quelle assegnate dal fabbricante*

*stabilire eventuali effetti collaterali indesiderati in condizioni normali di utilizzazione e valutare se questi ultimi rappresentano un rischio rispetto alle prestazioni assegnate al dispositivo.*

#### **Considerazioni etiche:**

*Le indagini cliniche devono essere svolte secondo la Dichiarazione di Helsinki. Dalla prima riflessione sulla necessità e sulla giustificazione dello studio alla pubblicazione finale dei risultati.*

#### **Metodi:**

*Le indagini devono essere svolte secondo un piano clinico*

*le procedure utilizzate devono essere adeguate al dispositivo in esame*

*le condizioni in cui si svolgono le indagini devono essere simili alle condizioni normali di utilizzazione del dispositivo*

*tutti gli eventi avversi gravi devono essere registrati integralmente e immediatamente comunicati al Ministero della salute e a tutte le altre AC degli Stati membri in cui è condotta l'indagine*

*le indagini devono essere svolte sotto la responsabilità di un medico specialista o di una persona qualificata*

*deve essere redatta la relazione finale con valutazione clinica di tutti i dati ottenuti.*

## 9. EMENDAMENTI

### 9.1 EMENDAMENTI ALLA INDAGINE CLINICA PRE-MARKET SU INIZIATIVA DELLO SPONSOR.

Dopo il rilascio della autorizzazione da parte del Ministero della salute e del parere favorevole del Comitato etico, tutte le proposte di modifica, che lo sponsor vorrà apportare all'indagine clinica, dovranno essere sottoposte al Ministero e al Comitato etico prima di essere messe in atto.

In particolare, debbono essere sottoposti, prima di essere applicati, al vaglio del Ministero e del Comitato etico gli **emendamenti sostanziali**.

Gli emendamenti non sostanziali dovranno essere registrati e trasmessi al Ministero e al Comitato etico.

Il promotore dello studio decide se gli emendamenti che intende apportare hanno un carattere di sostanzialità quando ritiene che questi possano avere un probabile impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:

- la sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione;
- la validità scientifica dello studio;
- la conduzione o la gestione dello studio;
- prestazioni e sicurezza del dispositivo utilizzato nello studio.

Non tutti gli emendamenti sostanziali debbono essere approvati dal Ministero per poter essere applicati, alcuni pur avendo carattere di sostanzialità vanno trasmessi ma non necessitano di una specifica autorizzazione.

Gli emendamenti sostanziali che vanno trasmessi al solo scopo informativo sono quelli che non hanno implicazioni immediate e dirette sugli aspetti di sicurezza, eticità e validità scientifica dell'indagine clinica.

A questo proposito è stata predisposta a scopo orientativo una lista (  appendice **D**) di esempi di possibili emendamenti che il Ministero considera, in linea di massima, sostanziali (con autorizzazione), sostanziali (senza autorizzazione) e non sostanziali.

Tale lista, che non deve essere considerata esaustiva, è stata compilata sulla base dell'esperienza pratica dell'attività di valutazione dell'Ufficio Indagini Cliniche dei dispositivi medici del Ministero, per fornire una guida ai promotori delle indagini cliniche nell'identificazione del carattere di sostanzialità degli emendamenti e nella corretta individuazione della procedure di trasmissione.

**N.B**

modifiche strutturali relative alle componenti chimico-fisiche del dispositivo medico e/o ogni modificazione dei processi di progettazione fabbricazione, assemblaggio, confezionamento che possano influire sulle caratteristiche di sicurezza e prestazioni del dispositivo comportano che il dispositivo medico utilizzato nell'indagine vada considerato quale nuovo dispositivo e quindi sia oggetto di **una nuova notifica** da sottoporre a valutazione del Ministero e del Comitato etico (D.M. 2 agosto 2005, art. 5).

### 9.1.1 LA DOMANDA DI EMENDAMENTO SOSTANZIALE

La domanda di emendamento sostanziale o la trasmissione della comunicazione di emendamento a scopo informativo al Ministero può essere fatta dal:

- fabbricante del dispositivo medico/promotore dell'indagine clinica o dal suo mandatario, nel caso di fabbricanti con sede legale fuori dall'Unione Europea;
- procuratore incaricato dal promotore a svolgere gli adempimenti connessi all'indagine clinica tra cui la gestione dei rapporti con il Ministero.

La domanda di emendamento sostanziale deve contenere le seguenti informazioni:

- dati per l'identificazione dello studio;
- titolo, codice del protocollo clinico assegnato dal promotore, codice EUDAMED  (se disponibile), numero di protocollo amministrativo assegnato dal Ministero al ricevimento della notifica e comunicato al promotore;
- dati relativi all'identificazione del promotore;
- identificazione dell'emendamento (numero e data dell'emendamento): una domanda di emendamento può riguardare anche più di una variazione;
- descrizione dell'emendamento e rationale.

Qualora l'emendamento riguardi la **documentazione** presentata a supporto della notifica iniziale, alla domanda deve essere allegato:

- l'elenco delle modifiche introdotte con l'estratto dei documenti modificati che tenga traccia degli aspetti emendati;
- l'elenco delle modifiche introdotte con la nuova versione dei documenti modificati, laddove le modifiche siano così ampie e sostanziali da giustificare una nuova versione (da contraddistinguere da numero di versione e data);
- informazioni di supporto, se applicabili, riguardanti:
  - una valutazione aggiornata del rapporto rischio/beneficio;
  - possibili conseguenze per i soggetti già inclusi nello studio;
  - possibili conseguenze per la valutazione dei risultati.

Se l'emendamento riguarda informazioni contenute nel modulo di notifica e nel modello riassuntivo, tali modelli debbono essere presentati nuovamente con le sezioni emendate, datati e firmati.



*EUDAMED (European Database on Medical Devices) è un rilevante progetto della Commissione europea finalizzato allo scambio di informazioni sui dispositivi medici tra le Autorità Competenti degli Stati membri e la Commissione stessa.*

*In estrema sintesi è un database di sistema attualmente in via di progressivo sviluppo ed implementazione, che mediante una interfaccia basata sul Web costituisce il repository centrale per lo scambio di informazioni su tutti gli aspetti relativi ai dispositivi: registrazione dei fabbricanti e dispositivi, commercializzazione, vigilanza, indagini cliniche.*

*Per quanto riguarda le indagini cliniche, per adesso spetta alle AC registrare le indagini per le quali viene presentata notifica (con la generazione di un codice Eudamed specifico per ciascuna indagine)*

*Nel prossimo futuro il sistema sarà direttamente utilizzato dai fabbricanti e dagli operatori del settore per la diretta immissione di tutti i dati relativi ai dispositivi.*

 Il Ministero, ai sensi della circolare 2 agosto 2011, ha 30 giorni dalla data di ricevimento di una domanda di emendamento sostanziale per comunicare l'esito della valutazione. Nel caso in cui sia necessario richiedere integrazioni di documenti mancanti o chiarimenti, tale tempistica può essere sospesa fino all'acquisizione delle informazioni.

Il promotore dello studio deve aspettare la comunicazione da parte del Ministero e il parere favorevole del Comitato etico prima di mettere in atto l'emendamento sostanziale.

 circolare 2 agosto 2011 Ministero della Salute

*5.1 Si precisa che l'ufficio Sperimentazione clinica, al ricevimento della richiesta di emendamento di una indagine clinica, corredata del parere favorevole del comitato etico competente, invia una nota relativa all'esito del check di completezza della documentazione sia tecnica che amministrativa, qualora vengano ravvisate carenze istruttorie.*

*5.2 L'Ufficio Sperimentazione clinica comunica, orientativamente nei successivi trenta giorni dalla data di ricevimento di una comunicazione di emendamento, l'esito della valutazione sulla richiesta di emendamento presentata, fatta salva la sospensione del termine medesimo per il tempo che intercorre tra l'eventuale richiesta di integrazioni di documenti mancanti e la completa acquisizione delle stesse entro i termini indicati dall'Ufficio Sperimentazione clinica.*

## **9.2 EMENDAMENTI ALLA INDAGINE CLINICA PRE-MARKET SU INIZIATIVA DEL MINISTERO**

Il Ministero nella fase di valutazione iniziale della documentazione a supporto della notifica dell'indagine clinica, può chiedere al promotore che vengano apportati emendamenti allo studio o può autorizzare la conduzione l'indagine a condizione che vengano fatte delle modifiche.

## 10. SOSPENSIONE, CONCLUSIONE ANTICIPATA, CONCLUSIONE DI UNA INDAGINE CLINICA PREMARKET

### 10.1 SOSPENSIONE O INTERRUZIONE DI UNA INDAGINE CLINICA DA PARTE DEL MINISTERO

Lo svolgimento di una indagine clinica autorizzata può essere sospesa o interrotta definitivamente nel territorio italiano dal Ministero in presenza di ragioni obiettive per ritenere che sussistano condizioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o sulla sicurezza dei soggetti coinvolti.

Prima di adottare le proprie decisioni in merito alla sospensione o al divieto di continuare a condurre un'indagine clinica, il Ministero, tranne in caso di pericolo immediato, informa il promotore e ne chiede le valutazioni.

Il promotore verifica immediatamente le ragioni della sospensione o del divieto, fornendo entro il termine di dieci giorni, una relazione che fornisca spiegazioni alle obiezioni sollevate. Oltre tale termine il Ministero adotta autonomamente le proprie decisioni e ne dà comunicazione al promotore, ai Comitati etici coinvolti e alle Autorità competenti degli altri Stati membri nel caso di indagine clinica multicentrica internazionale, concordando un piano di follow-up per la protezione dei soggetti già arruolati e trattati nello studio.

### 10.2 SOSPENSIONE O CONCLUSIONE ANTICIPATA DI UNA INDAGINE CLINICA DA PARTE DELLO SPONSOR

Qualora nuovi eventi collegati alla conduzione dello studio o al dispositivo medico oggetto dello studio possano influenzare la sicurezza dei soggetti che ricevono il trattamento sperimentale, il promotore di una indagine clinica deve individuare misure adeguate per proteggere i pazienti contro ogni possibile rischio.

Tali misure di sicurezza come la **sospensione temporanea** o la **conclusione anticipata** dello studio vanno assunte anche senza una autorizzazione precedente da parte del Ministero. Il promotore informa tuttavia il Ministero e il Comitato etico dei nuovi eventi, delle misure intraprese e delle eventuali azioni correttive pianificate al fine della risoluzione o minimizzazione dei problemi emersi ed, infine, del programma dei provvedimenti da adottare.

Se per gravi ragioni, come per esempio problemi di sicurezza o mancanza di efficacia, il promotore sospende temporaneamente lo studio deve comunicare tale decisione il più presto possibile. Un'indagine clinica temporaneamente sospesa non potrà essere riavviata fino a che il promotore non avrà comunicato un emendamento sostanziale ai fini della ripresa dello studio e il Ministero non abbia autorizzato il riavvio e il Comitato etico non abbia espresso parere favorevole.

In caso di sospensione temporanea o conclusione anticipata di una indagine **non per motivi di sicurezza**, lo Sponsor è tenuta a giustificare e motivare la propria decisione.

 La sospensione temporanea di una indagine clinica deve prevedere:

- sospensione dell'arruolamento di nuovi soggetti
- sospensione del trattamento sperimentale dei pazienti non ancora trattati,
- interruzione, quando possibile, del trattamento sperimentale dei soggetti già coinvolti,
- definizione del programma dei provvedimenti nei confronti dei soggetti trattati (integrazione ed esecuzione del monitoraggio e follow up).

 **INFORMAZIONI che vanno fornite al Ministero in caso di sospensione o conclusione anticipata di una indagine clinica pre-market.**

- 1) Data della conclusione anticipata/interruzione dell'indagine clinica.**
- 2) Centri coinvolti nel termine anticipato o sospensione dell'indagine clinica:**
  - a) *tutti i centri partecipanti*
  - b) *non tutti i centri partecipanti. (indicare quali)*
- 3) Motivazioni che hanno portato alla conclusione anticipata/interruzione dell'indagine clinica**
  - a) **motivi di sicurezza** (*specificare nel dettaglio le motivazioni ed allegare la relazione critica del fabbricante sulla sicurezza e performance, comprendente se del caso le considerazioni del Data Monitoring Committee*)
  - b) **motivi correlati alle prestazioni del dispositivo medico** (*specificare nel dettaglio le motivazioni ed allegare la relazione critica del fabbricante sulla sicurezza e performance, comprendente se del caso le considerazioni del Data Monitoring Committee*)
  - c) **inadeguatezza del/i centro/i o dello/gli sperimentatore/i** (*specificare nel dettaglio le motivazioni*)
  - d) **motivi finanziari** (*specificare nel dettaglio le motivazioni*)
  - e) **arruolamento inadeguato** (*specificare nel dettaglio*)
  - f) **ottenimento della marcatura CE** (*allegare il certificato CE*)
  - g) **perdita dell'interesse a sperimentare lo specifico dispositivo medico** (*specificare nel dettaglio le motivazioni*)
  - h) **intervento da parte del/i Comitato etico sull'indagine clinica** (*allegare il parere del Comitato Etico*)
  - i) **intervento da parte di AC di altro Stato membro (per le multicentriche internazionali)** (*allegare il parere dell'AC*);
  - j) **altro** (*specificare nel dettaglio le motivazioni*)
- 4) specificare il follow-up e il regime terapeutico previsto per i soggetti precedentemente arruolati nell'indagine clinica.**

### 10.3 SOSPENSIONE IN SEGUITO AD OTTENIMENTO DELLA MARCATURA CE.

Il promotore di un'indagine clinica che ottiene la marcatura CE per il dispositivo medico sperimentale prima della conclusione dell'indagine può decidere di continuare fino al termine inizialmente previsto per la indagine oppure potrebbe concludere l'indagine premarket in anticipo rispetto al termine prefissato e programmare di proseguire successivamente la valutazione clinica nell'ambito di una indagine post market.

Nel primo caso il promotore presenterà emendamenti allo studio relativamente all'utilizzo del prodotto in studio: i dispositivi medici sperimentali verranno ritirati e sostituiti dai prodotti marcati, quando possibile. Lo Sponsor dovrà continuare ad inviare i reports degli eventi avversi gravi eventualmente occorsi e il report finale dello studio al Ministero della salute, oltre che al Comitato etico secondo quanto previsto dalla Meddev 2.7/3( **cf** sezione 11)

Nel secondo caso il promotore comunicherà al Ministero della salute e al Comitato etico la conclusione anticipata dell'indagine clinica spiegandone i motivi. Sebbene

questa seconda ipotesi non sia esclusa della normativa vigente, il Ministero raccomanda la conclusione degli studi clinici premarket secondo il protocollo clinico autorizzato prima della marcatura CE, in particolare per i dispositivi di alta classe di rischio e/o innovativi.

---

#### ***10.4 CONCLUSIONE DI UNA INDAGINE CLINICA- REPORT FINALE***

---

Al termine della indagine clinica lo Sponsor ha la responsabilità di redigere il report di fine studio e di rendere pubblici i risultati della stessa. I dati aggiuntivi derivanti dalla sperimentazione clinica sono materia di revisione del documento di valutazione dei rischi correlati all'impiego del dispositivo medico (UNI EN ISO 14971).

Il report di fine studio deve contenere, tra le altre cose, le informazioni generali necessarie alla identificazione dell'indagine clinica, dello Sponsor, dei centri sperimentali; una sintesi del protocollo clinico e degli eventuali emendamenti; la descrizione del dispositivo oggetto di indagine e del confronto, se del caso; la descrizione del piano di analisi statistica dei risultati ecc.

Vanno, tra le altre cose, riportate la data di inizio e termine dell'indagine, la eliminazione/sostituzione di soggetti arruolati, le caratteristiche demografiche della popolazione in studio, la compliance al protocollo e le eventuali deviazioni dal protocollo.

L'analisi dei risultati ottenuti deve comprendere gli eventi ed effetti avversi occorsi, le device deficiencies verificatesi e le eventuali azioni correttive intraprese per la risoluzione di problemi di sicurezza.

Nella conclusione del report, verrà riportata una valutazione critica dei risultati di sicurezza, prestazione ed efficacia ottenuti.

Maggiori informazioni sulla redazione del report di fine studio sono riportate nel Codice di Buona pratica clinica per le indagini cliniche dei dispositivi medici (ISO 14155).

## 11. SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI OCCORSI DURANTE UNA INDAGINE CLINICA.

Tutti gli Eventi Avversi gravi  che si verificano nel corso di indagini cliniche di dispositivi devono essere registrati e vanno segnalati al Ministero della salute ed ai Comitati Etici.

 *Allegato 7 D.Lgs507/92/ Allegato X D.Lgs46/97*  
 2.3.5 *Tutti gli eventi avversi gravi devono essere registrati integralmente e immediatamente comunicati al Ministero della salute e a tutte le altre autorità competenti degli Stati membri in cui è condotta l'indagine clinica.*

La MEDDEV 2.7.3 , che ha come oggetto le indagini cliniche **premarket**, fornisce le definizioni e la classificazione degli Eventi Avversi [Serious Advers event SAE], le indicazioni sulle modalità di segnalazione e la relativa tempistica e fornisce un modello Excel da utilizzare.

Il Ministero raccomanda vivamente di inviare le segnalazioni secondo quanto previsto dalla MEDDEV 2.7.3, compilando il modello Excel allegato che va inviato all'Ufficio VI della DGDMF del Ministero della salute all'indirizzo [dgfdm@postacert.sanita.it](mailto:dgfdm@postacert.sanita.it)

 *MEDDEV 2.7.3*  
**"evento avverso grave"**: qualsiasi evento avverso che ha avuto una delle seguenti conseguenze:

- *decesso,*
- *un grave peggioramento delle condizioni di salute del soggetto che ha comportato:*
  - *una malattia o una lesione potenzialmente letale,*
  - *un danneggiamento permanente di una struttura o di una funzione corporea,*
  - *la necessità di un ricovero ospedaliero o il suo prolungamento,*
  - *un intervento medico o chirurgico inteso a prevenire una malattia o una lesione potenzialmente letale o un danneggiamento permanente di una struttura o di una funzione corporea,*
- *sofferenza fetale, morte fetale o un'anomalia o malformazione congenita;*

<b>NB</b>	Le presenti procedure si applicano anche alle indagini no-profit condotte su dispositivi non marcati per l'utilizzo oggetto della indagine
-----------	--

Il Ministero della salute ha la facoltà di sospendere una indagine clinica se gli eventi avversi gravi danno luogo a problemi di sanità pubblica.

**11.1 SITUAZIONI PARTICOLARI.**

Come previsto dalla MEDDEV, oltre che nei casi correnti, è necessaria la segnalazione dei SAE al Ministero e ai CE nei seguenti casi

- Quando si svolgono indagini controllate con dispositivi di confronto già marcati CE, devono essere comunicati anche i SAE relativi ai dispositivi marcati.
- Nelle indagini multicentriche, gli Eventi avversi gravi occorsi in altri Paesi ove si svolge la indagine devono essere segnalati a tutte le Autorità competenti ed ai Comitati etici competenti in quanto tali eventi forniscono elementi informativi utili per la tutela della salute dei soggetti trattati in tutti i Paesi in cui si svolge lo studio.
- Se durante una indagine pre-market, il dispositivo ottiene la marcatura CE, la citata MEDDEV prevede la segnalazione dei SAE fino alla conclusione della indagine clinica, rendendo necessarie la compilazione dei reports SAE relative anche per i pazienti che saranno trattati con dispositivi marcati.

Occorre evidenziare che in quest'ultima situazione,  si può verificare la necessità di una doppia segnalazione (vedi NB.).

<b>NB.</b>	<p>Da un punto di vista regolatorio, per i dispositivi non marcati impiegati in indagini cliniche pre market è previsto il solo obbligo della segnalazione dei SAE, che includono, di fatto, anche gli incidenti quali eventi correlabili direttamente al dispositivo in esame.</p> <p>Tuttavia, quando un dispositivo oggetto di una indagine pre market viene marcato CE, si applicano anche le disposizioni previste per i prodotti commercializzati ed in caso di incidenti (così come definiti dall'art.9 del D.Lgs 46/97 e dall'art.11 del D.Lgs 507/92) eventualmente occorsi nel corso di una indagine clinica, le relative segnalazioni devono essere inoltrate anche all'Ufficio V (Vigilanza dispositivi medici) della DGDMF del Ministero della salute secondo quanto previsto dalla normativa vigente e secondo le modalità illustrate sul portale del Ministero al seguente link:</p> <p><a href="http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&amp;area=device-medici&amp;menu=vigilanza">http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp ?lingua=italiano&amp;area=device-medici&amp;menu=vigilanza</a></p>
------------	---

 **Art. 11 D.Lgs507/92/ art. 9 D.Lgs46/97**

*“Si intende **per incidente**: qualsiasi malfunzionamento o alterazione delle caratteristiche e delle prestazioni di un dispositivo medico, nonché qualsiasi inadeguatezza nell'etichettatura o nelle istruzioni per l'uso che possono essere o essere stati causa di decesso o grave peggioramento delle condizioni di salute di un paziente o di un utilizzatore”*

*Nelle indagini post-market, per definizione condotte con dispositivi marcati CE, si applica comunque quanto è previsto per i dispositivi già marcati indipendentemente dal fatto che siano utilizzati nell'ambito di uno studio clinico, pertanto si applicano le disposizioni in tema di vigilanza (Art. 11 D.Lgs507/92/ art. 9 D.Lgs46/97) che introducono il concetto di incidente, ulteriormente definito dalla MEDDEV 2.12.1 che riguarda la vigilanza dei dispositivi commercializzati.*

*Per i dispositivi marcati, pertanto, indipendentemente che facciano o meno parte di una sperimentazione clinica post market, la normativa (D.Lgs 507/92 e D.Lgs 46/97 DM 15 novembre 2005), impone che siano riportati al Ministero della Salute tutti gli incidenti che avvengano durante il loro uso mediante specifica segnalazione all'ufficio V della DGDMF oltre che al CE locale.*

## **12. IMPIEGO DI DISPOSITIVI MEDICI NON MARCATI AL DI FUORI DI UNA INDAGINE CLINICA.**

Ai sensi delle vigenti normative, i dispositivi medici vanno impiegati secondo le Istruzioni per l'uso (IFU) certificate e **non ne è autorizzato** l'uso secondo procedure e indicazioni diverse, **fatti salvo casi eccezionali di emergenza ed urgenza con pericolo di vita per i pazienti**

I dispositivi privi marcatura CE per lo specifico utilizzo cui sono destinati, possono essere utilizzati, esclusivamente in due casi:

- nell'ambito di indagini cliniche;
- per uso compassionevole (situazioni rare, non ripetitive o sistematiche per le quali non esistono, a giudizio dei medici curanti, valide alternative terapeutiche);

### **12.1 IMPIEGO AD USO COMPASSIONEVOL.**

In casi eccezionali di necessità ed urgenza, nell'interesse della protezione della salute di un singolo paziente ed in assenza di alternative terapeutiche valide, un dispositivo medico privo di marchio CE per l'indicazione proposta può essere impiegato, anche al di fuori di una indagine clinica, previa autorizzazione del Ministero della salute e acquisizione del parere favorevole del Comitato etico.

**Si evidenzia che nei casi di emergenza/ o urgenza tali da far prevedere un rischio imminente di decesso o di imminente irreversibile e grave peggioramento dello stato di salute in caso di mancato trattamento, il medico, sotto la propria responsabilità, può eseguire il trattamento senza preventiva autorizzazione, notificandolo a posteriori il prima possibile.**

Per ottenere l'autorizzazione all'utilizzo compassionevole occorre presentare una richiesta motivata corredata dalla documentazione pertinente al Ministero della salute e al Comitato etico, contenente, tra l'altro, le informazioni sul dispositivo medico, sulla condizione clinica del paziente da trattare e il rationale dell'impiego del dispositivo ad uso compassionevole.

La richiesta (firmata dal Rappresentante legale della struttura richiedente, Direttore sanitario o Direttore dell'Unità operativa che utilizzerà il dispositivo medico) va integrata con:

- Relazione del medico curante firmata, datata e recante il timbro della struttura di appartenenza, con le iniziali del paziente, sesso ed età, contenente la descrizione del caso clinico e della dichiarazione che allo stato attuale non esiste un dispositivo medico marcato CE compatibile con le indicazioni del caso né eventuali altre alternative nonché che è stato acquisito il consenso informato del paziente al quale sono state chiaramente esplicitate le condizioni ed i rischi
- Parere del Comitato etico competente (qualora il tempo necessario per acquisire il parere non sia compatibile con l'urgenza della richiesta, può essere trasmessa una dichiarazione da cui risulti tale urgenza e che è stata presentata istanza di parere al Comitato etico)
- Fotocopia del documento di riconoscimento del richiedente
- Eventuale letteratura scientifica disponibile

Il Ministero della salute valuta la domanda e rilascia l'eventuale autorizzazione scritta in un periodo compreso tra uno e 10 giorni, a seconda dell'urgenza del caso e della data prevista per il trattamento, secondo i seguenti criteri:

- Motivazioni terapeutiche e condizioni cliniche addotte a corredo della richiesta

- Esito atteso sul paziente anche sulla base della documentazione scientifica allegata.
- Rischio potenziale di danno al paziente in caso di non intervento.
- Classe di rischio del dispositivo.

Per informazioni sulla procedura per la richiesta di autorizzazione all'impiego di un dispositivo medico ad uso compassionevole al Ministero della salute, si rimanda al seguente link del portale del Ministero.

[http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_8\\_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=UC&idSrv=A1&flag=P](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=UC&idSrv=A1&flag=P)

Il Comitato etico valuta, oltre agli aspetti etico/scientifici del trattamento proposto, la copertura assicurativa e il consenso informato.

---

## **12.2 IMPIEGO “NON CERTIFICATO”.**

---

Nella pratica clinica, in alcuni casi, vengono impiegati dispositivi medici per particolari categorie di pazienti secondo indicazioni diverse rispetto a quelle previste dal fabbricante nella fase di ottenimento del marchio CE.

Il Ministero raccomanda in questi casi, nell'interesse della tutela della salute del paziente ed anche nell'interesse degli operatori che intendono ricorrere **sistematicamente** all'utilizzo non certificato di dispositivi, lo svolgimento di specifiche indagini cliniche secondo la normativa vigente, piuttosto che il ricorso alla richiesta di autorizzazione all'uso compassionevole.

L'autorizzazione all'impiego per uso compassionevole di dispositivi medici, infatti, è prevista per situazioni rare ed eccezionali, condizione che in caso di ricorrenza e persistenza di richieste per il trattamento di molteplici casi analoghi, non appare oggettivamente riscontrabile. Tale norma non prevede l'impiego sistematico di un dispositivo medico e non può essere utilizzata per sostituire la pianificazione di una indagine clinica volta alla valutazione della sicurezza e delle prestazioni del dispositivo e della relative procedure.

La programmazione una indagine clinica, peraltro, consentirebbe di rendere sistematica l'acquisizione dei dati sulla validità e sulla efficacia dell'utilizzo proposto e di programmare il relativo follow up.

A maggior ragione si sconsiglia l'utilizzo **sistematico** non certificato al di fuori di una richiesta di autorizzazione in quanto l'operatore, sebbene operi in scienza e coscienza tale scelta, si assume direttamente la esclusiva responsabilità della sua attività che potrebbe, peraltro facilmente rappresentare motivazione di disattesa di obblighi contrattuali da parte delle Compagnie assicuratrici, nonché di ulteriori problemi legali.

### 13. PARTICOLARI CATEGORIE DI DISPOSITIVI MEDICI.

In relazione alla ampia gamma e molteplicità dei dispositivi medici è praticamente impossibile individuare a priori le specifiche informazioni tecniche che vanno fornite dal fabbricante nella documentazione da allegare alla notifica di indagine pre-market.

Pertanto, si ritiene utile fornire un orientamento per alcune categorie particolari di dispositivi relativamente alla documentazione che può essere utilmente corredata alla notifica di indagine clinica presentata al Ministero della salute.

Nella presente scheda vengono elencate in dettaglio le informazioni integrative suggerite per tali prodotti.

Tali informazioni possono essere contenute nel Dossier dello sperimentatore, nel Documento dell'Analisi del Rischio ovvero, a discrezione dello Sponsor, trasmesse con un report distinto.

#### 13.1 PROVE PRECLINICHE

Nella massima parte dei casi di dispositivi, in particolar modo di alta classe di rischio e impiantabili, prima della progettazione di una indagine su soggetti umani, è necessario lo svolgimento di adeguati e specifici test pre-clinici in vitro e, a seconda della tipologia di dispositivo medico, anche ex vivo e/o in vivo.

Le prove pre-cliniche sono nella maggior parte dei casi indispensabili al fine di valutare se i dati preliminari di sicurezza e prestazione del dispositivo siano sufficienti a giustificarne l'impiego nei soggetti umani, in quanto forniscono dati per un'adeguata valutazione dei rischi correlati all'impiego del dispositivo. Le norme tecniche verticali, specifiche per le varie tipologie di dispositivi, descrivono nel dettaglio la tipologia dei test pre-clinici in vitro ed in vivo da eseguire. In esse vengono definite, tra le altre cose, le modalità per il loro svolgimento, per l'analisi dei risultati e per la redazione dei relativi reports.

Tali reports vanno allegati al Dossier tecnico, mentre la descrizione e l'analisi critica dei risultati di tutte prove eseguite con il dispositivo oggetto di studio in esame o con altri simili devono essere riportate nel Dossier per lo sperimentatore.

#### 13.2 DISPOSITIVI MEDICI CHE INCORPORANO TESSUTI DI ORIGINE ANIMALE

I dispositivi fabbricati con tessuti animali o loro derivati resi non vitali appartengono alla classe di rischio III, tranne nei casi che detti dispositivi non siano destinati ad entrare in contatto solo con la pelle intatta.

**N.B.**

I prodotti a base di organi, tessuti o cellule di origine animale non sono considerati dispositivi medici, a meno che i tessuti animali resi non vitali o prodotti non vitali derivati da tessuto animale siano incorporati in un dispositivo con funzione accessoria al dispositivo stesso.

La documentazione a supporto della notifica di indagine clinica al Ministero della salute (indagine clinica pre-market) deve contenere le informazioni aggiuntive relative ai materiali impiegati di origine animale, alle prove pre-cliniche e a quelle relative alla disattivazione o eliminazione degli agenti infettivi secondo la norme della serie EN ISO 22442.

In particolare:

- Eventuale certificato di conformità TSE rilasciato per i materiali di base dalla Direzione europea per la qualità dei medicinali (European Directorate for the Quality of Medicines- EDQM).
- Dichiarazione motivata sulla decisione di usare tessuti animali o loro derivati, sul beneficio clinico previsto, la valutazione di materiali simili di origine animale e

di altre alternative sintetiche che consentano di raggiungere le caratteristiche desiderate del prodotto.

- Panoramica e valutazione degli elementi chiave adottati nella gestione del rischio per ridurre al minimo il rischio di infezione tra cui:
  - Disponibilità di alternative idonee
  - Procedure di selezione e sistemi per l'approvvigionamento dei tessuti/derivati
  - Dettagli dei processi produttivi e animali utilizzati
  - Paese d'origine compresa la valutazione del rischio geografico
  - La natura dei materiali di partenza
  - Sistemi di inattivazione o rimozione di agenti trasmissibili
  - Quantità di tessuti animali o loro derivati di partenza necessari per produrre un'unità di dispositivo medico
  - Tessuti o derivati di origine animale che vengono a contatto con i pazienti e gli utenti, e il percorso di applicazione
  - Procedure previste per la vigilanza post-market, tra cui la raccolta e la valutazione di informazioni sui rischi potenziali derivanti dall'uso del prodotto finale.

### 13.3 DISPOSITIVI MEDICI CHE INCORPORANO UNA SOSTANZA MEDICINALE O UN DERIVATO DEL SANGUE UMANO CON UN'AZIONE ACCESSORIA

Sostanze medicinali o derivati del sangue possono essere combinate con un dispositivo medico.

Tali associazioni sono classificate, ai fini regolatori, in dispositivi medici qualora i medicinali o i derivati del sangue agiscano con funzione accessoria a quella del dispositivo in quanto l'azione principale viene prodotta dal dispositivo ed è specifica dello stesso (azione meccanica/fisica).

In caso contrario il prodotto si identifica come farmaco.

**N.B.**

I dispositivi medici destinati alla somministrazione di un medicinale sono identificabili come dispositivi medici. Se, tuttavia, il dispositivo e il medicinale sono integralmente uniti in un solo prodotto, destinato ad essere utilizzato esclusivamente in tale associazione e non riutilizzabile, lo stesso si identifica come medicinale ed è disciplinato dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

I dispositivi fabbricati che incorporano una sostanza medicinale o un derivato del sangue umano con un'azione accessoria appartengono alla III classe di rischio.

Esistono prodotti che, in relazione alle loro caratteristiche specifiche, al meccanismo d'azione o alla presenza di prodotti simili già sul mercato, sono classificabili con difficoltà.

In caso di dubbi da parte di uno  sponsor/fabbricante sulla identificazione di un prodotto sperimentale, si consiglia di inviare una richiesta di parere preliminare all'Ufficio VI della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico (DGDMF) al seguente indirizzo PEC: dgfdm@postacert.sanita.it



**MEDEDEV 2.1/3 rev.3**

*"Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative" è un utile supporto per una precisa identificazione dei prodotti borderline, anche in fase di pianificazione di una indagine clinica del prodotto non ancora marcato CE.*

**N.B.**

I prodotti a base di organi, tessuti o cellule di origine umana non sono dispositivi medici, ad eccezione dei prodotti che incorporano derivati di sangue o plasma umano nei quali tali derivati agiscono con azione accessoria al dispositivo medico.

La documentazione a supporto della notifica di indagine clinica al Ministero della salute (indagine clinica pre-market), deve contenere,

- nel caso di medicinali, le informazioni aggiuntive relative alla sostanza impiegata, indicandone per esempio la fonte, i dati relativi alle prove effettuate per valutarne la sicurezza, la qualità e l'utilità, tenuto conto della destinazione d'uso del dispositivo o
- nel caso di derivati del sangue le informazioni aggiuntive relative ai materiali impiegati di origine umana, alla utilità del loro utilizzo, alle prove pre-cliniche eseguite e alle misure di gestione dei rischi intraprese al fine di ridurre il rischio di infezione.

Nello specifico informazioni aggiuntive sono rappresentate da:

- Finalità dell'utilizzo del medicinale nel contesto del dispositivo e analisi dei rischi.
- Estremi della AIC del prodotto (se applicabile), quantità/ dosaggio del componente medicinale, metodo con cui la sostanza è incorporata nel dispositivo.
- Metodo di fabbricazione (solventi/ reagenti utilizzati nella lavorazione, residui).
- Prove qualitative e quantitative effettuate sulla sostanza medicinale.
- Dati di stabilità in relazione alla data di scadenza del dispositivo ed alla emivita prevista.
- Documentazione clinica (dati clinici a dimostrazione della utilità della sostanza medicinale)

Informazioni aggiuntive richieste per quanto riguarda solo la sostanza medicinale:

- Controllo delle materie prime (Specifiche della sostanza medicinale ad esempio sintesi dell'Active Substance Master File (ASMF), riferimento alla farmacopea europea o a monografie nazionali di uno Stato Membro).
- Profilo Tossicologico (sintesi dei risultati dei test di tossicità/ compatibilità biologica), effetto sulla riproduttività, sviluppo embrionale /fetale e perinatale, potenziale mutageno/ cancerogeno della sostanza medicinale.
- Farmacodinamica e farmacocinetica della sostanza medicinale in relazione al dispositivo (modelli di esposizione locale/ sistemico, durata ed esposizione, picco massimo di concentrazione plasmatica tenendo conto della variabilità individuale) rilascio della sostanza dal dispositivo, successiva distribuzione ed eliminazione.
- Tolleranza locale (soprattutto se la via di esposizione è diversa l'applicazione tradizionale), ad esempio i risultati dei test secondo la norma EN/ISO 10993, o una revisione della letteratura scientifica.

Informazioni aggiuntive richieste per quanto riguarda solo il derivato del sangue umano:

- Controllo delle materie prime
- Controllo del plasma sorgente ad esempio sintesi del Master File europeo del plasma
- Modalità di produzione del derivato del sangue

### 13.4 DISPOSITIVI ATTIVI

Ulteriori informazioni a sostegno della conformità ai requisiti essenziali previsti dalle direttive del Consiglio(93/42/CEE e 90/385/CEE).

- Documento di rispondenza ai requisiti essenziali che indichi come i requisiti applicabili siano stati soddisfatti, inclusi i riferimenti alle norme armonizzate, se appropriato
- Nota: L'applicazione di norme armonizzate è volontaria e i fabbricanti possono scegliere e giustificare la scelta di soluzioni alternative per dimostrare la conformità ai requisiti essenziali (ad esempio norme internazionali e nazionali ed istruzioni interne).
- Prove documentali a sostegno della conformità con le norme di riferimento. Ciò può includere la certificazione da parte di un organismo indipendente su base volontaria.
- Nei casi in cui la rispondenza alla norma EN 60601-1 (che include la protezione contro i pericoli di shock elettrico, i pericoli meccanici, le condizioni di guasto, i requisiti costruttivi, ecc.) sia verificata internamente, deve esserne fornita la relativa documentazione a supporto (es. check-list di rispondenza alla norma o equivalente). Tale documentazione dovrebbe essere redatta e firmata da un tecnico competente. Qualora alcune sezioni siano ritenute non applicabili, dovrebbe esserne fornita la relativa giustificazione.
- Descrizione di tutte le norme applicate, con particolare riferimento alle norme collaterali della famiglia EN 60601 (EN 60601-1-1 nel caso di sistemi, EN 60601-1-2 per la compatibilità elettromagnetica; EN 60601-1-6 per l'usabilità, ecc.).

Tecnologie specialistiche: (infrarossi, laser, microonde, risonanza magnetica, ecografia RF, ultravioletti, raggi X, ecc)

- Fornire i dettagli delle misure adottate per assicurare l'utilizzo sicuro del dispositivo. La documentazione dovrebbe includere informazioni relative alla potenza di uscita, una giustificazione dei limiti di sicurezza utilizzati e la descrizione delle eventuali norme particolari della famiglia EN 60601 applicate.

Impiantabili attivi

- I risultati di studi su animali.
- Le analisi statistiche ed una analisi critica di tutti gli eventi avversi occorsi correlati al dispositivo e/o alla procedura derivati dall'impiego di eventuali modelli precedenti, qualora il dispositivo fosse l'evoluzione di un progetto precedente.

---

**13.5 SOFTWARE E DISPOSITIVI PROGRAMMABILI**

---

Qualora il dispositivo oggetto di indagine clinica sia un software o includa una componente software, le informazioni riportate di seguito dovrebbero essere incluse nella notifica.

- Pertinente descrizione dello scopo dell'indagine clinica nei casi in cui:
  - l'indagine sia destinata a valutare l'idoneità allo scopo clinico di qualsiasi parte del software, fornendo inoltre indicazioni in merito a come ciò sarà fatto;
  - eventuali specifici protocolli siano volti a valutare il funzionamento del software nel contesto clinico.
- Descrizione degli standard utilizzati nello sviluppo del software (es. IEC/EN 62304, IEC 80002, IEC 80001-1).
- Descrizione della funzione del software, in particolare se:
  - il funzionamento normale, l'impostazione iniziale, la manutenzione, la taratura, la regolazione o il controllo del dispositivo medico dipendono dal software;
  - il funzionamento del dispositivo medico dipende dall'esecuzione del software, anche se per un tempo limitato;
  - qualsiasi parte del software del dispositivo medico può essere eseguito in modo indipendente su hardware non collegato direttamente al dispositivo medico.
- Descrizione degli aspetti del software in funzione della sicurezza, in particolare:
  - se la prestazione essenziale dipende dal software (prestazione essenziale è la prestazione la cui assenza sarebbe una minaccia di danno al paziente);
  - se misure di controllo del rischio dipendono dal software;
  - quali possibilità ci sono per un intervento consapevole da parte del personale clinico o del paziente per evitare danni in caso di guasto del software.
- Descrivere la gestione del rischio del software, tra cui:
  - il processo di gestione del rischio che includa le voci software;
  - identificazione delle sequenze causali di eventi che comprendono i difetti del software;
  - se le misure di controllo dei rischi hardware sono utilizzate per prevenire le conseguenze dei difetti del software;
  - se il processo di sviluppo software è usato come misura di controllo del rischio;
  - se la verifica o la validazione del software sono utilizzate come misura di controllo del rischio.
- Descrivere l'interfaccia-utente, tra cui:
  - Le interfacce utente che il software presenta (destinate a paziente, tecnico ospedaliero, medico, ecc.);
  - la popolazione bersaglio per ogni tipo di interfaccia utente (ad esempio età, esperienza, lingua, ecc.) fornendo l'eventuale documentazione relativa;
  - le prove che sono state fatte prima delle indagini cliniche per valutare l'efficacia delle interfacce utente per ogni popolazione bersaglio, o come questa sarà valutata nello studio;
  - le misure utilizzate per garantire che solo le persone idonee abbiano accesso ai diversi tipi di interfaccia del software.
- Descrivere in che modo il software è protetto, tra cui:
  - protezione da modifiche accidentali o non autorizzate;
  - individuazione dei soggetti che hanno la facoltà di apportare modifiche software durante la sperimentazione clinica;
  - misure che sono in atto per garantire che le modifiche software non alterino l'indagine clinica.

---

**13.6 DISPOSITIVI MEDICI STERILI O DA STERILIZZARE AL MOMENTO DELL'UTILIZZO.**

---

La documentazione a supporto della notifica di indagine clinica al Ministero della salute (indagine clinica premarket) o della richiesta di parere al Comitato etico, deve contenere le informazioni aggiuntive relative per esempio ai metodi di sterilizzazione, alle prove di convalida eseguite e alle misure di gestione dei rischi intraprese al fine di ridurre il rischio di infezione.

Se il dispositivo è fornito sterile:

- Metodo di sterilizzazione, dettagli del processo e delle apparecchiature di sterilizzazione,
- Prove della convalida di sterilizzazione che dimostrino che il processo sia efficace e riproducibile, con riferimento agli specifici dispositivi del carico di sterilizzazione (esiti, certificati e rationale per la scelta del processo di sterilizzazione).
- Dettagli di eventuali precauzioni ambientali intraprese sul dispositivo durante la fabbricazione o la sterilizzazione.
- Dettagli di eventuali norme applicate a uno qualsiasi dei processi di sterilizzazione.

Se il dispositivo è destinato ad essere sterilizzato al momento dell'utilizzo, includere eventualmente:

- Copia delle istruzioni per la decontaminazione (ad esempio pulizia, disinfezione e sterilizzazione), compresi i dettagli di eventuali precauzioni particolari per la manipolazione.
- Dati di convalida appropriati per dimostrare che i processi possono essere conseguiti in modo efficace e riproducibile.
- La documentazione va essere fornita per ogni componente del dispositivo in indagine inclusi gli accessori.

## **14. QUESITI PIU' FREQUENTI SULLE INDAGINI CLINICHE**

### **14.1 QUESITI GENERALI**

#### **Quale è l'Autorità Competente sulle indagini cliniche dei dispositivi medici?**

Il Ministero della salute.

#### **Quale è l'Autorità Competente sulle indagini cliniche delle sostanze medicinali?**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

#### **La normativa per i farmaci è applicabile anche ai dispositivi medici ?**

No, i dispositivi medici sono regolati da apposita normativa.

#### **Quale è l'Autorità Competente su una indagine clinica che coinvolge un dispositivo medico non marcato CE e un farmaco sperimentale ?**

In tali rari casi, vanno applicate le normative dei due diversi settori.

Nel caso specifico di una sperimentazione clinica di un dispositivo medico non marcato CE e di un farmaco sperimentale, lo Sponsor deve fare la notifica al Ministero della salute e presentare la domanda all'Agenzia italiana del Farmaco secondo le specifiche procedure previste.

#### **Nel caso di studi clinici che abbiano come obiettivo la valutazione di una procedura medico - chirurgica è necessario fare la comunicazione al Ministero della salute ?**

Nel caso in cui lo studio clinico, svolto con dispositivi medici marcati CE e impiegati secondo la destinazione d'uso prevista dalla marcatura, abbia come obiettivo la valutazione di un trattamento medico o chirurgico (diagnostico/terapeutico/preventivo/riabilitativo ecc.) ma non la conferma delle prestazioni, della sicurezza e dell'efficacia di specifici dispositivi medici non deve essere inviata la comunicazione al Ministero.

#### **Nelle indagini cliniche multicentriche con i dispositivi medici è previsto il parere unico del Comitato etico ?**

No, nelle indagini multicentriche ogni Comitato etico esprime il proprio parere in maniera indipendente e limitatamente alla struttura di sua competenza, anche se nella indagine è stato individuato uno Sperimentatore Coordinatore scientifico della sperimentazione.

#### **Quale normativa si applica in merito ai requisiti assicurativi per le polizze di copertura dei rischi nelle indagini cliniche dei dispositivi medici ?**

Il D.M. 2 agosto 2005, che regola le modalità di presentazione della notifica di indagine clinica dei dispositivi medici, alla lettera n) dell'articolo 3 chiede al fabbricante d'assicurare che sia stata "...stipulata idonea copertura assicurativa per i soggetti in studio e che questa è stata sottoposta alla valutazione del comitato etico competente."

Da ciò deriva che vi debba essere una copertura assicurativa, che la stessa sia riportata in un documento di "polizza", passi al vaglio del Comitato etico e che la copertura dei rischi connessi sia "idonea".

L'articolo 11 del D. M. salute del 12.05.2006 opera un'esplicita estensione della normativa sui Comitati etici per le sperimentazioni cliniche sui medicinali anche all'ambito dei requisiti minimi di quelle sui dispositivi medici.

Il D.M. 14 luglio 2009, sui requisiti minimi delle polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni dei medicinali, non riporta analoga norma di estensione.

Tuttavia la mancanza d'un automatismo normativo, tale da rendere obbligatoria l'applicazione del D.M. 2009 anche alle polizze assicurative stipulate per le indagini dei dispositivi, non si traduce in una mancanza di requisiti per dette polizze.

Si osservi che l'obbligatorietà dell'esame dell'adeguatezza delle polizze da parte del Comitato etico può ben consentire di ancorare la prassi di lavoro di un Comitato etico ai parametri che il medesimo applica nella materia affine dei medicinali.

**Lo sponsor di una indagine clinica osservazionale/non interventistica di dispositivo medico è tenuto a fornire preventivamente la documentazione al Comitato etico?**

Lo sponsor che intende svolgere una indagine clinica post - market è tenuto a fornire idonea documentazione al Comitato etico competente della struttura ove si propone lo studio, seguendo le indicazioni del regolamento dello stesso Comitato. Il Comitato etico valuterà se trattasi di indagine clinica osservazionale non interventistica tenendo presente che nell'ambito dei dispositivi medici, vanno definiti osservazionali gli studi per i quali i dispositivi in esame sono impiegati per la destinazione d'uso per la quale è stata ottenuta la marcatura secondo le procedure certificate (IFU) quando l'impiego del dispositivo in esame **1)** è parte della normale pratica clinica; **2)** la decisione di impiegare il dispositivo al singolo paziente è del tutto indipendente da quella di includere il paziente stesso nello studio **3)** le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente.

**I software sono sempre considerati dispositivi medici ?**

I software impiegati per la valutazione di dati clinici al fine di supportare o influenzare una decisione sulla prevenzione, diagnosi, controllo, attenuazione o trattamento di una patologia/handicap/ferita o altra condizione clinica (articolo 1, comma 2 D.Lgs 46/97 -definizione dispositivo medico-) sono da considerarsi dispositivi medici.

I software messi a disposizione dell'utilizzatore o commercializzati senza essere incorporati in un dispositivo medico vengono identificati come "stand alone software".

Tali software se sono utilizzati a scopo medico sono qualificati come dispositivi medici.

I software il cui impiego non ha alcuna influenza diretta sul singolo paziente e che servono esclusivamente per analizzare dati in forma aggregata come quelli impiegati per esempio in studi epidemiologici o nei registri, non sono da identificarsi come dispositivi medici.

---

**14.2 QUESITI RELATIVI ALL'AVVIO DI INDAGINI CLINICHE PRE-MARKET.**

---

**Quando è necessario presentare la notifica al Ministero?**

Nel caso di indagine clinica di dispositivi medici non recanti la marcatura CE oppure recanti la marcatura CE ma modificati oppure utilizzati con destinazione d'uso diversa rispetto a quella per cui hanno ottenuto la marcatura (cosiddette indagini "pre-market").

**Chi può inviare la notifica ?**

Il fabbricante od il mandatario stabilito nella Comunità Europea oppure il procuratore speciale con delega apposita del fabbricante o del mandatario, nel caso di indagine pianificata ai fini commerciali e/o di marcatura CE.

Società scientifiche, Strutture sanitarie, Istituti universitari, Enti di ricerca e altre organizzazioni che promuovono indagini cliniche pianificate non a fini commerciali e non a fini di marcatura CE.

**Il parere del Comitato etico deve essere acquisito prima dell'inoltro della notifica al Ministero ?**

E' previsto che lo Sponsor presenti contestualmente la notifica di indagine clinica pre-market al Ministero della salute e al Comitato etico (Circolare ministeriale 2 agosto 2011).

Il parere del Comitato etico deve essere successivamente trasmesso al Ministero della salute quando sarà disponibile.

In nessun caso, tuttavia, l'indagine clinica può essere avviata prima dell'acquisizione del parere favorevole del Comitato etico competente.

**In caso in cui il Comitato etico abbia comunicato allo Sponsor il proprio parere favorevole e lo Sponsor abbia già inoltrato la notifica al Ministero, l'indagine clinica pre-market può essere avviata ?**

**SI**, se trattasi di indagine clinica con dispositivi di classe I, IIa e IIb non impiantabili e non invasivi a lungo termine.

No, in caso di dispositivi di alto rischio (dispositivi impiantabili attivi, dispositivi di classe III, IIa e IIb impiantabili o invasivi a lungo termine) è necessario attendere la comunicazione dell'esito favorevole della valutazione del Ministero della salute ovvero, in caso di mancata comunicazione, è necessario attendere 60 giorni dalla notifica.

**Da quando decorrono i 60 giorni previsti dai D. Lgs 507/92 s.m.i e 46/97 s.m.i ?**

Dalla data di arrivo al Ministero della documentazione **completa** prevista dalla normativa vigente.

**Una modifica al piano di indagine clinica (emendamento) deve essere autorizzata dal Ministero ?**

**SI**, se trattasi di emendamento sostanziale (**vedere sezione 9**).

**Il Ministero della salute può sospendere o interrompere una indagine clinica premarket in corso ?**

**SI**, per ragioni di sanità pubblica, protezione della sicurezza dei soggetti coinvolti e ordine pubblico. Il Ministero della salute ha il potere di adottare, qualora necessario, tutte le misure opportune per garantire la sanità pubblica e l'ordine pubblico (comma 10 articolo 14 D.Lgs 46/97 s.m.i.; comma 9 articolo 7 D.Lgs 507/92 e s.m.i).

**Deve essere notificata al Ministero la indagine con un dispositivo marcato CE ma ancora non commercializzato ?**

**NO**, nei casi di indagini di dispositivi, utilizzati per la stessa destinazione d'uso per la quale hanno ottenuto la marcatura CE e non modificati, si tratta comunque di indagini post-market, per le quali è prevista la comunicazione di avvio di indagine tramite modulo on line.

---

**14.3 QUESITI RELATIVI ALLA DOCUMENTAZIONE DA ALLEGARE ALLA NOTIFICA DI INDAGINI PRE-MARKET.**

---

**Qualora il fabbricante non disponga della documentazione completa indicata nella circolare ministeriale 2 agosto 2011 può inviare la notifica al Ministero ?**

**NO**, la documentazione completa deve essere inviata in unica soluzione.

**Chi può firmare la documentazione del fabbricante quando lo stesso non è persona fisica ma giuridica ?**

Se il fabbricante o il mandatario sono persone giuridiche, i documenti devono essere sottoscritti dal loro rappresentante legale individuato nel rispetto della legge dello Stato ove è costituita la società.

**Per produrre la documentazione legale chiesta per le indagini cliniche, si possono utilizzare le dichiarazioni sostitutive di certificazione o di notorietà ?**

**SI**, ma tali atti possono essere firmati solo dai cittadini italiani e dell'Unione europea, da persone giuridiche e società di persone aventi sede legale in Italia o in uno dei paesi dell'Unione europea (Testo unico sulla documentazione amministrativa (DPR 445/00)

Alcune disposizioni, come quelle sulle dichiarazioni sostitutive, possono essere invocate anche dai cittadini di Stati non appartenenti all'Unione, regolarmente soggiornanti in Italia, limitatamente agli stati, alle qualità personali e ai fatti certificabili da parte di soggetti pubblici italiani.

**Possono utilizzare la dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà i mandatarî al fine di attestare la qualità di un legale rappresentante di un fabbricante extraeuropeo ?**

**SI.** La dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà può servire a dichiarare stati, qualità personali o fatti che siano a diretta conoscenza dell'interessato, anche quando non riguardano strettamente il firmatario, ma altri soggetti di cui egli abbia diretta conoscenza. Il mandatario, se è tra soggetti che possono utilizzare il Testo unico sulla documentazione amministrativa (art.3, DPR 445/00), può utilizzare tale strumento per dichiarare situazioni che riguardano il fabbricante extraeuropeo.

**Quali altre strade ha il fabbricante per dimostrare la qualità di legale rappresentante?**

In alternativa all'atto di notorietà, al fine di dimostrare la legittimità della rappresentanza sulla base dell'organizzazione interna del fabbricante e nei limiti delle regole dello Stato di costituzione della società, il fabbricante (se straniero) può produrre certificati o attestazioni rilasciati dalla competente autorità dello Stato estero (punto 2.6 lettera a) circolare ministeriale 2 agosto 2011) ovvero la copia del certificato della ditta istante della competente camera di commercio industria artigianato e agricoltura in lingua italiana o in lingua straniera ma corredato di traduzione italiana autenticata (punto 2.6 lettera b circolare ministeriale 2 agosto 2011).

**Come devono essere le firme dei documenti ?**

Le sottoscrizioni di una istanza o una dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà prodotta alla P.A. devono essere, leggibili e complete della qualifica di chi firma, fatte di "proprio pugno" e devono essere apposte in presenza del dipendente addetto a riceverle, **o presentate insieme a copia fotostatica non autenticata di un documento di identità del sottoscrittore.**

**Anche per ulteriori sperimentazioni del medesimo dispositivo, si deve allegare ogni volta tutta la documentazione legale ?**

Per successive notifiche o istanze di autorizzazione relative ad ulteriori sperimentazioni del medesimo dispositivo o di altri dispositivi medici dello stesso fabbricante, si potranno allegare copie di atti già inviati, siglate pagina per pagina dal mandatario o dal procuratore speciale per attestarne la conformità all'originale e la permanente validità temporale, nonché l'immutata ampiezza di mandato/procura.

**Il procuratore nominato per presentare la notifica deve firmare tutte le successive comunicazioni al Ministero ?**

Non necessariamente. Il potere del procuratore speciale riguarda la presentazione della notifica e degli allegati e non configura un obbligo di sottoscrizione di semplici trasmissioni di documenti, che risultino già sottoscritti correttamente dai soggetti legittimati.

---

**14.5 QUESITI RELATIVI ALLA COMUNICAZIONE DI AVVIO DI INDAGINI POST-MARKET TRAMITE MODULO ON LINE**

---

**L'avvio di indagini cliniche osservazionali retrospettive e i registri devono essere comunicati ?**

**Si.**

**Quali sono le norme pratiche per la compilazione del modulo on line per la comunicazione dell'avvio di una indagine clinica al Ministero della salute ?**

In relazioni ad alcune limitazioni dell'attuale versione del software, la compilazione del modulo on line:

a. **non prevede** la possibilità di memorizzare le informazioni già inserite per cui non è possibile salvare il lavoro per riprenderlo successivamente; ciò comporta che una volta aperta la sessione di inserimento dati, questa non può essere interrotta, a meno di dovere iniziare ex novo l'inserimento dati;

b. **si sconsiglia fortemente** l'uso del "copia e incolla" di informazioni provenienti da file **NON** di testo (xxx.txt) per riempire i campi del modulo on line: infatti tale

operazione copia anche caratteri, non visibili all'utente, che creano problemi al sistema di acquisizione del file inviato al Ministero.

**Quando bisogna comunicare l'avvio delle indagini cliniche post market multicentriche al Ministero della salute ?**

Può capitare che nelle sperimentazioni cliniche multicentriche, non siano disponibili nello stesso momento tutti i pareri dei Comitati etici: tuttavia la sperimentazione clinica può comunque avere inizio nei centri ove il Comitato etico locale ha già rilasciato il parere favorevole, in tali casi è possibile inviare la comunicazione al Ministero.

Successivamente, quando saranno disponibili i pareri degli altri Comitati etici, sarà possibile aggiornare le informazioni sulla lista dei centri partecipanti, inviando la comunicazione all'indirizzo di posta certificata dgfdm@postacert.sanita.it. Si fa anche osservare che è sufficiente, ai fini della comunicazione al Ministero, inserire la data di acquisizione del parere del Comitato etico senza inviare la copia del medesimo, come evidenziato anche sulla guida alla compilazione del modulo disponibile sul sito.

**14.6 QUESITI RELATIVI ALLE COMUNICAZIONI DA INVIARE DURANTE LO SVOLGIMENTO DI INDAGINI CLINICHE PRE E POST MARKET.**

**Dopo l'avvio dell'indagine pre-market cosa deve essere comunicato al Ministero della salute ?**

Devono essere comunicati tutti gli eventi avversi gravi eventualmente occorsi, le modifiche al piano dell'indagine clinica (**vedere sezioni 9 e 10**), le eventuali azioni correttive intraprese per problemi di sicurezza e/o prestazione del dispositivo medico e la data di fine studio. Deve essere trasmesso, una volta disponibile, il report di fine studio al termine dell'indagine

**Devono essere comunicati al Ministero della salute anche i difetti del dispositivo eventualmente riscontrati?**

**SI**, nel caso in cui tali difetti avrebbero potuto causare un evento avverso grave in assenza di misure appropriate o di un intervento o se le circostanze fossero state meno favorevoli.

**Una modifica del dispositivo in corso di studio cosa comporta ?**

La necessità di inoltrare al Ministero una nuova notifica secondo quanto previsto dall'art. 5 comma 3 del D.M. 2 agosto 2005.

**In caso di marcatura del dispositivo medico in corso di indagine clinica è necessario continuare a comunicare gli eventi avversi gravi (compresi i difetti del dispositivo di cui alla domanda precedente) al Ministero della salute ?**

**SI. (vedere sezione 11).**

**In caso di avvenuta marcatura del dispositivo medico durante la indagine clinica occorre darne comunicazione al Ministero della salute ?**

**SI**, è fortemente raccomandato.

**Quali modalità si applicano per la segnalazioni di Eventi Avversi e degli incidenti causati da dispositivi utilizzati in studi clinici pre-market ?**

Si seguono le indicazioni contenute nelle linea Guida MEDDEV 2.7.3 che fornisce un modello per la predisposizione delle specifiche segnalazioni che vanno inviate al Ministero (Uff. VI), ai Comitati etici locali ed a tutte le AC coinvolte.

In tali indagini non è prevista la segnalazione degli incidenti in quanto questi ultimi sono già inclusi nei SAE.

**Quali normative si applicano per la segnalazioni degli Eventi avversi/incidenti causati da dispositivi medici utilizzati in studi clinici post-market ?**

1) Negli studi post-market, in caso di incidenti, (si tratta di dispositivi marcati CE) si applica il D.Lgs 507/92 e D.Lgs 46/97, il Decreto 15/11/2005 e la linea guida MEDDEV 2.12.1.

2) Trattandosi di studi clinici si applicano anche le previsioni normative in tema di indagini cliniche (allegati 7 del D.Lgs 507/92, Allegato X del D.Lgs 46/97, la ISO 14155) che prevedono la necessità di riportare tutti gli Eventi avversi (in cui rientrano anche gli incidenti).

Gli incidenti vanno segnalati al Ministero della salute (Uff V), secondo le modalità illustrate sul portale del Ministero, ed ai locali Comitati etici.

Gli eventi avversi gravi vanno segnalati ai Comitati etici locali e possono essere trasmessi all'ufficio VI del Ministero della salute per conoscenza.

Anche se negli eventi avversi gravi sono ricompresi gli incidenti, l'invio del report SAE non esime dall'obbligo di segnalare l'incidente mediante la specifica modulistica.

---

#### ***14.7 QUESITI RELATIVI ALLA IDONEITA' DELLE STRUTTURE SANITARIE***

---

##### **Occorre una particolare documentazione per le indagini cliniche di dispositivi medici non marcati CE da effettuarsi in strutture private ?**

Le indagini cliniche di dispositivi medici non marcati CE, marcati CE ma modificati nelle loro caratteristiche, oppure marcati CE ma impiegati, in corso di indagine clinica, per una destinazione diversa da quella/e oggetto di valutazione della conformità preliminarmente alla marcatura CE (indagini cliniche pre-market), possono essere svolte esclusivamente nelle strutture sanitarie indicate nel DM 12 marzo 2013 che rispettino le condizioni ivi descritte. Nel caso lo Sponsor individui come centro sperimentale una Casa di Cura privata, dovrà fornire, a supporto della notifica, nel caso di dispositivi di **alta classe di rischio**, la documentazione comprovante l'accreditamento regionale ai fini assistenziali della struttura con specifica della branca specialistica di accreditamento e la certificazione relativa al possesso dei requisiti di alta specialità o di ospedale specializzato.(art.2 DM 12 marzo 2013).

##### **Presso quali strutture private è possibile svolgere indagini cliniche con dispositivi medici marcati CE ?**

Le indagini cliniche su dispositivi medici recanti la marcatura CE e impiegati secondo la destinazione d'uso prevista dal procedimento di valutazione della conformità (cosiddette indagini cliniche post-market), possono essere condotte anche in strutture sanitarie private senza specifica autorizzazione da parte del Ministero della salute o della ASL di competenza, in quanto la marcatura CE rende il prodotto marcato liberamente impiegabile e utilizzabile presso qualsiasi struttura sanitaria idonea con ovvio riferimento alla tipologia del dispositivo.

Il promotore dell'indagine clinica è tenuto ad acquisire il parere favorevole del Comitato etico territorialmente competente e a comunicare l'avvio dell'indagine al Ministero, attraverso un modulo elettronico disponibile sul portale.

Le tipologie di strutture sanitarie nelle quali si può svolgere un'indagine clinica post-market sono:

1 Tutte le strutture di ricovero e cura pubbliche e private autorizzate all'esercizio dell'attività sanitaria, ivi compresi gli istituti e centri di riabilitazione pubblici e privati.

2 Qualsiasi altra struttura sanitaria che non sia di ricovero e cura (Ambulatori di medicina di base, ambulatori specialistici, Studi odontoiatrici, Laboratori di Analisi)

Si evidenzia che la previsione contenuta nella nota ministeriale 5 Dicembre 2007 inerente la necessità della autorizzazione da parte del Ministero di centri privati allo svolgimento di sperimentazioni deve considerarsi abrogata alla luce del D.lgs. 37/2010 e della circolare del 02/08/2011.

**APPENDICE A - NORMATIVA RILEVANTE**

- Decreto legislativo 507/92 e s.m.i., art. 7 commi da 1 a 6 e commi 8 e 9 e allegati 6 e 7. Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi.
- Decreto legislativo 46/97 e s.m.i., art. 14 commi da 1 a 7 e commi 9 e 10 e allegati viii e x. Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici.
- Decreto legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010. Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi
- Decreto ministeriale 2 agosto 2005. Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici.
- Decreto ministeriale 26 gennaio 2005 determinazione delle tariffe per le attività effettuate dal ministero della salute finalizzate all'autorizzazione per lo svolgimento delle indagini cliniche ai sensi dell'art. 14 del decreto legislativo 24 febbraio 1997 n. 46 e dell'art. 7 del decreto legislativo 14 dicembre 1992 n. 507
- Decreto del Ministro della salute 7 agosto 2012 "aggiornamento degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed utilità di soggetti interessati."
- Circolare 2 agosto 2011. Chiarimenti sulle "modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici"
- Decreto del Ministro della salute 08 febbraio 2013. Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici. G.u. serie generale, n. 96 del 24 aprile 2013
- Decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 7 novembre 2008 recante "modifiche ed integrazioni ai decreti 19 marzo 1998, recante «riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali», 8 maggio 2003 recante «uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica» e 12 maggio 2006 recante «requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali», pubblicato nella G.u. serie generale del 6 aprile 2009, n.80;
- Decreto ministeriale 15 luglio 1997, "recepimento delle linee guida dell'unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali"
- D.lgs. 24-6-2003 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.
- Norma tecnica armonizzata UNI EN ISO 14155 – gennaio 2012 "indagine clinica dei dispositivi medici per soggetti umani. Buona pratica clinica"
- Norma tecnica armonizzata UNI EN ISO 14971 "dispositivi medici- applicazione della gestione del rischio ai dispositivi medici".
- Decreto ministeriale 21 dicembre-2007 "modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico"

- Decreto ministeriale 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, numero 46 e successive modificazioni”
- 
- Decreto ministeriale 25 giugno 2014. “modalità, procedure e condizioni per lo svolgimento delle indagini cliniche con dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi dell’articolo 7, comma 6, del decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 e successive modificazioni”
- 
- Decreto ministeriale 29 gennaio 1992. Elenco delle alte specialità e fissazione dei requisiti necessari alle strutture sanitarie per l’esercizio delle attività di alta specialità”.
- 
- Decreto ministeriale 31 gennaio 1995 “criteri di classificazione degli ospedali specializzati”.
  
- Meddev 2.7.1 rev 3 “Clinical evaluation: guide for manufacturer and notified bodies”, identifica i documenti che un fabbricante deve sottomettere all’organismo notificato nella presentazione dei dati clinici che serviranno alla marcatura CE e, quindi, tutti gli elementi che un organismo notificato stesso deve prendere in considerazione per la valutazione degli stessi dati clinici prima della marcatura ce di un dispositivo medico. All’appendice 1 della meddev è allegato un documento specifico per la valutazione clinica degli stent coronarici.
- Meddev 2.7.2, “Guide for competent authorities in making an assessment of clinical investigation notification”, identifica i documenti e gli elementi principali di cui le autorità competenti devono tener conto durante la valutazione delle indagini cliniche notificate dal fabbricante.
- Meddev 2.7.3 “Clinical investigations: serious adverse event reporting” indica le modalità per la comunicazione alle a.c. degli eventi avversi gravi eventualmente occorsi durante lo svolgimento delle indagini cliniche premarket. Ad essa è allegato il modulo in formato. xls che gli sponsor possono compilare per la notifica degli eventi avversi.
- Meddev 2.7.4 “Guide for clinical investigation- guide for manufacturer and notified bodies” indica gli elementi essenziali per la corretta pianificazione e svolgimento delle indagini cliniche di dispositivi medici, fornendo anche delle indicazioni sul “quando” è necessaria la sperimentazione clinica.
- Meddev 2.12/2 rev.2 “post market clinical follow-upstudies -guide for manufacturer and notified bodies” fornisce una guida per la pianificazione e lo svolgimento degli studi post market nell’ambito del piano di follow-up post vendita sviluppato dal fabbricante.
- Meddev 2.12/1 “Medical devices vigilance system” descrive il sistema europeo per la notifica e valutazione degli incidenti e delle azioni correttive di sicurezza(FSCA) che coinvolgono i dispositivi marcati ce, tra i quali anche quelli impiegati nelle indagini cliniche post-market.
- Meddev 2.1/3 rev.3 “Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative” è un utile supporto per una precisa identificazione dei prodotti borderline, anche in fase di pianificazione di una indagine clinica del prodotto non ancora marcato ce.

---

**APPENDICE B- DEFINIZIONI RELATIVE AI DISPOSITIVI MEDICI**


---



---

**DEFINIZIONI GENERALI**


---

- **"Fabbricante"**: la persona fisica o giuridica che fabbrica o rimette a nuovo un dispositivo oppure lo fa progettare, fabbricare o rimettere a nuovo, e lo commercializza apponendovi il suo nome o marchio.
- **"Mandatario"**: una persona fisica o giuridica la quale è stabilita nell'unione e ha ricevuto e accettato dal fabbricante un mandato scritto che la autorizza ad agire per suo conto in relazione a determinate attività con riferimento agli obblighi del fabbricante ai sensi delle direttive UE;
- **"Sponsor"**: una persona, società, istituzione oppure organizzazione che si assume la responsabilità di avviare e gestire un'indagine clinica;
- **"Utilizzatore"**: qualsiasi operatore sanitario o non professionista che utilizza un dispositivo;
- **"Valutazione della conformità"**: la procedura atta a dimostrare se le prescrizioni delle direttive UE relative a un dispositivo sono state rispettate;
- **"Organismo notificato"**: un organismo di valutazione della conformità designato conformemente alle direttive UE;
- **"Marcatura CE di conformità" o "marcatura CE"**: una marcatura rilasciata da un organismo notificato grazie alla quale il fabbricante indica che il dispositivo è conforme ai requisiti stabiliti nelle direttive UE e in altre normative di armonizzazione dell'Unione applicabili che ne prevedono l'apposizione;
- **"Dispositivo medico"**: qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, 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, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti finalità mediche specifiche: diagnosi, prevenzione, monitoraggio, 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, controllo del concepimento o supporto al concepimento,
- **"Accessorio di un dispositivo medico"**: articolo che, pur non essendo un dispositivo medico, è destinato dal fabbricante ad essere utilizzato con uno o più dispositivi medici specifici, per permettere o contribuire in particolare a che questi ultimi siano impiegati conformemente alla loro destinazione;
- **"Dispositivo su misura"**: qualsiasi dispositivo fabbricato appositamente sulla base della prescrizione scritta di un medico, di un dentista o di qualsiasi altra persona autorizzata dalla legislazione nazionale in virtù delle sue qualifiche professionali, che precisi, sotto la propria responsabilità, le caratteristiche specifiche di progettazione, e che è destinato ad essere utilizzato solo per un determinato paziente;
- I dispositivi fabbricati in serie che devono essere adattati per soddisfare le esigenze specifiche di un medico, un dentista o un altro utilizzatore professionale e i dispositivi che sono fabbricati in serie mediante processi di fabbricazione industriale conformemente alle prescrizioni scritte di medici, dentisti o qualsiasi altra persona autorizzata non sono considerati dispositivi su misura;
- **"Dispositivo attivo"**: qualsiasi dispositivo il cui funzionamento dipende da una fonte di energia elettrica o da qualsiasi altra fonte di energia diversa da quella generata direttamente dalla gravità o dal corpo umano e che agisce modificando la densità di tale energia o convertendola. I dispositivi destinati a trasmettere, senza modifiche di rilievo, l'energia, le sostanze o altri elementi tra un dispositivo attivo e il paziente non sono considerati dispositivi attivi.
- Il software indipendente (stand-alone) è considerato un dispositivo attivo;

- "**Dispositivo impiantabile**": qualsiasi dispositivo, compresi quelli che sono parzialmente o interamente assorbiti, destinato a essere introdotto totalmente nel corpo umano, oppure sostituire una superficie epiteliale o la superficie oculare, mediante intervento clinico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento.
- È considerato un dispositivo impiantabile anche qualsiasi dispositivo destinato ad essere introdotto parzialmente nel corpo umano mediante intervento clinico e a rimanere in tale sede dopo l'intervento per un periodo di almeno 30 giorni;
- "**Dispositivo invasivo**": qualsiasi dispositivo che penetra parzialmente o interamente nel corpo tramite un orifizio del corpo o una superficie corporea;
- "**Destinazione**": l'utilizzo al quale è destinato il dispositivo secondo le indicazioni fornite dal fabbricante sull'etichetta, nelle istruzioni per l'uso o nel materiale o nelle dichiarazioni di promozione o vendita;
- "**Etichetta**": le informazioni scritte, stampate o grafiche che figurano sul dispositivo stesso o sull'imballaggio di ogni unità o sull'imballaggio di vari dispositivi;
- "**Istruzioni per l'uso (IFU)**": le informazioni fornite dal fabbricante all'utilizzatore atte a garantirne un'utilizzazione appropriata e del tutto sicura e a far conoscere la destinazione d'uso, le controindicazioni e le precauzioni d'uso.;
- "**Norme armonizzate**": norme emanate per conto della Commissione Europea la cui osservanza consente la presunzione di conformità ai requisiti essenziali delle direttive;
- "**Valutazione della conformità**": l'esame sistematico delle prove generate e delle procedure intraprese dal costruttore, secondo i requisiti stabiliti dall'AC, per accertare che un dispositivo medico è sicuro e si comporta come previsto dal fabbricante e, pertanto, è conforme ai requisiti essenziali.

---

**DEFINIZIONI RELATIVE ALLA VALUTAZIONE CLINICA E ALLE INDAGINI CLINICHE**

---

- "**Valutazione clinica**": la valutazione e l'analisi dei dati clinici relativi a un dispositivo per verificarne la sicurezza e le prestazioni quando è utilizzato secondo quanto previsto dal fabbricante;
- "**Indagine clinica di dispositivo medico**": "qualsiasi studio sistematico progettato e pianificato in soggetti umani intrapreso per verificare la sicurezza e/o le prestazioni di un dispositivo specifico.
- "**Dispositivo oggetto di indagine**": qualsiasi dispositivo la cui sicurezza e/o le cui prestazioni sono oggetto di valutazione in un'indagine clinica;
- "**Evidenza clinica**": dati clinici e report di valutazione clinica relativi ad un dispositivo medico in quantità e qualità sufficienti per affermare che il dispositivo consegue la prestazioni cliniche per cui è stato progettato e garantisca adeguata sicurezza quando viene utilizzato secondo le indicazioni previste dal fabbricante. (GHTF/SC/N4:2012)
- "**Piano di indagine clinica**": uno o più documenti in cui sono illustrati la motivazione, gli obiettivi, la progettazione, le analisi proposte, la metodologia, il monitoraggio, la realizzazione e la registrazione dei dati dell'indagine clinica;
- "**Dati clinici**": le informazioni sulla sicurezza o sulle prestazioni ricavate dall'impiego di un dispositivo e che provengono:
  - Dalle indagini cliniche relative al dispositivo in questione;
  - Dalle indagini cliniche o da altri studi pubblicati nella letteratura scientifica relativi a un dispositivo analogo di cui è dimostrabile l'equivalenza al dispositivo in questione;
  - Da relazioni pubblicate e/o non pubblicate su altre pratiche cliniche relative al dispositivo in questione o a un dispositivo analogo di cui è dimostrabile l'equivalenza al dispositivo in questione;
- "**Rapporto (report) di valutazione clinica**": l'insieme della documentazione relativa alla valutazione clinica;

- **“Ricercatore clinico principale”**: il responsabile per la condotta di un'indagine clinica che si assume la responsabilità clinica del benessere dei soggetti coinvolti.
- **“Prestazione clinica”**: la capacità di un dispositivo medico di raggiungere il suo scopo, come sostenuto dal fabbricante.
- **“Sicurezza clinica”**: esenzione da un rischio inaccettabile quando si utilizza il dispositivo secondo le istruzioni del produttore.
- **“Studio di fattibilità o studio pilot”**: una indagine clinica che viene comunemente utilizzata per acquisire informazioni preliminari su un dispositivo medico (in una fase precoce o matura del design del prodotto) per pianificare in modo adeguato ulteriori fasi di sviluppo del dispositivo, comprese le esigenze di modifiche di progettazione o dei parametri per uno studio pivotal.
- **“Clinical Investigator Brochure (IB)/ Dossier per lo sperimentatore”**: La compilazione da parte dello sponsor dell'insieme delle informazioni cliniche e non sul dispositivo medico sperimentale rilevanti per la conduzione dell'indagine clinica.
- **“Studio pivotal”**: una indagine clinica adeguatamente progettata e dimensionata per raccogliere prove definitive dei benefici per i pazienti, dei rischi clinici, delle prestazioni cliniche, e/o degli aspetti clinici della usabilità di un dispositivo per lo specifico utilizzo previsto.
- **“Indagine clinica pre-market”**: indagine clinica di dispositivo medico, destinato all'immissione in commercio, ma non ancora marcato CE, o marcato CE ma modificato in modo sostanziale nelle sue caratteristiche, oppure marcato CE ma impiegato per una destinazione d'uso diversa da quella oggetto della procedura di valutazione della conformità;
- **“Indagine clinica post-market”**: indagine clinica di dispositivo medico marcato CE, non modificato nelle caratteristiche e impiegato per la stessa destinazione d'uso oggetto della procedura di valutazione della conformità ed utilizzato secondo le istruzioni d'uso (IFU) redatte dal fabbricante;
- **“Indagine clinica no profit”**: indagine clinica (come definita ai punti immediatamente precedenti) condotta per scopi di ricerca e studio e non ai fini della marcatura CE o per motivi commerciali.
- **“Studio clinico osservazionale/non interventistico”** di dispositivo medico: studio di dispositivo medico che soddisfa le seguenti condizioni:
  - I dispositivi medici oggetto di indagine sono marcati CE e vengono impiegati secondo la destinazione d'uso per la quale è stata ottenuta la marcatura;
  - L'impiego del dispositivo medico in esame deve rientrare nella normale pratica clinica;
  - La decisione di impiegare il dispositivo sul singolo paziente deve essere del tutto indipendente da quella di includere il paziente stesso nello studio;
  - Le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere **alla pratica clinica corrente** e pertanto non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio ai soggetti inclusi nell'indagine;
  - Per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici;
- **“Studio clinico interventistico”** di dispositivo medico: studio di dispositivo medico che non soddisfa le condizioni di cui al punto precedente, indipendentemente dal possesso o meno della marcatura CE;

---

**DEFINIZIONI RELATIVE ALLA VIGILANZA E ALLA SORVEGLIANZA DEL MERCATO E AGLI EVENTI AVVERSI OCCORSI IN UNA INDAGINE CLINICA:**

---

- **“Evento avverso”**: qualsiasi evento clinico dannoso, malattia o lesione involontaria o segno clinico sfavorevole, compreso un risultato di laboratorio anomalo, che si verifica in soggetti, utilizzatori o altre persone nel quadro di un'indagine clinica e che è o no in relazione con il dispositivo oggetto di indagine;

- **"Evento avverso grave"**: qualsiasi evento avverso che ha avuto una delle seguenti conseguenze:
  - Decesso,
  - Un grave peggioramento delle condizioni di salute del soggetto che ha comportato:
    - Una malattia o una lesione potenzialmente letale,
    - Un danneggiamento permanente di una struttura o di una funzione corporea,
    - La necessità di un ricovero ospedaliero o il suo prolungamento,
    - Un intervento medico o chirurgico inteso a prevenire una malattia o una lesione potenzialmente letale o un danneggiamento permanente di una struttura o di una funzione corporea,
  - Sofferenza fetale, morte fetale o un'anomalia o malformazione congenita;
- **"Difetto di un dispositivo"**: qualsiasi carenza a livello dell'identità, della qualità, della durabilità, dell'affidabilità, della sicurezza o delle prestazioni di un dispositivo oggetto di indagine, compresi il cattivo funzionamento, gli errori d'uso o l'inadeguatezza delle informazioni fornite dal fabbricante.
- **"Incidente"**:
- **a)** "qualsiasi disfunzione o deterioramento delle caratteristiche e/o delle prestazioni di un dispositivo, nonché qualsiasi carenza nell'etichettatura o nelle istruzioni per l'uso che, direttamente o indirettamente, possano causare o abbiano causato la morte o un grave peggioramento dello stato di salute del paziente o di un utilizzatore o di altre persone."
- **b)** qualsiasi motivo di ordine tecnico o medico connesso alle caratteristiche o alle prestazioni di un dispositivo medico che, per le ragioni di cui alla lettera a) comporti il ritiro sistematico dei dispositivi dallo stesso tipo da parte del fabbricante"
- **"Sorveglianza del mercato"**: le attività svolte e i provvedimenti adottati dalle autorità pubbliche per garantire che i prodotti siano conformi ai requisiti stabiliti nella pertinente normativa di armonizzazione dell'unione e non pregiudichino la salute, la sicurezza o qualsiasi altro aspetto della protezione del pubblico interesse.

## APPENDICE C –ESEMPI DI EMENDAMENTI SOSTANZIALI E NON SOSTANZIALI

### Esempi di emendamenti sostanziali e non sostanziali

Il presente elenco è stato predisposto allo scopo di fornire un primo orientamento e non può esaurire la gamma delle possibili variabili, per cui quesiti relativi a situazioni reali e specifiche possono essere inviati all'ufficio VI della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della salute (DGDMF) tramite il seguente indirizzo PEC: [dgfdm@postacert.sanita.it](mailto:dgfdm@postacert.sanita.it)

<b>Aspetti generali relativi all'organizzazione dell'indagine clinica</b>	<b>Con Autoriz.</b>	<b>Senza Autoriz</b>	<b>Non sostanziale</b>
<b>Modifiche dei dati contenuti nella notifica e relativi a:</b>			
Identificazione dello studio clinico (titolo dello studio, codice del protocollo)		<b>X</b>	
<b>Identificazione dello Sponsor</b>	<b>X</b>		
del rappresentante legale dello Sponsor		<b>X</b>	
dei punti di contatti dello Sponsor del suo rappresentante legale		<b>X</b>	
dell'eventuale procuratore		<b>X</b>	
del dispositivo medico (nome commerciale, codice del prodotto) senza modifiche allo stesso		<b>X</b>	
Stato della sperimentazione clinica (da pre market a post market)		<b>X</b>	
Sostituzione Cambio dello Sperimentatore Principale	<b>X</b>		
Aggiunta di un centro sperimentale nel territorio italiano	<b>X</b>		
Eliminazione di un centro nel territorio italiano della sperimentazione		<b>X</b>	
Aggiunta/eliminazione di un centro sperimentale nel territorio estero			<b>X</b>

### **Aspetti relativi alla modifica del Protocollo clinico**

<b>Modifiche delle/di</b>			
Procedure relative alla tracciabilità del Dispositivo medico	<b>X</b>		
Durata dello studio senza modifiche alla durata del trattamento e/o al follow up dei pazienti trattati		<b>X</b>	
Qualità e/o durata del training dello sperimentatore	<b>X</b>		
Numerosità del campione	<b>X</b>		
Numero dei soggetti arruolati per centro senza modifiche del numero totale		<b>X</b>	
Razionale e/o della valutazione rischio/beneficio dello studio	<b>X</b>		
Obiettivi principali e secondari dello studio	<b>X</b>		
Disegno dello studio (es. Aggiunta di un "sotto-studio", di un braccio di controllo, di un gruppo placebo")	<b>X</b>		
Endpoint primari e secondari	<b>X</b>		
Criteri di inclusione, esclusione	<b>X</b>		
Procedure medico chirurgiche cui sono sottoposti i soggetti durante la indagine	<b>X</b>		

**LE INDAGINI CLINICHE DEI DISPOSITIVI MEDICI**

Monitoraggio durante la indagine	<b>X</b>		
Comitato indipendente di monitoraggio			<b>X</b>
Analisi statistiche (es. Disegno statistico, metodologie ed analisi, significatività) con impatto sulla validità scientifica dello studio		<b>X</b>	
Analisi statistiche (es. Disegno statistico, metodologie ed analisi, significatività) senza impatto sulla validità scientifica dello studio			<b>X</b>
Procedure per la gestione dei dati			<b>X</b>
Modalità di comunicazione allo sponsor delle deviazioni dal piano del protocollo da parte dello sperimentatore			<b>X</b>
Procedura relativa all'acquisizione del consenso informato	<b>X</b>		
Identificazione e/o procedura di comunicazione dei SAE	<b>X</b>		
Procedura e criteri per la sospensione o interruzione anticipata dello studio senza implicazioni sulla sicurezza		<b>X</b>	
Procedura e criteri per la sospensione o interruzione anticipata dello studio con implicazioni sulla sicurezza	<b>X</b>		

<b>Aspetti relativi alla modifica del Clinical Investigator Brochure</b>			
<b>Modifiche del/di</b>			
Processo della fabbricazione del dispositivo senza modifiche allo stesso e senza alcun impatto sulla sicurezza e prestazioni del dispositivo		<b>X</b>	
Informazioni generali sul dispositivo oggetto di indagine che non impattano sulle prestazioni del dispositivo stesso e sulla sicurezza del paziente		<b>X</b>	
Istruzioni per l'uso con impatto sulle prestazioni del dispositivo oggetto di indagine e sulla sicurezza del paziente	<b>X</b>		
Istruzioni per l'uso che non impattano sulle prestazioni del dispositivo oggetto di indagine e sulla sicurezza del paziente		<b>X</b>	
<b>Modifiche o integrazioni di/dei</b>	<b>X</b>		
Test in vivo o in vitro preclinici con impatto sulle prestazioni del dispositivo oggetto di indagine e sulla sicurezza del paziente	<b>X</b>		
Test in vivo o in vitro precliniche non impattano sulle prestazioni del dispositivo oggetto di indagine e sulla sicurezza del paziente		<b>X</b>	
Dati clinici aggiuntivi con impatto sulle prestazioni del dispositivo oggetto di indagine e sulla sicurezza del paziente	<b>X</b>		
Dati clinici aggiuntivi che non impattano sulle prestazioni del dispositivo oggetto di indagine e sulla sicurezza del paziente		<b>X</b>	
Analisi del rischio con impatto sulle prestazioni sulle prestazioni del dispositivo oggetto di indagine e sulla sicurezza del paziente	<b>X</b>		
Analisi del rischio che non impattano sulle prestazioni del dispositivo oggetto di indagine e sulla sicurezza del paziente		<b>X</b>	

---

## APPENDICE D – SCHEMA PER LA REDAZIONE DI UN PROTOCOLLO CLINICO IN UNA INDAGINE CLINICA DI DISPOSITIVI MEDICI

---

La Norma UNI EN ISO 14155, specifica per i dispositivi medici e alla quale si rimanda per i necessari approfondimenti, nonché le GCP descrivono in dettaglio i contenuti di un protocollo clinico.

Nel Protocollo devono essere contenute le informazioni richieste da tali Norme e, **delle informazioni previste anche in altri documenti (es Investigator’s Brochure- IB), è comunque necessario riportare nel CIP i riferimenti specifici.**

Il Protocollo Clinico o Piano di valutazione clinica/Piano di indagine clinica (CIP) è quel documento redatto dallo Sponsor che definisce “*l’obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l’organizzazione dello studio. Il protocollo fornisce anche le informazioni di base e il razionale dello studio clinico...*” (Codice per la Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali - GCP).

In appresso viene rappresentato a scopo informativo uno schema/modello di CIP contenente i punti essenziali che nel processo di valutazione delle indagini cliniche sono valutati dalle A.C.

### **Informazioni generali ed identificazione dell’indagine clinica**

Nella parte introduttiva del Piano di Indagine Clinica (Clinical Investigation Plan) devono essere indicati i riferimenti a:

- Indagine clinica (titolo del protocollo, numero di riferimento o codice identificativo dell’indagine clinica, data di emissione e il numero di versione del protocollo, storico delle versioni precedenti);
- Sponsor (nome ed indirizzo del fabbricante del dispositivo; nome ed indirizzo del mandatario europeo se applicabile, nome ed indirizzo dello Sponsor se diverso dal fabbricante/mandatario),
- Responsabile scientifico
- Riferimenti agli sperimentatori coinvolti (nomi, indirizzi, posizione professionale del ricercatore clinico di coordinamento se nominato, del/i ricercatore/i clinico/i principale/i e dei del/i ricercatore/i clinico/i);
- Centri in cui si intende svolgere la indagine clinica (nomi ed indirizzi); se del caso i riferimenti (nomi ed indirizzi) agli altri istituti o persone coinvolte nella indagine cliniche (es. laboratori clinici).

### **Sintesi del piano di indagine clinica**

Il Piano di Indagine Clinica deve includere una sintesi del protocollo.

### **Informazioni sul/i dispositivo/i medico/i**

Il Piano di Indagine Clinica deve includere una sintesi delle informazioni rilevanti relative al dispositivo/i medico/i oggetto di indagine clinica e al dispositivo di confronto, se previsto. Dovranno, tra gli altri, essere riportati in questa sezione i riferimenti relativi a:

- identificazione del dispositivo medico (fabbricante, modello, versione di eventuali software o accessori impiegati),
- destinazione d’uso e popolazione alla quale è destinato il dispositivo,

- descrizione dettagliata del dispositivo (componenti, accessori, materiali impiegati nella fabbricazione, eventualmente presenza e descrizione dei farmaci o derivati del sangue umano, tessuti di origine animale ecc, radiazioni emesse dal dispositivo ecc)
- meccanismo d'azione,
- indicazioni per la tracciabilità del prodotto sperimentale,
- procedura medica o chirurgica correlata all'uso del dispositivo medico,
- formazione necessaria per l'uso del dispositivo medico da parte degli utilizzatori ecc.

### **Analisi della letteratura e rationale dell'indagine clinica.**

Il protocollo deve contenere l'analisi critica della letteratura scientifica pertinente e l'elenco dei riferimenti bibliografici, relativi al dispositivo sperimentale e/o a dispositivi simili. Deve essere inclusa un'analisi critica dei risultati di studi precedenti o in corso con il dispositivo sperimentale o con dispositivi simili, disponibili ma non ancora pubblicati. Tale analisi deve contenere la discussione sul rapporto rischio/beneficio nella popolazione coinvolta, il rationale della indagine clinica e la giustificazione della progettazione della stessa. Tali informazioni devono essere riportate anche nel Dossier per lo sperimentatore. Se lo Sponsor decide di introdurle esclusivamente nel Protocollo Clinico, deve riportarne nel Dossier (IB) i riferimenti ai capitoli e/o alle pagine pertinenti.

### **Obiettivi dello studio clinico**

Devono essere descritti gli obiettivi dell'indagine clinica, facendo riferimento, tra l'altro, alla destinazione d'uso prevista del dispositivo, alla popolazione alla quale esso è destinato, ai rischi correlati all'uso del dispositivo, e alle ipotesi da convalidare o rifiutare mediante l'analisi statistica. Occorre fare riferimento alla specifica sezione dell' Investigator's Brochure (IB).

### **Rischi e benefici**

Va inclusa nel protocollo clinico la discussione sui rischi e benefici previsti nella popolazione in studio e la conclusione sul rapporto rischio / beneficio.

### **Considerazioni etiche.**

Il Protocollo deve contenere la dichiarazione di conformità ai principi etici riconosciuti per la sperimentazione clinica, ai principi di buona pratica clinica in materia di indagini cliniche di dispositivi medici e alle prescrizioni normative applicabili.

### **Modalità per l'ottenimento del consenso informato**

Devono essere descritte la modalità previste per l'ottenimento del consenso informato, anche per i pazienti non in grado di dare il consenso o per i pazienti da arruolare in condizioni di emergenza, se previsto. Vanno descritte le modalità per l'informazione dei pazienti arruolati sulle eventuali novità riguardanti la sperimentazione e/o il dispositivo medico oggetto di indagine.

### **Popolazione vulnerabile e trattamenti in circostanze di emergenza.**

Deve essere descritta, se del caso, la popolazione vulnerabile destinata all'impiego del dispositivo oggetto di studio o, se del caso, del prodotto di confronto e tutte le procedure previste per la protezione della stessa durante il corso e dopo il termine della indagine clinica.

Devono essere descritte altresì, le procedure e modalità previste, se del caso, per i trattamenti in circostanze d'emergenza anche ai fini della protezione della salute, sicurezza e diritti dei soggetti coinvolti.

### **Prove pre cliniche e esperienza clinica precedente**

Il Protocollo può contenere una breve sintesi delle prove precliniche eseguite con il dispositivo oggetto di studio e una breve sintesi della esperienza clinica precedente con il dispositivo medico in esame o con altri simili. Tali informazioni devono essere riportate e discusse nel dettaglio nel Dossier per lo sperimentatore. Se lo Sponsor decide di introdurle esclusivamente nel Dossier, deve riportarne i riferimenti ai capitoli e/o alle pagine pertinenti nel Protocollo Clinico.

### **Informazione relative alla indagine clinica**

#### **Descrizione dello studio clinico**

Devono essere, in tale sezione, descritti il disegno dello studio clinico (studio mono/multicentrico, nazionale/internazionale, controllato/non controllato, randomizzato/non randomizzato ecc), giustificandone la scelta e la tipologia di studio (studio di fattibilità/pilot, studio first in man, studio pivotal ecc). Se del caso, va giustificata e discussa la scelta del controllo. Deve essere riportata la finalità dell'indagine (commerciale, non commerciale, marcatura CE, sviluppo di prototipo ecc).

#### **Obiettivi primari e secondari**

Devono essere descritti gli obiettivi primari e secondari dell'indagine.

#### **Endpoint**

Devono essere descritti gli endpoint primari e secondari, di sicurezza e/o efficacia, giustificandone la scelta.

#### **Variabili da misurare**

Devono essere indicate le variabili da misurare e i metodi impiegati per la valutazione delle stesse, giustificandone la scelta, e descritte le modalità per la raccolta, registrazione e analisi di tali variabili.

#### **Errori sistematici – bias**

Devono essere discusse le modalità mediante le quali si intende minimizzare o evitare gli errori sistematici.

#### **Selezione dei pazienti**

Devono essere riportati i criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti che si intende arruolare nello studio.

#### Numero di pazienti che si prevede arruolare

Deve essere indicato il numero di pazienti che si prevede arruolare in totale e per ciascun centro, in caso di indagine clinica multicentrica e deve essere discusso il tempo previsto per l'arruolamento.

#### Punto di arruolamento

Deve essere indicato il momento in cui il paziente è considerato arruolato nell'indagine clinica.

#### Numero di dispositivi medici sperimentali che si prevede impiegare

Deve essere riportato il numero di dispositivi sperimentali e prodotti di confronto, se del caso, che si intende impiegare, per centro e in totale.

#### Durata dello studio

#### Procedure medico-chirurgiche e follow-up di studio

Vanno descritte tutte le procedure cui sono sottoposti i pazienti durante le varie fasi dello studio. Se del caso, vanno elencati i trattamenti concomitanti con farmaci, altri dispositivi medici o trattamenti non sperimentali impiegati nello studio. Deve essere definito il periodo d'uso del dispositivo medico e del controllo, se del caso, e deve essere descritto il follow – up e giustificato il tempo dello stesso per ciascun soggetto.

#### Fattori noti o prevedibili che possono compromettere gli esiti e l'interpretazione dei risultati

Tali fattori devono essere elencati e devono essere riportate le modalità per la gestione degli stessi nella valutazione.

#### Interruzione e ritiro dei soggetti dalla indagine clinica

Si devono descrivere criteri e procedure da effettuarsi in caso di interruzione e ritiro dei soggetti dalla indagine clinica. Va indicato il follow-up da seguire per tali soggetti. Vanno descritte le procedure per la sostituzione di soggetti arruolati.

#### **Piano di monitoraggio dell'indagine clinica**

Deve essere in sintesi descritto il piano di monitoraggio della sperimentazione. Tale piano può essere anche riportato come allegato al protocollo clinico.

Devono essere indicate le procedure e le azioni pianificate al fine di garantire che l'indagine clinica sia condotta e che i dati siano prodotti, registrati e comunicati in conformità al protocollo clinico, al codice di buona pratica clinica – GCP e alla normativa applicabile.

#### **Assicurazione della qualità, procedure di controllo, gestione dei dati e conservazione della documentazione**

Devono essere indicate, tra le altre cose, le modalità della gestione dei dati relativi allo studio, facendo riferimento, tra l'altro, alle procedure per la gestione delle banche dati, per il trattamento dei dati, per la verifica, archiviazione e conservazione dei dati originali. Devono essere indicate le modalità per la conservazione della documentazione relativa allo studio.

#### **Deviazioni al Piano di Valutazione Clinica**

È necessario descrivere le procedure per la registrazione e segnalazione di qualunque deviazione dal protocollo clinico.

#### **Eventi avversi**

Nel protocollo clinico devono essere definiti ed elencati gli eventi ed effetti avversi prevedibili. Devono essere altresì riportate le procedure e le modalità di comunicazione degli stessi.

#### **Emendamenti al piano di valutazione clinica**

È necessario descrivere le procedure da avviare in caso si rendano necessari emendamenti al piano di indagine clinica.

#### **Termine anticipato e sospensione della valutazione clinica**

In questa sezione vanno descritte le procedure previste in caso di conclusione anticipata o sospensione temporanea della sperimentazione.

#### **Statistica**

Il protocollo clinico deve descrivere i metodi statistici che verranno impiegati per l'analisi dei risultati. Tra l'altro devono essere indicati le modalità della scelta della dimensione del campione, la potenza dello studio, il livello di significatività da utilizzare, i tassi di abbandono previsti, le procedure di registrazione degli scostamenti dal piano statistico, le modalità di trattamento dei dati mancanti o spuri ecc ecc

#### **Politica di pubblicazione dei dati**

Deve essere inclusa in tale sezione una descrizione delle procedure previste per la pubblicazione dei risultati dell'indagine clinica e una dichiarazione che i risultati saranno resi disponibili per la pubblicazione.

#### **Bibliografia.**

---

## **APPENDICE E –SCHEMA PER LA REDAZIONE - CLINICAL INVESTIGATOR'S BROCHURE (IB) /DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE.**

---

L'IB o Dossier per lo sperimentatore è una raccolta completa dei dati clinici e non clinici su un prodotto in fase di sperimentazione (dispositivo medico, farmaco o altri prodotti) che contiene l'insieme delle informazioni sul prodotto ottenute prima dell'avvio della sperimentazione ed anche durante il suo svolgimento.

L'Investigator's Brochure (IB) ha lo scopo di fornire al ricercatore le informazioni necessarie per la corretta gestione e conduzione dello studio.

Le informazioni dell'IB vanno presentate in forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non promozionale in modo da consentire, fra l'altro, al medico di pervenire ad sua autonoma opinione per la valutazione del rischio/beneficio della sperimentazione proposta.

L'Investigator's Brochure è un documento di importanza fondamentale in tutta la sperimentazione e va aggiornato dallo sponsor ogni qual volta si rendono disponibili nuove informazioni.

La norma UNI EN ISO 14155:2012, Appendice B cui si rimanda per approfondimenti, descrive i contenuti dei documenti essenziali per la pianificazione di una indagine clinica (Protocollo Clinico, Clinical Investigator's Brochure, Case Report Forms, Rapporto Finale dello studio clinico), anche la US Food and Drug Administration (FDA) e la Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) hanno predisposto guide dettagliate per la creazione della IB.

In appresso viene rappresentato a scopo informativo uno schema/modello di IB contenente i punti essenziali che nel processo di valutazione delle indagini cliniche vanno valutati dalle AC nel caso in cui alcune informazioni fossero specificate in altri documenti, è necessario indicare i riferimenti agli stessi.

### **Clinical Investigator's Brochure/ Dossier per lo Sperimentatore**

#### **Informazioni generali ed identificazione dell'IB**

- Numero di riferimento o codice identificativo dell'indagine clinica
- Data di emissione, numero di versione del Dossier, storico delle versioni precedenti
- Riservatezza
- Nome/tipo/modello del dispositivo medico
- Sponsor (nome ed indirizzo del fabbricante del dispositivo; nome ed indirizzo del mandatario europeo se applicabile, nome ed indirizzo dello Sponsor se diverso dal fabbricante/mandatario),
- Responsabile scientifico

#### **Razionale**

Il presente capitolo dovrebbe contenere le informazioni necessarie a giustificare lo svolgimento della indagine clinica proposta e l'impiego del dispositivo medico secondo la destinazione d'uso proposta, a partire dall'analisi critica della letteratura scientifica pertinente e dei dati disponibili.

Si ricorda che l'analisi critica della letteratura deve essere accompagnata dai relativi riferimenti bibliografici.

### **Descrizione del dispositivo medico e dei suoi componenti**

Il Dossier deve includere la descrizione completa e dettagliata del dispositivo medico impiegato nell'indagine clinica e dei suoi componenti, fornendo le informazioni identificative del dispositivo, quali il tipo o modello, e di eventuali software e accessori. Deve essere riportata la classe di rischio e la regola di classificazione del dispositivo e i riferimenti, se del caso, a generazioni precedenti dello stesso.

Devono essere indicati, tra le altre cose, i materiali utilizzati, la destinazione d'uso, il meccanismo d'azione, le prestazioni, il processo di progettazione e fabbricazione, la procedura medica o chirurgica correlata all'applicazione del dispositivo, la formazione necessaria per gli operatori sanitari per l'utilizzo del dispositivo, le istruzioni per l'uso e l'installazione.

Disegni, immagini e schemi del dispositivo sono incluse nella sezione, anche al fine di facilitare la comprensione del suo funzionamento.

La descrizione dei dispositivi /farmaci o altri trattamenti di confronto va inclusa nell'IB.

### **Istruzioni per l'uso**

Le Istruzioni per l'uso del dispositivo medico devono essere redatte secondo quanto è previsto al punto 13. cap II. dell'Allegato I del D.Lgs 46/97 e al punto 15. cap II all'Allegato I del D.Lgs 507/92. Il documento deve essere redatto come documento a sé stante, tuttavia, alcune sintetiche informazioni sono inserite anche nel Dossier per lo Sperimentatore.

### **Analisi e valutazione dei rischi**

La sezione deve includere i risultati dell'analisi e valutazione dei rischi e dei benefici attesi, la valutazione del rapporto rischio/beneficio, l'analisi degli effetti avversi correlati al dispositivo e le informazioni su possibili interazioni con trattamenti concomitanti.

### **Esperienza clinica precedente**

Deve essere fornita in questa sezione una sintesi delle esperienze cliniche precedenti con il dispositivo medico sperimentale e/o con dispositivi medici simili.

### **Studi preclinici**

Devono essere fornite in questa sezione le informazioni e i risultati relativi agli studi preclinici in vitro, in vivo e ex- vivo e le prove da banco. effettuati con il dispositivo medico. Un'analisi critica e sintetica dei risultati deve essere inclusa nella sezione.

### **Elenco delle Norme internazionali applicate**

Devono essere elencate le norme tecniche internazionali applicate pertinenti il dispositivo oggetto di studio.

### **Bibliografia**