



# Ministero della Salute

Dipartimento dell'Innovazione  
Direzione Generale Farmaci e Dispositivi Medici

Roma, 26 febbraio 2007

N. DGFD.M.VI/ 6821/P-I.5.i.m.2

## OGGETTO:

Procedure amministrative relative allo svolgimento  
di indagini cliniche con dispositivi medici marcati CE

Assessorati alla Sanità delle Regioni e  
delle Province autonome di Trento e di  
Bolzano  
Loro Sedi

Comando Carabinieri per la Sanità  
Sua Sede

FNOMCeO  
Sua Sede

Comitati Etici  
Loro Sedi

Assobiomedica  
Sua Sede

Consobiomed  
Sua Sede

e p.c. All'Ufficio di Gabinetto  
Sede

La Direzione Generale dei farmaci e dispositivi medici ha ricevuto numerose richieste di chiarimenti in merito alle modalità di applicazione dell'articolo 14 del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46<sup>1</sup> e successive modifiche (nel seguito indicato come D. Lgs. 46/97) e dell'articolo 7 del decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507<sup>2</sup>, (nel seguito indicato come D. Lgs. 507/92) relativamente alle indagini cliniche compiute con dispositivi medici già recanti la marcatura CE e posti in commercio.

Tenendo presente che per la materia di cui sopra è comunque in atto una revisione a livello normativo si ritiene opportuno precisare quanto segue.

1. INDAGINI CLINICHE CON OBBLIGO DI NOTIFICA AI SENSI DELL'ARTICOLO 14, C. 1 DEL D. LGS. 46/97

Qualora il dispositivo, già marcato CE, sia stato – ai fini dell'indagine clinica - modificato nelle sue caratteristiche oppure ne sia previsto l'uso, in corso di indagine clinica, per una destinazione diversa da quella/e oggetto a suo tempo di valutazione della conformità preliminare alla marcatura CE, l'indagine clinica è assimilabile a tutti gli effetti a quelle effettuate ai fini della marcatura di un nuovo dispositivo medico. Si applica quindi integralmente quanto previsto dall'articolo 14, dall'allegato VIII<sup>3</sup> e dall'allegato X del D. Lgs. 46/97, nonché il decreto del Ministero della salute 2 agosto 2005<sup>4</sup> (nel seguito indicato come D.M. 2/8/05).

2. INDAGINI CLINICHE SENZA OBBLIGO DI NOTIFICA

Nel caso in cui il dispositivo medico già recante la marcatura CE e posto in commercio, venga utilizzato, secondo le destinazioni d'uso previste e valutate ai fini della marcatura CE, per lo svolgimento di indagini cliniche da effettuarsi successivamente alla commercializzazione valgono le limitazioni ed esclusioni contenute nel comma 7 dell'articolo 14 del D. Lgs. 46/97. E' pertanto applicabile alla fattispecie in esame quanto previsto nei commi 4, 5 e 6 del citato articolo 14<sup>5</sup>.

Conseguentemente per questa tipologia di indagini cliniche non è prevista la notifica a questo Ministero da parte del fabbricante o del suo mandatario stabilito nell'Unione Europea<sup>6</sup>.

Tuttavia in relazione alle caratteristiche della struttura ove avrà luogo l'indagine clinica può essere necessario richiedere una preventiva autorizzazione al Ministero della salute, secondo quanto di seguito precisato.

2.1 INDAGINI CLINICHE CHE NON NECESSITANO DI AUTORIZZAZIONE MINISTERIALE

Lo svolgimento delle indagini cliniche presso le strutture pubbliche di cui all'articolo 4 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, non necessitano di autorizzazione ministeriale, in applicazione del comma 4 dell'articolo 14 del D.Lgs 46/97.

Sono applicabili alla fattispecie in esame i commi 4, 5 e 6 dell' articolo 14 del citato D. Lgs. 46/97 e pertanto le spese derivanti dall'applicazione del comma 4 sono a carico del fabbricante.

2.2 INDAGINI CLINICHE CHE NECESSITANO DI PREVENTIVA AUTORIZZAZIONE MINISTERIALE

Lo svolgimento delle indagini cliniche, in strutture private diverse da quelle indicate al punto 2.1 deve essere preventivamente autorizzato ai sensi del comma 4, articolo 14 del D. Lgs. 46/97.

Si precisa che l'accreditamento di strutture private nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, essendo riferita alle finalità assistenziali della struttura, non costituisce titolo sufficiente ad effettuare indagini cliniche senza la suddetta autorizzazione ministeriale.

Lo svolgimento di indagini cliniche con dispositivi medici già recanti la marcatura CE, in strutture diverse da quelle indicate dall'articolo 4 del D. Lgs. 502/92, è anche subordinato all'acquisizione del parere favorevole del Comitato Etico indipendente di riferimento ai sensi del comma 1 dell' art.1 e comma 2 dell'art.2 del D.M. 12/5/06<sup>7</sup> .

Per tali indagini è indispensabile che il fabbricante e/o mandatario europeo inoltrino preliminarmente richiesta di autorizzazione allo svolgimento al Ministero della salute.

Tale richiesta potrà essere inoltrata anche dallo sperimentatore o da altro soggetto, in veste di procuratore speciale, con delega conferita dal fabbricante.

L'indagine clinica non può, in alcun caso, essere avviata in mancanza di un'autorizzazione esplicita da parte di questo Ministero. La necessità di una autorizzazione esplicita rende inapplicabile il meccanismo di silenzio-assenso (sessanta giorni)<sup>8</sup> previsto per le indagini presso strutture pubbliche e fa ricadere la fattispecie sotto la disciplina prevista dalle vigenti norme riguardanti le scansioni temporali per l'attività della Pubblica Amministrazione (90 giorni).

Tale autorizzazione deve essere richiesta per ciascuna indagine poichè essa non è riferita alla struttura in quanto tale, ma attesta l'idoneità della struttura sanitaria a svolgere la specifica indagine clinica che è oggetto della richiesta di autorizzazione.

La richiesta, redatta in lingua italiana ed inviata per raccomandata con avviso di ricevimento al Ministero della salute, Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici, Ufficio VI - Sperimentazione clinica dispositivi medici -, Piazzale dell'Industria 20 - 00144 Roma, deve essere accompagnata da documentazione idonea a consentire la valutazione da parte degli organi tecnici del Ministero ed in particolare da:

- a)** nome e indirizzo del fabbricante e, se del caso, del mandatario stabilito nella Comunità europea;
- b)** copia del/i certificato/i CE del dispositivo medico e degli stampati dello stesso (etichetta e foglio illustrativo);
- c)** documento firmato dal fabbricante o dal mandatario in cui lo stesso dichiara:
  - di assumersi le responsabilità connesse all'indagine clinica, indicando nome, titolo ed indirizzo del responsabile scientifico della stessa;
  - che l'indagine clinica è svolta in condizioni simili alle condizioni normali di

utilizzazione del dispositivo tenendo in considerazione la sicurezza, le prestazioni del dispositivo e gli effetti sul paziente;

- che le procedure utilizzate per realizzare l'indagine clinica sono adeguate al dispositivo in esame;

- che l'indagine clinica si svolge secondo un opportuno protocollo clinico che tiene conto dello stato attuale delle conoscenze scientifiche e tecniche e definito in modo tale da comprovare o smentire le affermazioni del fabbricante riguardanti il dispositivo; tale indagine comprende un numero di osservazioni sufficienti per garantire la validità scientifica delle conclusioni;

- che l'indagine clinica, per quanto riguarda la responsabilità del fabbricante, sarà condotta, secondo quanto previsto dall'allegato X del D.Lgs. 46/97, e dagli allegati 6 e 7 del D.Lgs. 507/92, nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki, nonché tenendo conto delle parti applicabili delle linee guida ICH/GCP, delle norme EN ISO 14155-1:2003, UNI EN ISO 14155-2:2004 e successivi aggiornamenti o di altre analoghe norme riconosciute a livello internazionale, da specificare, e solo dopo l'approvazione, da parte del Comitato etico competente, del protocollo sperimentale, del testo del consenso informato e della documentazione prevista dalle norme predette;

- che nel corso dell'indagine clinica saranno registrati e segnalati al Ministero della salute e al Comitato etico competente gli eventi e le circostanze sfavorevoli ai quali fanno riferimento l'allegato 7 del D.Lgs. 507/92 e l'art 9 e l'allegato X del D.Lgs. 46/97.

La comunicazione delle circostanze sfavorevoli sarà accompagnata da informazioni sulle iniziative che si intende mettere in atto per la risoluzione delle stesse, circa lo stato dei pazienti o degli altri soggetti eventualmente coinvolti nonché sulle procedure previste per il follow up relativo ad essi;

- che tutti gli oneri finanziari relativi all'indagine clinica sono assunti dal fabbricante e non gravano ne' sul Servizio sanitario nazionale ne' sui pazienti;

- che e' stata stipulata idonea copertura assicurativa per i soggetti in studio e che questa e' stata sottoposta alla valutazione del Comitato etico competente;

- che sarà redatto, secondo le indicazioni della norma EN ISO 14155-1:2003 e successivi aggiornamenti, un rapporto finale predisposto dallo sperimentatore al termine dell'indagine clinica, comprendente una valutazione critica di tutti i dati ottenuti nel corso della stessa. Tale rapporto sarà tenuto a disposizione del Ministero della salute;

**d)** documento da cui risulti che il mandatario e' stato espressamente designato ad agire in nome e per conto del fabbricante;

**e)** informazioni relative all'adeguatezza della struttura in relazione alla indagine clinica proposta ed informazioni circa l'eventuale accreditamento ai fini assistenziali, specificando la branca specialistica per la quale ha ottenuto l'accreditamento regionale.

- f)** copia del parere espresso dal Comitato etico competente, comprensivo degli aspetti che hanno formato oggetto di parere e dell'elenco dei membri partecipanti alla seduta;
- g)** nominativi e qualifiche degli sperimentatori del centro coinvolto e denominazione ed indirizzo del centro stesso;
- h)** elenco degli altri centri italiani partecipanti all'indagine clinica e dei relativi sperimentatori;
- i)** titolo del protocollo clinico (piano di prova o programma delle indagini) con codice identificativo a cui dovranno far riferimento gli eventuali successivi emendamenti;
- l)** protocollo clinico datato e firmato dal fabbricante e dallo sperimentatore principale, in caso di indagine monocentrica, o dallo sperimentatore coordinatore in caso di indagine multicentrica, e redatto secondo la linee guida ICH/GCP, per le parti applicabili, la norma UNI EN ISO 14155-2:2004 e successivi aggiornamenti, o altre analoghe norme riconosciute a livello internazionale, da citare nel rapporto;
- m)** data di inizio e durata previste dell'indagine clinica;
- n)** ricevuta di versamento della tariffa di Euro 1859,25 prevista dal D.M. 26/1/05<sup>9</sup>, versata sul c/c n. 60413416 intestato alla Tesoreria provinciale di Viterbo.

Eventuali Emendamenti al Protocollo Clinico dovranno essere comunicati al Ministero della salute con riferimento al codice identificativo del protocollo al quale si riferiscono e con allegata copia del parere espresso sull'emendamento dal Comitato etico competente.

Il Ministero si riserva comunque di richiedere ulteriori informazioni e documenti al fabbricante o allo sperimentatore, nel corso della valutazione dell'istanza o nel corso od al termine dell' indagine clinica.

L'autorizzazione allo svolgimento dell'indagine, o l'eventuale diniego motivato, viene comunicata al fabbricante, al suo mandatario ed allo sperimentatore, nonché al Comitato etico che ha rilasciato il parere trasmesso con l'istanza.

Anche nelle indagini cliniche soggette ad autorizzazione, dovranno essere rispettate le altre previsioni contenute sia nei commi 5 e 6 dell'articolo 14 sia dell'allegato X del D. Lgs. 46/97 che dell'allegato 7 del D. Lgs. 507/92.

Devono essere registrate integralmente, e segnalate al Ministero della salute, tutte le circostanze sfavorevoli eventualmente occorse.

Il Ministero della salute si riserva comunque di effettuare comunicazioni riguardanti l'autorizzazione, il suo diniego motivato e/o circostanze sfavorevoli che si dovessero verificare nel corso dell'indagine, ad altre autorità competenti ed alla Commissione Europea nel rispetto di disposizioni e/o di procedure stabilite a livello comunitario.

Si specifica che, come stabilito dal comma 4 dell'articolo 7 del D. Lgs. 507/92, l'esecuzione di indagini cliniche con dispositivi medici impiantabili attivi è di norma limitato alle strutture pubbliche. Per le indagini cliniche con dispositivi medici impiantabili attivi già

recanti la marcatura CE il Ministero della salute potrà valutare, di volta in volta, l'opportunità di concedere una eventuale autorizzazione allo svolgimento delle stesse presso strutture private.

In tale evenienza si dovrà sottoporre a questo Ministero, in allegato alla domanda, la documentazione specificata al paragrafo 2.2.

Come previsto nel suddetto paragrafo, la necessità, anche in questo caso, di autorizzazione esplicita rende inapplicabile il meccanismo del silenzio-assenso (sessanta giorni) previsto per le indagini cliniche presso strutture pubbliche e fa ricadere la fattispecie sotto la disciplina prevista dalle vigenti norme riguardanti le scansioni temporali per l'attività della Pubblica Amministrazione (novanta giorni).

I destinatari della presente sono pregati, per quanto di competenza, di darne massima diffusione.

IL DIRETTORE GENERALE  
F.to Claudio De Giuli

#### Note:

1. "Attuazione della direttiva 93/42/CEE , concernente i dispositivi medici", pubblicato nel Supplemento Ordinario n. 49/L alla Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997
2. "Attuazione della direttiva 90/385/CEE , concernente i dispositivi medici impiantabili attivi", pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 305 del 30 dicembre 1992
3. punti 2.2 , 3.2 e 4
4. "Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 210 del 9 settembre 2005
5. *"... 4. Le indagini cliniche devono essere svolte nelle strutture delle Unita' Sanitarie Locali e nelle aziende e presidi ospedalieri di cui all'articolo 4 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni. Lo svolgimento di indagini cliniche in altri istituti pubblici ed in istituzioni sanitarie private deve essere preventivamente autorizzato dal Ministero della sanita'. Le spese derivanti dall'applicazione del presente comma sono a carico del fabbricante.  
5. Le indagini cliniche devono svolgersi secondo le disposizioni dell'allegato X.  
6. Il fabbricante o il suo mandatario stabilito nella Comunita' deve tenere a disposizione del Ministero della sanita' la relazione prevista all'allegato X, punto 2.3.7.  
7. Le disposizioni dei commi 1,2 e 3 non si applicano in caso di indagini cliniche svolte con dispositivi recanti, ai sensi dell'articolo 11, la marcatura CE, a meno che dette indagini riguardino una destinazione dei dispositivi diversa rispetto a quella prevista dal procedimento di valutazione della conformità. Rimangono applicabili le disposizioni dell'allegato X"*
6. art. 14, c. 1 del D.Lgs. 46/97
7. Decreto Ministeriale 12/5/06 *concernente i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione ed il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 194 del 22 agosto 2006
8. art. 14, c. 2 del D.Lgs. 46/97
9. Decreto Ministeriale 26/1/05 *determinazione delle tariffe per le attività effettuate dal Ministero della salute, finalizzate all'autorizzazione per lo svolgimento delle indagini cliniche*, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 79 del 6 aprile 2005