

# Rinuncia alla commissione di revisione istituzionale o modifica del consenso informato per indagini cliniche a rischio minimo

## AGENZIA:

Food and Drug Administration, HHS.

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

## AZIONE:

Regola finale.

## RIASSUNTO:

La Food and Drug Administration (FDA, l'Agenzia o noi) sta emettendo una regola finale per modificare i suoi regolamenti per attuare una disposizione del 21st Century Cures Act (Cures Act). Questa regola finale consente un'eccezione all'obbligo di ottenere il consenso informato quando un'indagine clinica non comporta un rischio minimo per il soggetto umano e include garanzie adeguate per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani. La regola finale consente a un comitato di revisione istituzionale (IRB) di rinunciare o modificare determinati elementi del consenso informato o di rinunciare all'obbligo di ottenere il consenso informato, a condizioni limitate, per alcune indagini cliniche a rischio minimo regolamentate dalla FDA.

## DATE:

Questa regola è in vigore il 22 gennaio 2024.

## INDIRIZZI:

Per accedere al docket per leggere i documenti di base o i commenti ricevuti, vai su <https://www.regulations.gov> e inserisci il numero di docket che si trova tra parentesi nell'intestazione di questa regola finale nella casella "Cerca" e segui le istruzioni e/o vai al Dockets Management Staff, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852, 240-402-7500.

## PER ULTERIORI INFORMAZIONI CONTATTARE:

Lauren Milner, Office of Clinical Policy, Food and Drug Administration, 10903 New Hampshire Ave., Silver Spring, MD 20993-0002, 301-796-5514, [lauren.milner@fda.hhs.gov](mailto:lauren.milner@fda.hhs.gov).

## INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI:

### Indice

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

I. Riassunto esecutivo

A. Scopo della regola finale

B. Sintesi delle principali disposizioni della regola finale

C. Autorità legale

D. Costi e benefici

II. Tabella delle abbreviazioni/acronimi comunemente usati in questo documento

III. Sfondo

A. Necessità di regolamentazione/storia di questa regolamentazione

B. Sintesi dei commenti alla regola proposta

C. Panoramica generale della regola finale

IV. Autorità legale

V. Commenti sulla regola proposta e sulla risposta della FDA

A. Introduzione

B. Descrizione dei commenti generali e risposta della FDA

C. Commenti sui criteri di rinuncia o modifica proposti

D. Commenti sull'adozione del quinto criterio della regola comune riveduta per la rinuncia o la modifica del consenso informato

E. Commenti sulla ricerca secondaria che coinvolge campioni biologici rimanenti

F. Commenti su esempi di indagini cliniche che soddisferebbero i criteri di rinuncia

G. Commenti sulle richieste di orientamento

H. Commenti sull'elenco di revisione accelerata e sulla revisione continua dell'IRB

I. Commenti sui risparmi sui costi della regola proposta

J. Commenti sulla data di entrata in vigore proposta

VI. Data di entrata in vigore

VII. Analisi economica degli impatti

A. Introduzione

B. Riepilogo dei costi, dei risparmi sui costi e dei vantaggi

VIII. Analisi dell'impatto ambientale

IX. Legge sulla riduzione dei documenti del 1995

X. Federalismo

XI. Consultazione e coordinamento con i governi tribali indiani

XII. Riferimenti

## **I. Riassunto esecutivo**

### **A. Scopo della regola finale**

Questa regola finale implementa le modifiche statutarie apportate al Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) dal Cures Act per consentire una rinuncia o un'alterazione del consenso informato quando un'indagine clinica non rappresenta un rischio minimo per il soggetto umano e include garanzie appropriate per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani. La regola consentirà a un IRB di rinunciare o modificare determinati elementi del consenso informato o di rinunciare all'obbligo di ottenere il consenso informato, in condizioni limitate, per determinate indagini cliniche a rischio minimo.

### **B. Sintesi delle principali disposizioni della regola finale**

La regola finale modifica le normative della FDA per consentire agli IRB responsabili della revisione, dell'approvazione e della revisione continua delle indagini cliniche di approvare una procedura di consenso informato che non include o che altera determinati elementi del consenso informato, o di rinunciare all'obbligo di ottenere il consenso informato, per determinate indagini cliniche a rischio minimo. Per un IRB per approvare una rinuncia o un'alterazione dei requisiti di consenso informato per le

indagini cliniche a rischio minimo, la regola richiede che un IRB trovi e documenti cinque criteri coerenti con la regola rivista intitolata "Politica federale per la protezione dei soggetti umani" (la regola comune rivista (19 gennaio 2017)). La FDA ritiene che l'emendamento fornisca garanzie appropriate per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani che partecipano a tali indagini cliniche. Stiamo anche apportando modifiche conformi ai regolamenti della FDA.

## **C. Autorità legale**

Le sezioni 505(i)(4) e 520(g)(3) del FD&C Act, come modificato dal Cures Act, in combinazione con l'autorità di regolamentazione generale della FDA nella sezione 701(a) del FD&C Act, fungono da principale autorità legale della FDA per questa regola. Inoltre, il Cures Act ordina al Segretario del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani (HHS) di "armonizzare le differenze tra i regolamenti sui soggetti umani HHS e i regolamenti sui soggetti umani della FDA", nella misura in cui è possibile e coerente con altre disposizioni di legge.

## **D. Costi e benefici**

Questa regola contribuirà a consentire la conduzione di determinate indagini cliniche a rischio minimo per le quali si rinuncia all'obbligo di ottenere il consenso informato o per le quali alcuni elementi del consenso informato sono revocati o modificati.

Ci aspettiamo costi sotto forma di IRB interessati, nonché di investigatori e sponsor di indagini cliniche, leggendo e imparando la regola. Ci aspettiamo anche costi sotto forma di redazione di nuovirichieste di rinuncia o alterazione e oneri aggiuntivi di tenuta dei registri associati alla revisione e alla documentazione delle decisioni IRB sulle richieste di rinuncia o alterazione. Il valore attuale netto dei costi stimati della regola è di circa 10,1 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 8,1 milioni di

dollari e un limite superiore di circa 14,0 milioni di dollari, scontato al 3% in 10 anni. A un tasso di sconto del 7%, i costi stimati della regola sono di circa 9,1 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 7,5 milioni di dollari e un limite superiore di circa 12,4 milioni di dollari. I costi annualizzati stimati della regola sono di circa 1,2 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,9 milioni di dollari e un limite superiore di circa 1,6 milioni di dollari, svalutati al 3% in 10 anni. A un tasso di sconto del 7%, i costi annualizzati stimati della regola sono di circa 1,3 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 1,1 milioni di dollari e un limite superiore di circa 1,8 milioni di dollari.

Ci aspettiamo che ci saranno risparmi sui costi per gli IRB dall'armonizzazione delle normative sul consenso informato della FDA con la disposizione sulla rinuncia o l'alterazione del consenso informato per determinate ricerche sul rischio minimo nella regola comune. Il valore attuale netto stimato dei risparmi sui costi della regola è di circa 1,7 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,9 milioni di dollari e un limite superiore di circa 3,5 milioni di dollari, scontato al 3% in 10 anni. A un tasso di sconto del 7%, il risparmio sui costi stimato della regola è di circa 1,4 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,7 milioni di dollari e un limite superiore di circa 2,8 milioni di dollari. I risparmi sui costi annualizzati stimati della regola sono di circa 0,2 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,1 milioni di dollari e un limite superiore di circa 0,4 milioni di dollari, scontati al 3% in 10 anni. A un tasso di sconto del 7%, i risparmi sui costi annualizzati stimati della regola sono di circa 0,2 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,1 milioni di dollari e un limite superiore di circa 0,4 milioni di dollari.

Ci aspettiamo anche benefici sotto forma di progressi sanitari da indagini cliniche a rischio minimo che non sarebbero eseguite senza una rinuncia o un'alterazione del consenso informato. Non possiamo quantificare tutti i benefici che potrebbero derivare da tali studi a causa della mancanza di dati pertinenti disponibili per quanto riguarda il focus di questi tipi di studi

che sosterranno le presentazioni normative alla FDA.

## II. Tabella delle abbreviazioni/acronimi comunemente usati in questo documento

Espandi tabella

Abbreviazione	Cosa significa
Cura Act	21st Century Cures Act ( <a href="#">Pub. L. 114-255</a> ).
FDA o l'Agenzia	Stati Uniti Food and Drug Administration.
Legge FD&C	Legge federale su alimenti, farmaci e cosmetici.
HHS	Stati Uniti Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani.
Regola sulla privacy HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act Privacy Rule (45 <a href="#">CFR Parte 160</a> e <a href="#">45 CFR Parte 164, Sottoparti A ed E</a> ).
IDE	Esenzione dal dispositivo sperimentale.
IRB	Comitato di revisione istituzionale.
IVD	Diagnostica in vitro.
LAR	Rappresentante Legalmente Autorizzato.
OHRP	Ufficio per le protezioni della ricerca umana.
OMB	Stati Uniti Ufficio di gestione e bilancio.
PHI	Informazioni sanitarie protette.
PRA	Legge sulla riduzione delle pratiche burocratica del 1995.
RWD	Dati del mondo reale.
SACHRP	Comitato consultivo del Segretario per la protezione della ricerca umana.

## III. Sfondo

### A. Necessità di regolamentazione/storia di questa regolamentazione

Nel **registro federale** del 15 novembre 2018 ([83 FR 57378](#)), la FDA ha emesso una regola proposta per rivedere i nostri regolamenti sul consenso informato nella parte 50 (21 [CFR parte 50](#)) per consentire a un IRB di rinunciare o modificare determinati elementi del consenso informato o di rinunciare all'obbligo di ottenere il consenso informato, in condizioni limitate, per alcune indagini cliniche a rischio minimo regolamentate dalla FDA. Come descritto nella regola proposta, gli attuali regolamenti della FDA che disciplinano la protezione dei soggetti umani (parti 50 e 56 (21 [CFR parti 50 e 56](#))) richiedono che un soggetto umano, o il rappresentante legalmente autorizzato del soggetto (LAR), fornisca il consenso informato prima che il soggetto partecipi a un'indagine clinica e consentano solo l'eccezione ai requisiti generali del consenso informato in determinate situazioni di pericolo di vita o mediante rinuncia presidenziale per determinate operazioni militari quando sono soddisfatte condizioni specifiche (§ 50.23 (21 [CFR 50.23](#))) o quando sono soddisfatti i requisiti per la ricerca di emergenza (§ 50.24 (21 [CFR 50.24](#))).

Il 13 dicembre 2016, il Cures Act ([Pub. L. 114-255](#)) è stato firmato in legge. La sezione 3024 del Cures Act ha modificato le sezioni 505(i)(4) e 520(g)(3) del FD&C Act (21 [U.S.C. 355\(i\)\(4\)](#) e [360j\(g\)\(3\)](#)) per fornire alla FDA l'autorità di consentire un'eccezione ai requisiti di consenso informato quando i test clinici proposti non rappresentano un rischio minimo per il soggetto umano e includono garanzie adeguate per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere del soggetto umano. Questa regola implementa la modifica legale consentendo un'ulteriore eccezione ai requisiti generali del consenso informato per alcune indagini cliniche regolamentate dalla FDA.

Inoltre, la sezione 3023 del Cures Act ordina al Segretario del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani (HHS) di "armonizzare le differenze tra i regolamenti sui soggetti umani HHS e i regolamenti sui soggetti umani della FDA", nella misura praticabile e coerente con altre disposizioni di legge. Questa regola armonizza [1] i requisiti della FDA per

la rinuncia o l'alterazione del consenso informato per le indagini cliniche a rischio minimo con i requisiti della regola comune rivista ai sensi del [45 CFR 46.116\(f\)\(3\)](#). La regola comune ha incluso quattro criteri per la rinuncia o l'alterazione del consenso informato per la ricerca sul rischio minimo da quando è stata originariamente rilasciata in 1991 ([56 FR 28001](#), 18 Giugno 1991). Quando la regola comune è stata rivista ([82 FR 7149](#), 19 gennaio 2017), [2] è stato aggiunto un quinto criterio, *vale a dire* "[se la ricerca prevede l'utilizzo di informazioni private identificabili o bioesemplari identificabili, la ricerca non potrebbe praticamente essere effettuata senza utilizzare tali informazioni o bioesemplari in un formato identificabile" (45 [CFR 46.116\(f\)\(3\)\(iii\)](#)). La FDA ha proposto di adottare i quattro criteri della versione del 1991 della regola comune e ha sollecitato un commento sull'adozione del quinto criterio ([83 FR 57378](#), 15 novembre 2018).

Il 25 luglio 2017, la FDA ha pubblicato un documento di orientamento intitolato "IRB Waiver or Alteration of Informed Consent for Clinical Investigations Involving No More Than Minim Risk for Human Subjects" (IRB Waiver or Alteration of Informed Consent Guidance) ([82 FR 34535](#)). Questa guida informa sponsor, investigatori e IRB che la FDA non intende opporsi a un IRB che rinuncia o altera i requisiti di consenso informato, come descritto nella guida, per alcune indagini cliniche a rischio minimo. Inoltre, la guida informa gli sponsor, gli investigatori e gli IRB che la FDA non intende opporsi all'avvio da parte di uno sponsor o da parte di uno sperimentatore che conduce un'indagine clinica a rischio minimo per la quale un IRB rinuncia o modifica i requisiti di consenso informato come descritto nella guida. La FDA intende ritirare la guida dopo che i regolamenti di questa regola entreranno in vigore.

La FDA sta emettendo questa regola finale per consentire una rinuncia IRB o un'alterazione del consenso informato in circostanze limitate, in linea con il Cures Act. Riteniamo che questa regola garantirà i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani e consentirà indagini cliniche a

rischio minimo che possono facilitare i progressi medici e promuovere la salute pubblica. Inoltre, poiché alcune ricerche cliniche sono soggette alla FDA e ad altri requisiti federali ai sensi della regola comune, l'armonizzazione di questa disposizione di rinuncia dovrebbe anche fornire chiarezza e ridurre l'onere per la comunità di ricerca.

## **B. Sintesi dei commenti alla regola proposta**

Abbiamo ricevuto meno di 50 lettere di commento alla regola proposta da parte del mondo accademico, IRB, gruppi di difesa pubblica, industria, organizzazioni commerciali, organizzazioni di sanità pubblica, individui e altre organizzazioni. La FDA ha ricevuto commenti su argomenti che includevano: (1) sostegno generale o opposizione alla regola; (2) definizioni e descrizioni dei criteri elencati nella regola; (3) adozione del quinto criterio dalla regola comune rivista; (4) ricerca secondaria che coinvolge campioni biologici; (5) esempi di indagini cliniche che potrebbero soddisfare i criteri di rinuncia proposti; (6) richieste di indicazioni specifiche e/o aggiuntive sulla regola; (7) l'elenco di revisione accelerata e la revisione continua dell'IRB; (8) risparmi sui costi della regola proposta; e (9) la data di entrata in vigore proposta della regola.

## **C. Panoramica generale della regola finale**

In questa regolamentazione, la FDA sta finalizzando la sua proposta di aggiungere un nuovo § 50.22, "Eccezione dai requisiti di consenso informato per le indagini cliniche a rischio minimo" alla parte 50 e apportare tre modifiche conformi ai §§ 50.20, 312.60 e 812.2 (21 [CFR 50.20](#), [312.60](#) e [812.2](#)) dei nostri attuali regolamenti per riflettere l'eccezione dal consenso informato per alcune indagini cliniche a rischio minimo. Inoltre, sulla base dei commenti ricevuti sulla regola proposta, la FDA sta aggiungendo il criterio al § 50.22(c), che riguarda le indagini cliniche che coinvolgono informazioni private identificabili o campioni biologici identificabili. Come descritto di seguito, la FDA ha cambiato

l'ordine dei criteri nel § 50.22 per corrispondere all'ordine dei requisiti della regola comune rivista per la rinuncia generale o l'alterazione del consenso (45 [CFR 46.116\(f\)\(3\)](#)). La FDA ha anche apportato piccole modifiche organizzative ed editoriali al § 50.22 per aumentare la chiarezza e la coerenza con il testo normativo della regola comune rivista.

- La FDA ha apportato una piccola modifica editoriale al testo introduttivo al § 50.22 per chiarezza. In particolare, abbiamo rivisto il testo "o che rinuncia" per leggere "o può rinunciare". Il regolamento consente all'IRB responsabile della revisione, dell'approvazione e della revisione continua dell'indagine clinica di approvare una procedura di consenso informato che non include o che altera alcuni o tutti gli elementi del consenso informato nel § 50.25(a) e (b) delle normative vigenti della FDA, o di rinunciare all'obbligo di ottenere il consenso informato, a condizione che l'IRB trovi e documenti cinque criteri ai sensi del § 50.22(a) a (e).
- Nel § 50.22(a), la FDA finalizza il criterio come proposto che l'indagine clinica non comporta più di un rischio minimo per i soggetti.
- Nel § 50.22(b), la FDA adotta il criterio proposto al § 50.22(c) e aggiunge la parola "richiesta" per chiarezza e per armonizzarsi con il testo della regola comune rivista al [45 CFR 46.116\(f\)\(3\)\(ii\)](#) (cioè, l'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza la rinuncia o la modifica richiesta).
- Sulla base dei commenti ricevuti sulla regola proposta (vedi sezione V.D. di questa regola finale), la FDA sta finalizzando questa regola con il criterio aggiuntivo al § 50.22(c) che afferma che se l'indagine clinica comporta l'utilizzo di informazioni private identificabili o bioesemplari identificabili, l'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza utilizzare tali informazioni o bioesemplari in un formato identificabile.

- Nel § 50.22(d), la FDA adotta il criterio proposto al § 50.22(b) che afferma che la rinuncia o l'alterazione non influirà negativamente sui diritti e sul benessere dei soggetti.
- Nel § 50.22(e), la FDA adotta il criterio proposto al § 50.22(d) e aggiunge "o rappresentanti legalmente autorizzati" al criterio (*cioè*, ove opportuno, ai soggetti o ai rappresentanti legalmente autorizzati verranno fornite ulteriori informazioni pertinenti dopo la partecipazione) per allinearsi con la regola comune rivista e chiarire a chi possono essere fornite ulteriori informazioni.
- Tre emendamenti conformi ai §§ 50.20, 312.60 e 812.2 dei nostri regolamenti attuali sono finalizzati come proposto. La FDA non ha ricevuto commenti pubblici su questi tre emendamenti conformi proposti. La clausola introduttiva del § 50.20, Requisiti generali per il consenso informato, è rivista per includere il riferimento al § 50.22 come una delle eccezioni limitate ai requisiti generali per il consenso informato. La seconda frase del § 312.60, Responsabilità generali degli investigatori, è rivista per fare riferimento alla parte 50 in generale piuttosto che elencare ogni eccezione specifica ai requisiti di consenso informato nella parte 50. Ciò semplifica il testo normativo e chiarisce che l'investigatore è responsabile dell'ottenimento del consenso informato di ogni soggetto umano a cui viene somministrato il farmaco in conformità con la parte 50, che include il § 50.22. Allo stesso modo, nella parte 812, Investigational Device Exemptions (IDEs), § 812.2(b)(1)(iii) è rivisto per chiarire che l'investigatore deve ottenere il consenso informato in conformità con la parte 50, che include il § 50.22. Inin aggiunta, per semplificare l'attuale testo normativo, abbiamo rimosso il riferimento alla documentazione a cui si rinuncia al § 56.109(c) (21 [CFR 56.109\(c\)](#)), poiché la sezione pertinente dei regolamenti nella parte 50 (*cioè* § 50.27 (21 [CFR 50.27](#))) si riferisce al § 56.109(c) e non deve essere ripetuta.

## IV. Autorità legale

Il titolo III, sezione 3024 del Cures Act ha modificato le sezioni 505(i)(4) e 520(g)(3) del FD&C Act per fornire alla FDA l'autorità di consentire un'eccezione ai requisiti di consenso informato quando i test clinici proposti non comportano più di un rischio minimo per il soggetto umano e includono garanzie appropriate per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere del soggetto umano. Questo emendamento statutario è stato firmato in legge ed è entrato in vigore il 13 dicembre 2016. Questi regolamenti riflettono queste modifiche statutarie alla legge FD&C, comprese le adeguate garanzie di protezione dei soggetti umani. Pertanto, le sezioni 505(i)(4) e 520(g)(3) del FD&C Act, come modificato dalla sezione 3024 del Cures Act, in combinazione con l'autorità di regolamentazione generale della FDA nella sezione 701(a) del FD&C Act (21 [U.S.C. 371\(a\)](#)), fungono da principale autorità legale per questa regola. Inoltre, il titolo III, sezione 3023 del Cures Act prevede che il Segretario della Salute e dei Servizi Umani "armonizza le differenze tra HHS Human Subject Regulations e FDA Human Subject Regulations" nella misura praticabile e coerente con altre disposizioni di legge.

## **V. Commenti sulla regola proposta e sulla risposta della FDA**

### **A. Introduzione**

Abbiamo ricevuto meno di 50 lettere di commento sulla regola proposta entro la fine del periodo di commento. Abbiamo ricevuto commenti da parte del mondo accademico, IRB, gruppi di difesa pubblica, industria, organizzazioni commerciali, organizzazioni di sanità pubblica, individui e altre organizzazioni.

Descriviamo e rispondiamo ai commenti qui sotto. I riassunti dei commenti sono numerati, con commenti simili raggruppati sotto lo stesso numero. In alcuni casi, diverse questioni discusse nella stessa lettera di commento sono state designate come commenti distinti ai fini delle nostre risposte. Il

numero assegnato a ciascun riepilogo o argomento di commento è puramente a scopo organizzativo e non significa il valore o l'importanza del commento o l'ordine in cui sono stati ricevuti i commenti.

## **B. Descrizione dei commenti generali e risposta della FDA**

La FDA ha proposto di modificare i suoi regolamenti per consentire all'IRB responsabile della revisione, dell'approvazione e della revisione continua delle indagini cliniche regolamentate dalla FDA di approvare una procedura di consenso informato che non include o che altera alcuni o tutti gli elementi del consenso informato di cui al § 50.25(a) e (b), o che rinuncia all'obbligo di ottenere il consenso informato, a condizione che l'IRB trovi e documenti che sono soddisfatti quattro criteri. La FDA ha anche sollecitato un commento pubblico sull'inclusione di un quinto criterio e ha chiesto un commento sui tipi di indagini cliniche a rischio minimo regolamentate dalla FDA per le quali gli sponsor anticiperebbero di richiedere una rinuncia o un'alterazione del consenso informato da parte dell'IRB.

(Commento 1) La maggior parte dei commenti generali favorisce gli sforzi dell'Agenzia per armonizzare le normative sulla protezione dei soggetti umani della FDA con la regola comune rivista. Questi commenti generalmente supportano la regola proposta perché ridurrebbe gli oneri amministrativi per IRB e ricercatori, ridurrebbe i costi di ricerca, faciliterebbe una ricerca preziosa o affronterebbe i problemi di salute pubblica senza compromettere i diritti, la sicurezza o il benessere dei soggetti.

Diversi commenti esprimono sostegno all'armonizzazione con la disposizione della regola comune rivista per la rinuncia o l'alterazione del consenso informato per ridurre gli oneri relativi alla conduzione di determinati tipi di ricerca, inclusi alcuni studi randomizzati o pragmatici in

cluster, e consentendo l'apprendimento dei sistemi sanitari, in cui i medici imparano continuamente dai dati raccolti nel punto di cura. Un commento indica che tale ricerca ha il potenziale per contribuire in modi importanti alla base di prove per quanto riguarda l'efficacia di farmaci e dispositivi, mentre un altro suggerisce che la finalizzazione della proposta si tradurrebbe in dati più e migliori per quanto riguarda i rischi e i benefici dei farmaci e dei dispositivi in contesti del mondo reale. Un commento aggiuntivo sostiene che una rinuncia al consenso informato può essere necessaria ed eticamente giustificabile per alcuni tipi di indagini cliniche che sono fondamentali per il progresso medico, la cura del paziente e la sicurezza.

Altri commenti supportano la proposta perché alcune indagini sul rischio minimo sono difficili o impossibili da effettuare se è richiesto il consenso, come alcune ricerche secondarie che coinvolgono bioesemplari che possono portare a importanti progressi medici verso la medicina personalizzata; ricerche che coinvolgono revisioni retrospettive dei registri; e ricerche che coinvolgono non più di un rischio minimo per i soggetti che non si qualificherebbero per un'eccezione dal consenso informato ai sensi del § 50.24 delle normative vigenti della FDA perché la partecipazione non porterebbe una prospettiva di beneficio diretto per i soggetti. I commenti sottolineano che le attuali normative della FDA consentono deroghe all'obbligo di ottenere il consenso informato solo in circostanze limitate.

(Risposta 1) La FDA concorda sul fatto che questa regola faciliterà la capacità degli investigatori di condurre determinate indagini cliniche a rischio minimo che potrebbero portare a progressi sanitari attraverso lo sviluppo di prodotti per diagnosticare o trattare malattie o altre condizioni, senza compromettere i diritti, la sicurezza o il benessere dei soggetti. Nella misura in cui gli studi descritti nei commenti costituirebbero indagini cliniche regolamentate dalla FDA che non potrebbero essere effettuate secondo le nostre attuali normative, siamo d'accordo che questa regola

finale possa aiutare a consentire tale ricerca e che una rinuncia al consenso informato è eticamente giustificabile per alcuni tipi di indagini.

Inoltre, la FDA si aspetta che questa regola finale riduca gli oneri amministrativi per gli IRB e i ricercatori e riduca i costi di ricerca. Ad esempio, l'armonizzazione con la disposizione generale della regola comune rivista per la rinuncia o l'alterazione del consenso informato consentirà agli IRB che rivedono la ricerca clinica a rischio minimo soggetta sia alle normative della FDA che alla regola comune rivista di utilizzare gli stessi criteri per rivedere una richiesta di rinuncia o alterazione del consenso informato per un'indagine clinica. Ciò dovrebbe ridurre al minimo la necessità di processi separati per la revisione di tali richieste.

(Commento 2) Dei commenti che si oppongono alla regola proposta, due si oppongono perché affermano che la rinuncia al consenso è in conflitto con gli standard etici e internazionali esistenti, come il rapporto Belmont, il codice di Norimberga, la dichiarazione di Helsinki e il Patto internazionale sui diritti civili e politici (ICCPR). Altri due commenti suggeriscono che la FDA ritiri la proposta perché la legge sottostante e la regola comune rivista sono difettose e "contro lo spirito" della protezione del soggetto umano.

(Risposta 2) La FDA non è d'accordo con i commenti che si oppongono alla regola. Riteniamo che la regola sostenga i principi alla base degli standard etici esistenti, tenendo conto dei progressi nella conduzione delle indagini cliniche regolamentate dalla FDA. È anche coerente con gli obblighi dell'ICCPR e delle riserve, dichiarazioni e intese degli Stati Uniti al Patto (vedi, *ad es.*, Rif. 1). Gli standard a cui si fa riferimento nei commenti sottolineano l'importanza del consenso informato volontario per i partecipanti alla ricerca. Come affermato nella regola proposta, ottenere il consenso informato da coloro che si offrono volontari per partecipare alla ricerca è un principio fondamentale della protezione del

soggetto umano. Tuttavia, ci sono alcune situazioni in cui una ricerca importante non può praticamente essere condotta se è richiesto il consenso informato. Questa regola consente una rinuncia al consenso in circostanze limitate, in linea con le modifiche statutarie apportate dal Congresso nella sezione 3024 della legge sulle cure. La rinuncia è consentita solo in circostanze in cui i rischi posti ai soggetti dalla ricerca sono minimi e in cui un IRB ha esaminato la ricerca e ha determinato, tra le altre cose, che la rinuncia o l'alterazione non influirà negativamente sui diritti e sul benessere dei soggetti. Se la ricerca può essere praticamente effettuata senza una rinuncia al consenso informato, gli investigatori non possono ottenere una rinuncia ai sensi di questa regola.

Inoltre, i principi etici identificati in molte delle linee guida nazionali e internazionali per la condotta della ricerca, come i tre principi etici descritti nel Belmont Report (rispetto delle persone, beneficenza e giustizia), dovrebbero essere considerati e valutati nel contesto di una particolare indagine clinica, poiché la considerazione di ciascun principio dipende da più fattori associati all'indagine, come le metodologie di ricerca o le popolazioni partecipanti. Questa regola consente una rinuncia o un'alterazione del consenso solo in circostanze limitate in cui i rischi posti ai soggetti dalla ricerca sono molto bassi. Riteniamo che con le protezioni in vigore ai sensi di questa regola (incluso il requisito per un IRB di trovare e documentare che la rinuncia o l'alterazione non influirà negativamente sui diritti e sul benessere dei soggetti), l'equilibrio tra rispetto per le persone e beneficenza dovrebbe essere a favore di facilitare la ricerca che soddisfi i criteri di cui al § 50.22 consentendo la rinuncia o l'alterazione dei requisiti di consenso informato per far progredire la salute pubblica. Inoltre, sebbene il consenso informato sia un elemento critico dei regolamenti della FDA che riflette il principio del rispetto per le persone attraverso l'esercizio dell'autonomia, riteniamo che i criteri forniti in questa regola riflettano anche il principio del rispetto delle persone. Ad esempio, in un'indagine clinica a rischio minimo per la quale un IRB rinuncia al consenso, garantire che i diritti e il benessere dei soggetti non siano

influenzati negativamente dalla rinuncia dimostra il rispetto per le persone, così come fornire ulteriori informazioni pertinenti sull'indagine ai soggetti quando appropriato (Rif. 2).

Infine, la FDA rifiuta di ritirare la regola proposta in risposta ai commenti che non sono d'accordo con la sezione 3024 del Cures Act e la regola comune rivista. Le disposizioni della regola comune per la rinuncia o la modifica del consenso informato per la ricerca sul rischio minimo sono in vigore da oltre 30 anni e hanno fornito garanzie adeguate per proteggere i diritti e il benessere dei soggetti umani. Come notato sopra, la FDA ritiene che questa regola fornisca un importante meccanismo per condurre indagini cliniche che salveranno in modo appropriato i soggetti umani e potenzialmente porteranno a progressi medici al servizio della salute pubblica.

(Commento 3) Alcuni commenti suggeriscono che condurre ricerche senza consenso informato violerebbe gli Stati Uniti. Costituzione o indebolire i diritti costituzionalmente garantiti. Un commento sostiene che "procedure invasive, interventi o intrusioni" nel "corpo, cognizione o altro" di una persona senza consenso è una violazione o una potenziale violazione del quarto, quinto, ottavo e quattordicesimo emendamento. Un secondo commento afferma che la rinuncia al consenso per la ricerca che coinvolge interventi fisici violerebbe il quarto e il quinto emendamento e ha chiesto chiarimenti sul fatto che i diritti costituzionali sono tra i diritti in questione quando si considera se i criteri proposti per la rinuncia al consenso sono soddisfatti. Un altro commento indica che una rinuncia al consenso informato costituirebbe un'invasione corporea indesiderata e che gli individui hanno un diritto costituzionale alla privacy che li protegge da tali invasioni. Altri commenti fanno dichiarazioni generali che mettono in discussione la costituzionalità di una rinuncia al consenso informato.

(Risposta 3) Non siamo d'accordo con i commenti che suggeriscono che la regola è incostituzionale. Per quanto riguarda i commenti che fanno

solo un'affermazione generale che la regola può violare la Costituzione o indebolire i diritti costituzionali, la mancanza di ulteriori dettagli sui motivi di questa affermazione rende impossibile fornire un'ulteriore risposta sostanziale. Un commento cita un caso del tribunale distrettuale federale, *Merriken v. Cressman*, 364 F. Supp. 913 (E.D. Pa. 1973), per la proposta generale che i tribunali federali hanno applicato un requisito di consenso informato pienamente volontario fondato sul diritto costituzionale alla ricerca sociale, comportamentale e biomedica. Contrariamente all'affermazione del commento, tuttavia, il tribunale non ha deciso in *Merriken* se sia necessario il consenso informato per la partecipazione a tutta la ricerca come questione generale. Il caso riguardava un programma progettato per aiutare un distretto scolastico a identificare potenziali tossicodipendenti. *Id.* a 914. La corte ha rilevato che parte di questo programma rappresentava un'invasione di un diritto costituzionale individuale alla privacy che non era superato dal bisogno pubblico del governo per le informazioni. *Id.* a 918, 921. La corte ha quindi continuato ad affrontare lo standard e l'adeguatezza del consenso a rinunciare a un diritto costituzionale alla privacy che comporta un'invasione della relazione genitore-figlio, piuttosto che il consenso a partecipare alla ricerca sul rischio minimo regolamentata dalla FDA. *Merriken* non impedisce alla FDA di finalizzare questa regola.

Di quei commenti che identificano particolari emendamenti o diritti costituzionali, nessuno fornisce fatti specifici o una base giuridica per le loro affermazioni che la regola violerebbe tali disposizioni o diritti. Non siamo quindi in grado di fornire una risposta specifica a tali commenti. Tuttavia, notiamo che la regola non richiede a un IRB di rinunciare o modificare il consenso informato, né richiede a nessuna entità, compresa un'entità governativa, di condurre o sostenere alcuna ricerca. Pertanto, nella misura in cui condurre una particolare indagine clinica con una rinuncia o un'alterazione del consenso informato potrebbe essere considerato come un'interferenza con un diritto costituzionale, questa regola non richiede che un IRB conceda tale rinuncia o alterazione o

richiede che la ricerca sia condotta. Inoltre, stiamo chiarendo, come richiesto da un commento, che i diritti costituzionali sono tra i diritti che possono essere appropriati per un IRB da considerare quando determina se il criterio di cui al § 50.22(d) della regola finale (che richiede all'IRB di scoprire che "la rinuncia o la modifica non influirà negativamente sui diritti e sul benessere dei soggetti") è soddisfatto.

Infine, notiamo che alcuni dei commenti che mettono in discussione la costituzionalità della regola sembrano essere preoccupati per le potenziali deroghe al consenso informato per la ricerca che coinvolge "procedure invasive". È importante sottolineare che la disposizione per una rinuncia o una modifica del consenso informato che viene finalizzata in questa regola è disponibile solo per le indagini cliniche che comportano un rischio minimo per i soggetti e soddisfano gli altri criteri di cui al § 50.22. In generale, non crediamo che uno studio che coinvolga una procedura invasiva venga utilizzato per la ricerca. Gli scopi di Start Printed Page 88233 si qualificherebbero come presentando un rischio non superiore a un rischio minimo per i soggetti. [ 3]

(Commento 4) Alcuni commenti si oppongono alla proposta perché non limiterebbe o proibirebbe la rinuncia al consenso per la ricerca classificata, citando il memorandum del presidente Clinton del 1997 sulla ricerca classificata ("Clinton Memorandum", Ref. 3).

(Risposta 4) Non crediamo che sia necessario affrontare la ricerca classificata in questa regolamentazione. Come notato in alcuni di questi commenti, il memorandum di Clinton è diretto alle agenzie che possono condurre o sostenere ricerche classificate soggette alla regola comune del 1991. I regolamenti sul consenso informato della FDA si applicano a tutte le indagini cliniche, come definito nel § 50.3(c) (21 [CFR 50.3\(c\)](#)), che coinvolgono articoli regolamentati dalla FDA. La FDA non regola la ricerca sulla base del fatto che è condotta o sostenuta a livello federale. Nella misura in cui un'agenzia federale conduce o sostiene ricerche classificate

e vieta la rinuncia al consenso informato per tale ricerca, la nuova disposizione di rinuncia della FDA al § 50.22 non richiede a nessun IRB di rinunciare al consenso informato e quindi non sarebbe in conflitto con il divieto.

(Commento 5) Diversi commenti sostengono che le deroghe al consenso informato indeboliscono le protezioni dei soggetti umani e consentirebbero agli IRB di ritirarsi dalle loro responsabilità di protezione dei soggetti umani. Questi commenti esprimono anche la preoccupazione per il fatto che la proposta potrebbe ridurre la fiducia del pubblico sia nella ricerca che nei fornitori di assistenza sanitaria. Un commento afferma che nessuna terza parte, compresi gli IRB, dovrebbe essere autorizzata a prendere decisioni per i soggetti di studio su ciò che costituisce un "rischio minimo".

(Risposta 5) Non siamo d'accordo sul fatto che fornire una rinuncia o un'alterazione del consenso informato nelle circostanze limitate descritte nella regola consentirebbe agli IRB di ritirarsi dalle loro responsabilità di protezione dei soggetti umani o che tali deroghe o alterazioni diminuirebbero la fiducia del pubblico nei fornitori di ricerca e assistenza sanitaria. Gli IRB hanno preso decisioni simili di rinuncia e modifica per la ricerca soggetta alla regola comune sin dalla sua emissione nel 1991, e i commenti non forniscono prove che tali decisioni abbiano diminuito la fiducia generale del pubblico nella ricerca o nei fornitori di assistenza sanitaria. Come notato sopra, questa regola fornisce garanzie appropriate per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani quando si rinuncia al consenso e quindi le deroghe concesse ai sensi del § 50.22 non dovrebbero indebolire la fiducia del pubblico.

Non siamo d'accordo anche con il commento che afferma che gli IRB non dovrebbero essere autorizzati a prendere decisioni su quale ricerca costituisce "rischio minimo". Gli IRB hanno una notevole esperienza nel fare determinazioni di "rischio minimo" ai sensi delle normative della FDA

(vedi risposta al commento 10). Ad esempio, gli IRB hanno effettuato determinazioni minime del rischio per decenni per decidere se le procedure di revisione accelerate possono essere utilizzate per determinate categorie di ricerca (vedi § 56.110(b)(1) (21 [CFR 56.110\(b\)\(1\)](#)); [63 FR 60353](#), 9 novembre 1998) e quando si esaminano le indagini cliniche che coinvolgono i bambini come soggetti (vedi parte 50, sottoparte D). Alla luce di questa esperienza, riteniamo che gli IRB siano generalmente ben posizionati per determinare ciò che costituisce un "rischio minimo" per i soggetti quando si considerano i dettagli di una particolare indagine clinica.

(Commento 6) Diversi commenti criticano la proposta come troppo vaga e soggettiva. Questi commenti raccomandano di aggiungere definizioni o di fornire un'ulteriore descrizione dei criteri di cui al § 50.22. Raccomandano inoltre di chiarire o fornire esempi di ricerca per i quali sarebbe consentita una deroga o un'alterazione ai sensi della proposta al fine di ridurre il potenziale di incoerenza e variabilità nel processo decisionale degli IRB.

(Risposta 6) Non siamo d'accordo con i commenti che affermano che questa regola è troppo vaga e soggettiva. I cinque criteri di cui al § 50.22 per una rinuncia o un'alterazione del consenso informato per indagini cliniche a rischio minimo sono armonizzati con i criteri della regola comune riveduti in [45 CFR 46.116\(f\)\(3\)](#). Notiamo che quattro di questi criteri sono stati inclusi nella regola comune e sono stati applicati con successo da quando la regola comune è stata originariamente emessa nel 1991. La regola comune rivista ha aggiunto un quinto criterio ([45 CFR 46.116\(f\)\(3\)\(iii\)](#)), che corrisponde al § 50.22(c) in questa regola. Quel quinto criterio è stato modellato su un criterio comparabile nella HIPAA Privacy Rule, che richiede, come condizione di rinuncia all'obbligo di ottenere l'autorizzazione di un individuo, che la ricerca non possa praticamente essere condotta senza l'accesso e l'uso di informazioni sanitarie protette (PHI) (vedi [82 FR 7149](#) a 7224). [ 4] Riteniamo che l'allineamento tra la regola sulla privacy HIPAA, la regola comune rivista e

la parte 50 sosterrà l'applicazione coerente del criterio di cui al § 50.22(c) da parte della comunità di ricerca.

In risposta ai commenti che raccomandano ulteriori definizioni o descrizioni dei criteri, notiamo che in tutto questo documento (ad esempio, vedi le risposte della FDA ai commenti 10, 12, 13 e 16) affrontiamo i commenti che richiedono l'aggiunta di definizioni specifiche o ulteriori chiarimenti per ciascuno dei criteri descritti nel § 50.22. La FDA intende emettere ulteriori linee guida per aiutare gli IRB ad applicare questi criteri alle indagini cliniche con ulteriori informazioni sui tipi di indagini cliniche che possono qualificarsi per una rinuncia o un'alterazione del consenso ai sensi del § 50.22.

(Commento 7) Alcuni commenti riguardano gli aspetti relativi all'attuazione della disposizione di rinuncia o modifica proposta. Un commento, notando che i soggetti potrebbero già dare il consenso a sottoporsi a cure di pazienti non correlate alla ricerca, si chiede perché non sarebbe anche appropriato ottenere il loro consenso per gli interventi relativi alla ricerca allo stesso tempo. Un altro commento si chiede come una persona che esamina le cartelle cliniche saprebbe che un soggetto ha accettato di essere nello studio se il consenso fosse stato rinunciato.

(Risposta 7) Per quanto riguarda il commento che chiede perché il consenso dovrebbe essere rinunciato se si potesse ottenere il consenso informato per partecipare alla ricerca nello stesso momento in cui si stava ottenendo il consenso non correlato alla ricerca per la cura del paziente, la FDA osserva che l'indagine dovrebbe essere impraticabile per essere eseguita senza una rinuncia al fine di qualificarsi per una rinuncia ai sensi di questa regola finale. Come affermato nel preambolo della regola proposta, se la ricerca scientificamente valida può praticamente essere condotta utilizzando solo soggetti consenzienti, riteniamo che dovrebbe essere effettuata senza coinvolgere soggetti non consenzienti ([83 FR 57378](#) a 57382). Le deroghe o le modifiche del consenso informato ai

sensi del § 50.22 sono destinate a situazioni in cui è impraticabile effettuare l'indagine clinica, come previsto, senza la rinuncia o l'alterazione. Ci possono essere alcuni casi in cui può essere possibile ottenere il consenso da un sottoinsieme di individui nella popolazione di studio target, ma lo studio può ancora essere considerato impraticabile senza una rinuncia a causa di ostacoli [5] per ottenere il consenso da un numero sufficiente di soggetti necessari per svolgere lo studio come previsto.

Per quanto riguarda il commento che chiede come una persona che esamina le cartelle cliniche saprebbe che un soggetto ha accettato di essere nello studio se il consenso fosse stato rinunciato, qualsiasi persona che riveda i dati ai fini dello studio sarebbe essa stessa un ricercatore o altrimenti coinvolta nell'indagine, e dovrebbe quindi essere consapevole che un IRB aveva approvato lo studio, ha scoperto che i criteri di cui al § 50.22 erano soddisfatti e ha concesso una rinuncia all'obbligo di ottenere il consenso informato. Ciò fornirebbe a quella persona la certezza che i diritti, la sicurezza e il benessere del soggetto sono protetti. Inoltre, in caso di dubbi sull'inclusione di un particolare soggetto o gruppo di soggetti in un'indagine clinica per il quale è stato rinunciato al consenso informato in conformità con il § 50.22, lo sperimentatore o il membro del team di studio potrebbe consultare le parti appropriate, come lo sponsor o l'IRB, per affrontare tali preoccupazioni.

(Commento 8) Due commenti suggeriscono requisiti aggiuntivi per gli studi in cui si rinuncia al consenso. Un commento cita un documento di ricerca che valuta la legittimità delle deroghe al consenso per la ricerca, che gli autori postulano essere "predicata sulla ragionevole convinzione che i potenziali soggetti sarebbero d'accordo se fossero richiesti e in grado di acconsentire". Il documento include una revisione della letteratura e una valutazione qualitativa degli studi che esaminano i tassi di partecipazione e rifiuto nella ricerca sui soggetti umani (Rif. 4). Da questa recensione, gli autori concludono che c'è motivo di credere che

molti potenziali partecipanti non vorrebbero essere arruolati in uno studio per il quale si rinuncia al consenso informato, se richiesto. Il documento conclude che le deroghe al consenso informato dovrebbero essere rare e che gli IRB e i ricercatori devono scoprire se uno studio è accettabile per la popolazione target e nella comunità in cui si svolge la ricerca proposta. Il commento afferma che "le deroga al consenso informato possono essere concesse per una popolazione basata su caratteristiche generali della popolazione che rendono impraticabile ottenere il consenso da tutti, con l'espressa riconoscenza che ottenere il consenso di alcuni membri della popolazione può essere abbastanza fattibile e praticabile, e in quei casi il consenso deve essere garantito". Il commento osserva che questo approccio è modellato sull'eccezione del consenso informato nei regolamenti di ricerca di emergenza della FDA al § 50.24 e afferma che il § 50.24 è legalmente ed eticamente superiore alla disposizione di rinuncia nella regola proposta. Infine, il commento raccomanda di aggiungere un requisito aggiuntivo ai regolamenti proposti che richiedono che il consenso sia garantito dagli individui o dai loro LAR "quando possibile".

Un secondo commento suggerisce che, per qualsiasi ricerca per la quale l'obbligo di ottenere il consenso informato sarebbe rinunciato ai sensi della disposizione della regola proposta, la FDA richiede la stesura di un modulo di consenso "come se" in un linguaggio orientato al punto di vista del soggetto prima dell'inizio della ricerca. Questo commento si basa su un precedente per questo approccio ai sensi del § 50.24(a)(6). Afferma inoltre che questo esercizio impedirebbe ai professionisti di essere privati di una descrizione degli interventi di ricerca e descriverebbe l'intervento in un linguaggio orientato verso il punto di vista del soggetto umano, che può migliorare le protezioni del soggetto umano e promuovere un'atmosfera di rispetto ed empatia appropriati per i soggetti umani che non consentono.

(Risposta 8) Per quanto riguarda i punti delineati nel documento di ricerca citato, siamo d'accordo che l'accettabilità della ricerca per i potenziali

partecipanti è una considerazione importante per un IRB nel determinare se concedere una rinuncia o un'alterazione del consenso informato ai sensi della regola finale. La FDA ha dichiarato nel preambolo della regola proposta che, per concludere che la rinuncia o l'alterazione non influenzerà negativamente i diritti e il benessere dei soggetti, gli IRB possono considerare, ad esempio, se la popolazione del soggetto in generale sarebbe suscettibile di opporsi a una rinuncia o alterazione concessa per la ricerca in questione ([83 FR 57378](#) a 57381 a 57382). Tuttavia, le decisioni individuali di partecipare alla ricerca dipendono spesso da diversi fattori, come il metodo di reclutamento utilizzato (rif. 5) e l'alfabetizzazione sanitaria (rif. 6). Inoltre, la fiducia (o la sfiducia) di un individuo nel proprio fornitore di assistenza sanitaria e/o nell'istituzione che conduce la ricerca può anche contribuire alla sua volontà di partecipare (rif. 7). Richiedere agli IRB di determinare e ai ricercatori di stabilire che una "maggioranza appropriata" della popolazione di studio target sceglierebbe di partecipare prima di concedere una rinuncia al consenso, come suggerisce l'articolo, comporterebbe la contabilizzazione dei fattori individualizzati alla base di tali decisioni. Ciò sarebbe indebitamente oneroso e potrebbe creare limitazioni o ritardi significativi per le indagini sul rischio minimo che il § 50.22 intende facilitare. Date le complessità e le incognite che circondano le ragioni individuali per la partecipazione o il rifiuto di partecipare alla ricerca sul rischio minimo, riteniamo che questa regola trovi un equilibrio appropriato tra consentire a una ricerca importante di procedere salvaguardando al contempo i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti in modo tale che il consenso (o gli elementi di consenso) possano essere opportunamente revocati.

La FDA rifiuta di adottare il suggerimento del commentatore di includere nella regola finale il requisito di ottenere il consenso dei singoli potenziali soggetti o dei loro LAR "quando possibile". La disposizione della FDA per le eccezioni al consenso informato per la ricerca di emergenza richiede, tra le altre cose, un impegno del ricercatore a tentare di contattare un LAR per ogni soggetto all'interno della finestra terapeutica e, se possibile, di

chiedere al LAR il consenso all'interno di tale finestra (§ 52.24(a)(5)). Tuttavia, non siamo d'accordo con la conclusione del commentatore che a causa di questo requisito, il § 50.24 è "superiore" ai requisiti per una rinuncia ai sensi del § 50.22. Ognuna di queste disposizioni è stata sviluppata per affrontare tipi significativamente diversi di indagini cliniche. I criteri elencati nel § 50.24 sono destinati alla ricerca che coinvolge una popolazione di studio senza capacità di consenso, in un contesto in cui le circostanze di emergenza richiedono un'azione tempestiva e generalmente forniscono tempo e opportunità insufficienti per individuare e ottenere il consenso dal rappresentante legalmente autorizzato di ciascun soggetto. In particolare, per la ricerca per essere condotta ai sensi del § 50.24 devono essere soddisfatte alcune condizioni, tra cui le seguenti: il soggetto si trova in una situazione di pericolo di vita; i trattamenti disponibili non sono provati o insoddisfacenti; la partecipazione alla ricerca comporta la prospettiva di un beneficio diretto per il soggetto; ottenere il consenso informato dal soggetto non è fattibile perché il soggetto non può fornire il consenso a causa delle sue condizioni mediche; e l'intervento deve essere somministrato prima che il consenso possa essere ottenuto dal LAR del soggetto. Al contrario, i criteri per la rinuncia o la modifica del consenso di cui al § 50.22 sono destinati alla ricerca in cui il rischio per i partecipanti è minimo e non si concentrano sulla ricerca in cui i soggetti si trovano in una situazione pericolosa per la vita. Pertanto, concludiamo che rivedere il § 50.22 in questa regola finale per includere un requisito simile a quello trovato nel § 50.24(a)(5) non è appropriato per la ricerca sul rischio minimo che altrimenti si qualificerebbe per una rinuncia o un'alterazione del consenso informato ai sensi della presente regola finale. Inoltre, il suggerimento del commento secondo cui la FDA richiede che il consenso informato sia ottenuto da singoli soggetti o dai loro LAR "quando praticabile" potrebbe causare confusione, dato che il criterio di cui al § 50.22(b) richiede che un IRB scopra che la ricerca non potrebbe praticamente essere effettuata senza la rinuncia richiesta o l'alterazione

del consenso. Includere tale requisito sarebbe anche una differenza inutile rispetto alla disposizione corrispondente ai sensi della regola comune al [45 CFR 46.116\(f\)\(3\)](#), contrariamente agli obiettivi di armonizzazione di questa regolamentazione. Poiché i §§ 50.24 e 50.22 sono destinati a diversi tipi di ricerca con diverse considerazioni etiche, riteniamo che le differenze tra queste disposizioni siano appropriate e che entrambe le disposizioni proteggano i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti di studio attraverso i requisiti che devono essere soddisfatti per l'approvazione da parte di un IRB.

Rifiutiamo anche il suggerimento di richiedere la stesura di un modulo di consenso informato "come se" (cioè un modulo che non verrebbe effettivamente utilizzato per ottenere il consenso) se un IRB rinuncia al requisito del consenso informato per un'indagine clinica che soddisfa i criteri del § 50.22. Sebbene il commentatore indichi il § 50.24(a)(6) come precedente, tale disposizione richiede l'approvazione dell'IRB delle procedure di consenso informato e un documento di consenso informato che devono essere utilizzati per ottenere il consenso di un soggetto o LAR, quando possibile. Questo requisito riconosce che alcune ricerche di emergenza condotte ai sensi del § 50.24 "possono includere un numero limitato di soggetti per i quali un rappresentante è in grado di fornire il consenso surrogato per il soggetto e la finestra di trattamento può essere tale da consentire di ottenere tale consenso". [\(60 FR 49086](#) a 49095, 21 settembre 1995) Come spiegato sopra, la FDA non include un requisito nel § 50.22 che lo sperimentatore ottenga il consenso dei soggetti o dei LAR, se fattibile, simile al requisito del § 50.24(a)(5). Lo sviluppo di un modulo di consenso informato "as-if" che non sarebbe utilizzato imporrebbe ulteriori oneri agli IRB e agli investigatori senza un chiaro beneficio. Per le indagini in cui viene rinunciato il consenso informato, non abbiamo alcuna prova che un documento di consenso "come se" fornisca ai professionisti ulteriori informazioni o comprensione della ricerca al di là di ciò che è disponibile nel protocollo di ricerca, o che questo documento aggiuntivo favorirebbe ulteriore empatia o rispetto per i soggetti il cui

consenso è rinunciato. Inoltre, non siamo d'accordo sul fatto che un modulo di consenso informato "come se" aumenterebbe le protezioni dei soggetti umani oltre i requisiti elencati nel § 50.22, come il requisito che la rinuncia o l'alterazione non influenzi negativamente i diritti e il benessere dei soggetti, nonché il requisito che, ove appropriato, i soggetti o i loro LAR ricevano ulteriori informazioni pertinenti dopo la partecipazione.

(Commento 9) Due commenti suggeriscono di tracciare gli effetti cumulativi degli studi a rischio minimo su soggetti che hanno partecipato a più di uno di questi studi e suggeriscono di istituire un registro centralizzato contenente i nomi di tutti i soggetti umani coinvolti nella ricerca o nelle indagini cliniche, i nomi dello sponsor e del ricercatore, se la ricerca è classificata e se il consenso informato è stato rinunciato o alterato.

(Risposta 9) Rifiutiamo di adottare il requisito suggerito che tutti i partecipanti agli studi sul rischio minimo siano tracciati e il suggerimento di stabilire un registro centralizzato dei partecipanti alle indagini cliniche perché, tra le altre questioni (*ad esempio*, il tempo e le risorse necessarie per stabilire e mantenere un registro con procedure appropriate per la raccolta, l'uso e la divulgazione di informazioni identificabili), tale registro potrebbe presentare ulteriori rischi per quanto riguarda la privacy e la riservatezza dei dati dei partecipanti (*ad esempio*, fuga di dati di informazioni sanitarie private, creazione di collegamenti tra singoli dati che altrimenti non esisterebbero, maggiore possibilità di stigmatizzazione attraverso l'identificazione di dati individuali raccolti nel registro).

## **C. Commenti sui criteri di rinuncia o modifica proposti**

La FDA ha proposto che, per consentire una rinuncia o un'alterazione dei requisiti di consenso informato, l'IRB deve trovare e documentare che sono soddisfatti i seguenti quattro criteri: (1) l'indagine clinica comporta non più di un rischio minimo per i soggetti; (2) la rinuncia o l'alterazione

non influirà negativamente sui diritti e sul benessere dei soggetti; (3) l'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza la rinuncia o l'alterazione; e, (4) ove appropriato, ai soggetti saranno fornite ulteriori informazioni pertinenti dopo la partecipazione.

## **1. L'INDAGINE CLINICA COMPORTA NON PIÙ DI UN RISCHIO MINIMO PER I SOGGETTI (PROPOSTO § 50.22(A))**

La regola proposta includeva, come primo criterio, che l'indagine clinica non comporta più di un rischio minimo per i soggetti. "Rischio minimo" è definito nel § 50.3(k) nel senso che la probabilità e l'entità del danno o del disagio previsti nella ricerca non sono maggiori di per sé di quelli che si incontrano normalmente nella vita quotidiana o durante l'esecuzione di esami o test fisici o psicologici di routine.

(Commento 10) Meno della metà dei commenti fa riferimento al § 50.22(a) proposto o menziona il criterio di rischio minimo. La maggior parte di questi commenti supporta la capacità di un IRB di approvare procedure di consenso informato che non includono o che alterano alcuni degli elementi del consenso informato, o di rinunciare completamente al consenso, per una ricerca sul rischio minimo. Alcuni di questi commenti supportano la capacità di rinunciare o modificare i requisiti di consenso informato per tipi specifici di ricerca che identificano come rischio minimo, compresa la ricerca che coinvolge revisioni delle cartelle cliniche o uso secondario di bioesemplari e alcuni studi randomizzati a cluster. Un commento esprime fiducia nelle capacità degli IRB di sapere quando è richiesto il consenso informato.

Al contrario, alcuni commenti si oppongono o esprimono riserve sul consentire la rinuncia o l'alterazione del consenso per studi sul rischio minimo, suggerendo che il termine "rischio minimo" è vago, ambiguo o soggettivo, o esprimono altra confusione sul suo significato. Un commento indica la preoccupazione che la vaghezza del termine "rischio minimo" farebbe precipitare l'uso improprio della regola. Altri commenti

suggeriscono che la regola chiarisce il significato di termini specifici nella definizione di rischio minimo (*ad esempio*, "esami o test fisici o psicologici di routine"). Questi commenti suggeriscono anche che la FDA chiarisca che lo standard di rischio della "vita quotidiana" nella definizione attuale in modo che gli IRB sappiano come interpretare lo standard per evitare di sfruttare le popolazioni che incontrano rischi più elevati nella vita quotidiana (*ad esempio*, vivono in una regione pericolosa). Un altro commento solleva preoccupazioni per quanto riguarda la natura soggettiva della definizione di "danno minimo" e il potenziale di variabilità nelle decisioni IRB sulle richieste di rinuncia al consenso informato.

Diversi commenti affermano che gli IRB non dovrebbero essere incaricati di effettuare determinazioni minime del rischio. Alcuni commenti suggeriscono che le determinazioni del rischio sono soggettive e che solo il singolo soggetto può prendere una decisione significativa sui gradi di rischio e se un particolare rischio in uno studio è effettivamente minimo. Alcuni commenti esprimono preoccupazione per il fatto che gli IRB potrebbero concedere in modo inappropriato deroghe per le indagini cliniche che sono superiori al rischio minimo, o che potrebbero non riuscire ad apprezzare sia la natura che i rischi delle procedure negli studi di ricerca che vengono loro presentati per la revisione. Altri commenti avvertono che i membri dell'IRB possono avere conflitti di interesse che potrebbero influenzare la loro interpretazione del termine. Per sostenere le loro preoccupazioni e opposizione, questi commenti citano casi passati in cui i ricercatori avevano secondo quanto riferito ha fuorvato soggetti o condotto ricerche in modo inappropriato senza ottenere il consenso informato.

Altri commenti suggeriscono che è necessaria un'ulteriore supervisione o chiarimento sui processi IRB per quanto riguarda la concessione di deroghe al consenso informato e la determinazione del rischio minimo. Un commento esorta che, se le deroghe sono consentite, l'Agenzia riveda la proposta per affrontare quanto segue: chiarire il processo per determinare

se concedere e approvare le deroghe al consenso informato, richiedere una revisione continua delle delle deroghe per determinare se gli IRB stanno definendo correttamente gli studi come rischio minimo, terminare immediatamente qualsiasi ricerca in cui gli interventi medici sono trattenuti o sono troppo aggressivi e fornire un "modulo di segnalazione" per le persone coinvolte in uno studio di ricerca per presentare in modo anonimo un reclamo su quello studio all'HHS. Un altro commento richiede che la FDA fornisca dettagli sull'applicazione pratica della proposta, cioè come il processo di un IRB per determinare se concedere deroghe al consenso informato potrebbe funzionare per rimuovere il rischio di variabilità in quando e come tali deroghe sono concesse.

Alcuni commenti esprimono preoccupazione per il fatto che gli studi che coinvolgono registrazioni o dati siano spesso etichettati come rischio minimo, anche se gli IRB faticano a determinare l'entità dei rischi posti da tali studi e se i rischi sono effettivamente minimi. Uno di questi commenti osserva che la capacità di collegare varie fonti di dati personali può creare ulteriori rischi per i soggetti dello studio. Un commento indica la preoccupazione che, nella ricerca che coinvolge dati del mondo reale (RWD) o revisione delle cartelle cliniche classificate come "rischio minimo", l'hacking o la condivisione involontaria potrebbero mettere a rischio le informazioni dei soggetti o far sì che i soggetti siano a rischio di perdere la copertura sanitaria.

(Risposta 10) La FDA non sta rivedendo la definizione di rischio minimo in questa regola. Mantenere l'attuale definizione di rischio minimo eviterà confusione nella comunità di ricerca e manterrà l'armonizzazione con la regola comune rivista. La regola comune e i regolamenti della FDA hanno condiviso la stessa definizione di rischio minimo dal 1991,[6] e la definizione di rischio minimo non è stata modificata nella regola comune rivista. A causa della coerenza di lunga data nelle definizioni di rischio minimo fornite sia nei regolamenti della FDA che nella regola comune, gli IRB hanno esperienza nell'applicazione del termine "rischio minimo" alla

ricerca che coinvolge soggetti umani, compresa la determinazione di quando un'indagine clinica comporta non più di un rischio minimo. Senza ulteriori dettagli, non è possibile determinare se i tipi specifici di studi che i commenti identificano come rischio minimo comporterebbero non più di un rischio minimo per i soggetti (vedi anche risposta al commento 19). Tuttavia, siamo d'accordo con il sostegno di questi commenti per rinunciare o alterare il consenso informato per facilitare la ricerca sul rischio minimo che soddisfi i requisiti del § 50.22.

In risposta ai commenti che suggeriscono che i membri dell'IRB potrebbero avere conflitti di interesse che potrebbero influenzare la loro interpretazione del termine "rischio minimo", notiamo che gli IRB sono soggetti ai requisiti di cui al § 56.107 (21 [CFR 56.107](#)), compresi i requisiti che vietano la partecipazione alla revisione dell'IRB da parte di un membro con un conflitto di interessi, tranne che per fornire informazioni richieste dall'IRB, ai sensi del § 56.107(e).

Per quanto riguarda il commento che raccomanda di rivedere la regola per chiarire il processo di determinazione di una rinuncia IRB e richiedere una revisione continua per le deroghe per determinare l'adeguatezza dell'interpretazione degli IRB del "rischio minimo", notiamo che gli IRB sono tenuti a preparare e seguire procedure scritte per condurre revisioni delle indagini cliniche regolamentate dalla FDA (vedi [21 CFR 56.108\(a\)](#) e [56.115\(a\)\(6\)](#)). Queste procedure scritte dovrebbero includere i processi di un IRB per rivedere le richieste di rinuncia o modificare il consenso informato e documentare che i criteri di cui al § 50.22 sono soddisfatti. Notiamo inoltre che la FDA ispeziona gli IRB per determinare se stanno rivedendo e approvando la ricerca in conformità con i regolamenti della FDA e con le procedure scritte degli IRB. Non crediamo che sia necessario prescrivere un particolare processo o procedura che gli IRB devono seguire quando fanno e documentano una decisione di rinuncia o alterazione per uno studio di ricerca, o che un tale processo si tradurrebbe in un processo decisionale più coerente. I regolamenti della

FDA prevedono flessibilità in termini di contenuto specifico delle procedure scritte dell'IRB, il che conferisce agli IRB la possibilità di stabilire le procedure più adatte alle proprie operazioni. Le procedure scritte, compresi i processi che gli IRB seguono per fare determinate determinazioni, possono variare tra le istituzioni e gli IRB a causa delle differenze nel modo in cui le organizzazioni sono strutturate, del tipo di studi di ricerca esaminati dall'IRB, della politica istituzionale o delle pratiche amministrative, del numero di IRB presso l'istituzione, dell'affiliazione con un'istituzione o delle leggi e dei regolamenti locali e statali (Ref. 8).

La FDA rifiuta anche il suggerimento del commentatore di aggiungere alla regola un requisito di terminare la ricerca che trattiene o preveda un intervento medico aggressivo. Sebbene il commento non elabori il significato di un intervento medico "aggressivo", non sembra che i tipi di studi di ricerca descritti dal commento possano beneficiare di una rinuncia o di un'alterazione ai sensi del § 50.22. Inoltre, se vengono proposte modifiche a uno studio per il quale è stata concessa una deroga o un'alterazione ai sensi del § 50.22, e tali modifiche includono l'aggiunta di un intervento sperimentale o di un'altra modifica del protocollo che comporta un rischio più che minimo per i soggetti, allora lo studio, con la modifica, non si qualificherebbe più per la rinuncia o l'alterazione.[ 7] Per quanto riguarda il commento che incoraggia un processo per HHS a ricevere reclami anonimi da individui coinvolti in uno studio di ricerca, la FDA osserva che questi processi sono già in atto sia per la FDA [8] che per l'HHS.[ 9]

Per quanto riguarda il commento che suggerisce che l'hacking o la condivisione involontaria di informazioni sanitarie può creare rischi per i soggetti, come la perdita della copertura sanitaria, notiamo che il § 56.111(a)(7) (21 [CFR 56.111\(a\)\(7\)](#)) dei regolamenti della FDA richiede agli IRB di determinare che, se del caso, sono in atto disposizioni adeguate per proteggere la privacy dei soggetti e mantenere la riservatezza dei dati al

fine di approvare la ricerca regolamentata dalla FDA. Ciò includerebbe la ricerca per la quale l'IRB concede una rinuncia o una modifica del consenso ai sensi del § 50.22.

Come notato in precedenza, la FDA prevede di pubblicare una guida per assistere gli IRB nell'applicazione dei criteri per la rinuncia o l'alterazione dei requisiti di consenso informato nel § 50.22 alle indagini cliniche regolamentate dalla FDA. In tale guida, intendiamo includere ulteriori informazioni sui tipi di attività di ricerca che potrebbero non comportare più del rischio minimo per i soggetti e quindi potrebbe qualificarsi per una rinuncia o un'alterazione del consenso informato.

(Commento 11) Un commento, incentrato sugli studi sui dispositivi, mette in guardia sul potenziale di confusione e interpretazione incoerente tra gli IRB quando si applica il concetto di "rischio minimo" agli studi di dispositivi "rischio non significativo".

(Risposta 11) La FDA ha affrontato la differenza tra "rischio non significativo" e "rischio minimo" in una guida del 2006 per IRB, investigatori clinici e sponsor intitolata "Studi sui dispositivi medici a rischio significativo e rischio non significativo" (SR/NSR Guidance; Ref. 9). Nella guida SR/NSR, la FDA spiega che le determinazioni di "rischio non significativo" e di "rischio minimo" sono distinte e comportano considerazioni diverse. Gli IRB che esaminano le indagini sui dispositivi hanno esperienza nell'applicazione dei regolamenti della FDA nelle parti 50, 56 e 812, e la guida SR/NSR è in vigore da molti anni come risorsa. Di conseguenza, gli IRB dovrebbero essere consapevoli che "rischio non significativo" e "rischio minimo" sono concetti diversi che servono a scopi normativi diversi. Data questa esperienza, non crediamo che gli IRB incontreranno difficoltà ad applicare il concetto di "rischio minimo" nel § 50.22 alle indagini cliniche che coinvolgono dispositivi di "rischio non significativo".

## **2. LA RINUNCIA O LA MODIFICA NON INFLUIRÀ NEGATIVAMENTE**

## **SUI DIRITTI E SUL BENESSERE DEI SOGGETTI (PROPOSTO § 50.22(B))**

La regola proposta includeva, come secondo criterio, che la rinuncia o l'alterazione non influirà negativamente sui diritti e sul benessere dei soggetti.<sup>[ 10]</sup> La FDA ha dichiarato nel preambolo della regola proposta che, per fare questa constatazione, gli IRB possono considerare, ad esempio, se la rinuncia o l'alterazione ha il potenziale di influire negativamente sul benessere dei soggetti o se la popolazione del soggetto in generale si opporrebbe probabilmente a una rinuncia o alterazione concessa per la ricerca in questione ([83 FR 57378](#) a 57381 a 57382). Non sarebbe necessario che un IRB stenisse che ottenere il consenso informato sarebbe dannoso o contrario all'interesse superiore dei soggetti al fine di soddisfare questo criterio.

(Commento 12) Diversi commenti menzionano gli effetti della regola proposta sui diritti e sul benessere dei soggetti. Alcuni commenti si oppongono all'idea di una rinuncia al consenso, affermando che l'assenza o l'omissione del consenso informato influisce sui diritti dei soggetti. Due commenti affermano che una rinuncia al consenso informato sarebbe non etica e in violazione della fiducia dei soggetti perché ai soggetti sarebbe impedito di sapere chi sta vedendo o utilizzando i loro registri e la rinuncia toglierebbe la scelta e la capacità dei soggetti di specificare come verranno utilizzati i loro dati. Un ulteriore commento rispecchia questa preoccupazione e nota l'importanza di proteggere i dati personali.

Due commenti si oppongono alla rinuncia al consenso sulla base del fatto che ciò negherebbe ai soggetti le informazioni necessarie sulla ricerca (*ad esempio*, il nome dello sponsor, una descrizione del protocollo di ricerca o di ricerca, una descrizione dei diritti dei soggetti, chi contattare in caso di lesioni) e negherebbe ai soggetti il diritto di opporsi alla partecipazione alla ricerca, il diritto di ritirarsi dalla ricerca e il diritto di ricorso e ricorso in caso di problemi o illeciti. Infine, un commento si oppone alla regola

basata, in parte, sulla mancanza di definizioni per il termine "bensere" e la frase "bensere dei soggetti".

(Risposta 12) La FDA non è d'accordo con i commenti che suggeriscono che consentire una rinuncia al consenso informato per indagini cliniche a rischio minimo nelle circostanze descritte nel § 50.22, incluso il criterio nel paragrafo 50.22(b proposto), influisce negativamente sui diritti dei soggetti o non è etico o in violazione della fiducia dei soggetti. Notiamo che le disposizioni relative alla salvaguardia dei diritti e del benessere dei soggetti nelle indagini cliniche sono state incluse nei regolamenti della FDA per decenni. La sezione 56.107(a) dei nostri regolamenti sull'adesione all'IRB richiede che ogni IRB sia sufficientemente qualificato attraverso l'esperienza e la competenza dei suoi membri, e la diversità dei membri, per promuovere il rispetto dei suoi consigli e consigli nella salvaguardia dei diritti e del benessere dei soggetti umani. Riteniamo che un IRB responsabile della revisione, dell'approvazione e della revisione continua di un'indagine clinica a rischio minimo che soddisfi questi requisiti di adesione sia in grado di trovare e documentare, se del caso, che la rinuncia o l'alterazione non influenzerà negativamente i diritti e il benessere dei soggetti che partecipano alla ricerca. Inoltre, notiamo che per approvare un'indagine clinica, compresa un'indagine clinica per la quale il consenso informato è rinunciato o modificato ai sensi di questa regola, un IRB deve scoprire che, se del caso, esistono disposizioni adeguate per proteggere la privacy dei soggetti e mantenere la riservatezza dei dati (§ 56.111(a)(7)).

Riteniamo che le garanzie di cui al § 50.22 aiutino anche ad alleviare le preoccupazioni dei commenti in merito all'accesso dei soggetti alle informazioni sulla ricerca, poiché prevediamo che gli IRB valuteranno se qualsiasi informazione di studio che rientra negli elementi elencati nel § 50.25(a) o (b) debba essere fornita ai soggetti. In tal caso, l'IRB può concludere, ad esempio, che un'alterazione di alcuni elementi del consenso informato è appropriata piuttosto che una rinuncia, o che è

appropriato che i soggetti o i loro LAR ricevano ulteriori informazioni pertinenti dopo la partecipazione (vedi § 50.22(e) in questa regola).

In risposta ai commenti che si oppongono alla disposizione di rinuncia come non etica o che influiscono negativamente sui diritti dei soggetti, indichiamo anche la nostra risposta al commento 2 per la discussione sui principi etici associati alla ricerca clinica (*ad esempio*, autonomia, beneficenza, giustizia) nel contesto di questa regola. Per quelle indagini cliniche regolamentate dalla FDA che soddisferebbero i criteri per la rinuncia o l'alterazione del consenso ai sensi del § 50.22, riteniamo che le protezioni in vigore ai sensi di questa regola siano appropriate per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani facilitando al contempo la ricerca per far progredire la salute pubblica.

Infine, la FDA rifiuta di includere una definizione di "benessere" o "benessere dei soggetti" nella regola finale. Notiamo che il linguaggio dei "diritti e del benessere dei soggetti umani" ha una lunga storia di inclusione sia nei regolamenti FDA per la protezione dei soggetti umani che nella regola comune. Questo e un linguaggio simile sono utilizzati anche in altre linee guida ben consolidate sulla ricerca su soggetti umani (Refs. 10 e 11). Data questa storia, la FDA ritiene che gli IRB siano abituati ad applicare il termine "benessere" a diversi tipi di ricerca, compresa la ricerca a rischio minimo.

La FDA osserva che ci sono risorse disponibili per gli IRB e la comunità di ricerca in modo più generale quando si considera il benessere del soggetto umano nella ricerca a rischio minimo. Ad esempio, il Comitato consultivo del Segretario sulle protezioni della ricerca umana (SACHRP), attraverso la sua sottocommissione sulla sottoparte A, ha sviluppato diverse raccomandazioni riguardanti l'interpretazione dei criteri della regola comune per una rinuncia o l'alterazione del consenso informato, incluso il criterio relativo ai "diritti e al benessere" dei soggetti (Rif. 2).

### **3. L'INDAGINE CLINICA NON POTREBBE PRATICAMENTE ESSERE**

## **EFFETTUATA SENZA LA RINUNCIA O L'ALTERAZIONE (PROPOSTO § 50.22(C))**

La regola proposta includeva, come terzo criterio, che l'indagine clinica non poteva praticamente essere effettuata senza la rinuncia o l'alterazione della pagina stampata 88238.<sup>[11]</sup> Nel preambolo della regola proposta, la FDA ha affermato che, se la ricerca scientificamente valida può praticamente essere effettuata utilizzando solo soggetti consenzienti, la FDA ritiene che dovrebbe essere effettuata senza coinvolgere soggetti non consenzienti. La FDA ha anche fornito un esempio di ciò che è praticabile (cioè (1) che il reclutamento di soggetti consenzienti non pregiudica la scienza e la scienza non è meno rigorosa a causa della sua limitazione a soggetti consenzienti o (2) che la ricerca non è indebitamente ritardata limitandola a soggetti consenzienti) ([83 FR 57378](#) a 57382). Come notato nella nostra risposta al commento 7, l'enfasi è sulle situazioni in cui è impraticabile effettuare l'indagine clinica, come previsto, senza la rinuncia o l'alterazione, piuttosto che su situazioni in cui non è possibile ottenere il consenso informato dei soggetti.

(Commento 13) Diversi commenti sulla proposta fanno riferimento al § 50.22(c) proposto o hanno commentato il termine "praticamente" in questo criterio. Molti dei commenti chiedono chiarimenti o ulteriori indicazioni sul significato del termine "praticamente" nel criterio proposto.

Un commento afferma che c'è un'ampia variazione nel modo in cui gli IRB interpretano lo standard di praticabilità. Il commento continua che alcuni IRB interpretano in modo impraticabile nel senso che la ricerca è impossibile da fare con il consenso, mentre altri IRB potrebbero accettare la resistenza degli investigatori a ottenere il consenso informato come soddisfacendo la soglia di impraticabilità. Questo commento raccomanda inoltre che le determinazioni di praticabilità siano fatte nel contesto della comprensione del valore o dell'importanza della ricerca e che "impraticabile" dovrebbe essere inteso come significato che gli oneri di

ottenere il consenso sono troppo alti, dato il beneficio o il valore promesso dalla ricerca. Questo commento è uno dei due che raccomandano alla FDA di rivedere la sua interpretazione di "praticabile" per allinearsi con le raccomandazioni formulate da SACHRP nel 2008 relative alla rinuncia al consenso informato e all'interpretazione del rischio minimo ai sensi della regola comune (Rif. 2).

Un altro commento cerca di assicurare che uno degli obiettivi del § 50.22 è quello di fornire agli IRB la libertà di consentire a uno sponsor di avere accesso e utilizzare dati e/o campioni biologici che sono già stati raccolti senza dover ottenere il consenso informato. Il commento incoraggia l'inclusione di esempi di indagini sul rischio minimo per aiutare gli IRB a capire che hanno la flessibilità di fare valutazioni nel mondo reale se la ricerca sarebbe resa impraticabile a causa dell'indisponibilità dei soggetti di dare un nuovo consenso individuale.

Un commento finale chiede alla FDA di chiarire il significato della frase "indebitamente ritardato" nella sua descrizione del termine "praticabile". Questo commento afferma che si dovrebbe fare un maggiore sforzo per trovare un'alternativa alla conduzione della ricerca senza il consenso dei soggetti.

(Risposta 13) Per quanto riguarda l'interpretazione del termine "praticamente", ribadiamo che l'enfasi è su situazioni in cui è impraticabile - non necessariamente impossibile - svolgere l'indagine clinica, come previsto, senza la rinuncia o l'alterazione. La praticabilità dovrebbe essere valutata caso per caso considerando i fattori unici associati all'indagine clinica, come i suoi obiettivi, la sua popolazione o le sue popolazioni e l'impatto sulla sua validità scientifica se fosse richiesto il consenso informato (*ad esempio*, l'introduzione di pregiudizi). Le considerazioni pertinenti e il peso attribuito a ciascuna considerazione dovrebbero riflettere le circostanze uniche dell'indagine clinica per la quale si chiede una rinuncia o un'alterazione del consenso informato.

Se un IRB rileva che un'indagine clinica può essere praticamente effettuata utilizzando solo soggetti consenzienti, allora la FDA ritiene che dovrebbe essere effettuata senza coinvolgere soggetti non consenzienti. Tuttavia, concordiamo sul fatto che, in base a questa regola finale, un IRB può approvare un'indagine clinica che rientra nell'ambito della parte 50 in cui gli investigatori avranno accesso e utilizzeranno dati e/o campioni biologici che sono già stati raccolti senza dover ottenere il consenso informato, a condizione che l'IRB trovi e documenti che i criteri di cui al § 50.22 sono soddisfatti.

Inoltre, siamo d'accordo che gli IRB possano trovare ai sensi del § 50.22(b) (§ 50.22(c) nella regola proposta) che un'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza una rinuncia o un'alterazione del consenso informato sulla base dell'indisponibilità di alcuni soggetti in un'indagine per dare il consenso per una nuova indagine (*ad esempio*, soggetti persi al follow-up), quando limitare la ricerca ai soggetti disponibili per fornire il consenso comprometterebbe l'integrità scientifica o etica o causerebbe un ritardo indebito dell'indagine.

Come alcuni commenti sottolineano, SACHRP ha formulato raccomandazioni nel 2008 relative alle rinunce al consenso informato e all'interpretazione del rischio minimo ai sensi della regola comune, compreso il criterio di rinuncia alla regola comune che corrisponde al § 50.22(b). Nelle sue raccomandazioni, SACHRP ha sottolineato che il criterio "afferma che la ricerca non potrebbe praticamente essere effettuata senza la rinuncia o l'alterazione. In altre parole, non sarebbe praticabile eseguire la ricerca (come è stata definita nel protocollo dai suoi scopi e obiettivi specifici) se fosse richiesto il consenso" (Rif. 2). SACHRP ha anche offerto i seguenti concetti per aiutare un IRB a determinare se la ricerca non potrebbe essere condotta praticamente senza la rinuncia o l'alterazione del consenso: (1) la validità scientifica della ricerca sarebbe compromessa se fosse richiesto il consenso; (2) sarebbero sollevate preoccupazioni etiche se fosse richiesto il consenso; (3) esiste una logica

scientificamente ed eticamente giustificabile per cui la ricerca non potrebbe essere condotta con una popolazione da cui può essere ottenuto il consenso; e (4) la praticabilità non dovrebbe essere determinata esclusivamente da considerazioni di convenienza, costo o velocità.

Sebbene le raccomandazioni di SACHRP riguardanti il criterio di rinuncia "praticamente" siano state sviluppate per la ricerca regolata dalla regola comune, sono coerenti con l'interpretazione della FDA del corrispondente criterio di rinuncia in questa regola (cioè § 50.22(b)). Può quindi essere opportuno che un IRB scopra che un'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza una rinuncia o un'alterazione del consenso informato sulla base del fatto che sarebbero sollevate preoccupazioni etiche se fosse richiesto il consenso (*ad esempio*, un'indagine che utilizza bioesemplari precedentemente raccolti in cui ottenere il consenso dei soggetti per l'uso di ricerca secondaria dei bioesemplari può esporre gli individui a nuovi rischi per la privacy collegando i bioesemplari con identificatori nominali al fine di contattare gli individui per chiedere il consenso). In alcuni casi, queste preoccupazioni etiche potrebbero giustificare una constatazione di impraticabilità ai sensi del § 50.22(b) anche se la validità scientifica dell'indagine clinica non sarebbe compromessa chiedendo agli individui di fornire il consenso informato.

Inoltre, come affermato nel preambolo della regola proposta, la FDA interpreta il termine "praticamente" nel § 50.22(b) per significare, ad esempio, che la ricerca non è indebitamente ritardata limitandola a soggetti consenzienti ([83 FR 57378](#) a 57382). La frase "indebitamente ritardato" si riferisce a più di una semplice considerazione di velocità. Per "indebitamente ritardato", intendiamo un ritardo nell'avvio di un'indagine clinica che è così lungo da sollevare preoccupazioni etiche o scientifiche dato il beneficio, o il valore, potenzialmente guadagnato dalla ricerca (*ad esempio*, ritardando l'avvio di un'indagine sul trattamento di una malattia

rara di diversi anni in ordine per consentire la raccolta di nuovi campioni biologici da soggetti consenzienti con la malattia rara, quando i campioni biologici di individui con la malattia sono disponibili da un archivio ma i bioesemplari non hanno informazioni di contatto correnti di accompagnamento). Di conseguenza, un IRB può concludere che la ricerca non potrebbe praticamente essere effettuata senza la rinuncia o l'alterazione richiesta perché richiedere il consenso ritarderebbe indebitamente la ricerca.

Notiamo che sarebbe inappropriato per un IRB scoprire che un'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza una rinuncia o un'alterazione del consenso informato basato esclusivamente sul fatto che un ricercatore clinico è resistente a ottenere il consenso informato. Non consideriamo la resistenza degli investigatori a ottenere il consenso informato come un motivo scientificamente o eticamente valido per scoprire ai sensi del § 50.22(b) che un'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza una richiesta rinuncia o alterazione del consenso informato.

#### **4. QUANDO APPROPRIATO, I SOGGETTI RICEVERANNO ULTERIORI INFORMAZIONI PERTINENTI DOPO LA PARTECIPAZIONE (PROPOSTO § 50.22(D))**

Come quarto criterio, la FDA ha proposto che, ove opportuno, ai soggetti vengano fornite ulteriori informazioni pertinenti dopo la partecipazione. [12] Ad esempio, un IRB può scoprire che le informazioni che erano state precedentemente trattenute sull'indagine clinica per prevenire i pregiudizi devono essere fornite ai soggetti dopo la loro partecipazione.

(Commento 14) La FDA ha ricevuto alcuni commenti sulla proposta di § 50.22(d). Due commenti citano una mancanza di chiarezza sulla frase "quando appropriato" e uno chiede "quando e perché" non sarebbe appropriato fornire a un soggetto informazioni pertinenti dopo la fine della ricerca. Un commento raccomanda che le definizioni per il § 50.22(d)

siano incluse, senza fornire ulteriore specificità sulle definizioni da includere.

(Risposta 14) Per questo criterio, la frase "ove appropriato" significa che, quando si valuta se questo criterio è soddisfatto, l'IRB di revisione considera i fattori rilevanti per l'indagine clinica specifica e la popolazione dello studio in esame per determinare se uno sperimentatore deve fornire informazioni ai soggetti dell'indagine clinica a rischio minimo o alle loro LAR dopo la partecipazione (Rif. 2). Un esempio in cui fornire ulteriori informazioni pertinenti dopo la partecipazione può essere appropriato è nel caso in cui alcuni aspetti dello studio non siano completamente divulgati in anticipo perché la piena divulgazione può interferire con lo scopo dello studio (*ad esempio*, la piena conoscenza potrebbe far sì che i soggetti agiscano in modo diverso da quanto farebbero naturalmente durante lo studio). In tal caso, trattenere tutte le informazioni in anticipo aiuta a garantire che le risposte del soggetto non siano di parte. Fornire ai soggetti ulteriori informazioni pertinenti sullo studio dopo la partecipazione può essere appropriato.

La FDA rifiuta la raccomandazione che le definizioni nel § 50.22(d) siano incluse, in quanto non abbiamo ulteriori informazioni dal commentatore su quali definizioni specifiche dovrebbero essere descritte. Come notato nelle nostre risposte alle osservazioni 6 e 10, riteniamo che gli IRB siano attrezzati per considerare i criteri delineati nella regola, poiché gli IRB hanno esperienza nell'applicazione dei criteri nella corrispondente disposizione della regola comune per la rinuncia o l'alterazione del consenso informato. Gli IRB hanno anche risorse disponibili a cui attingere quando considerano una rinuncia o un'alterazione del consenso informato per la ricerca sul rischio minimo (Rif. 2).

## **D. Commenti sull'adozione del quinto criterio della regola comune riveduta per la rinuncia o la modifica del consenso informato**

Nella regola proposta, la FDA ha spiegato che la regola comune rivista ha mantenuto gli stessi quattro criteri per la rinuncia o l'alterazione del consenso informato dell'IRB inclusi nella versione del 1991 della regola comune, ma ha aggiunto un quinto criterio, *vale a dire* "se la ricerca prevede l'utilizzo di informazioni private identificabili o bioesemplari identificabili, la ricerca non potrebbe praticamente essere effettuata senza utilizzare tali informazioni o bioesemplari in un formato identificabile" ([45 CFR 46.116\(f\)\(3\)\(iii\)](#)). La FDA ha proposto di adottare i quattro criteri della versione del 1991 della regola comune, ma non ha proposto di adottare il quinto criterio in quel momento. Invece, la FDA ha invitato il pubblico a commentare se includere il quinto criterio nei regolamenti della FDA.

(Commento 15) Diversi commenti sostengono l'inclusione del quinto criterio nella regola finale perché armonizzerebbe i criteri della FDA nel § 50.22 per una rinuncia o un'alterazione del consenso informato per indagini cliniche a rischio minimo con i criteri della regola comune rivista in [45 CFR 46.116\(f\)\(3\)](#) e sosterebbe la protezione continua dei soggetti umani affrontando informazioni private identificabili e bioesemplari. Alcuni commenti rilevano anche che l'adozione del quinto criterio è coerente con l'obiettivo di ridurre gli oneri amministrativi. Un commento esprime la preoccupazione che un'armonizzazione meno che completa non farebbe nulla per ridurre il tempo e lo sforzo speso per formare il personale e sviluppare più serie di moduli e processi per la revisione della ricerca secondo diversi standard.

Alcuni commenti sostengono che l'inclusione del quinto criterio è utile perché la ricerca che coinvolge i bioesemplari è un'area di confusione e controversia e l'inclusione del quinto criterio fornisce chiarimenti sulla politica della FDA. Un commento afferma che l'omissione del quinto criterio contribuirebbe all'errata convinzione che i regolamenti della FDA non consentano una rinuncia o un'alterazione del consenso informato per la ricerca a rischio minimo che coinvolge bioesemplari identificabili.

Due commenti richiedono la logica della FDA per non promulgare il quinto criterio se il criterio non viene adottato nella regola finale. Un altro commento raccomanda che la FDA riveda la definizione di soggetto umano al § 50.3(g) per chiarire l'applicabilità della parte 50 alle informazioni private e ai bioesemplari. Questo commento raccomanda anche che, dato che "l'identificabilità è più fluida di quanto implichi il termine e la tecnologia sta rapidamente cambiando il modo in cui i dati possono essere identificati", la FDA adotti una disposizione, simile alla regola comune rivista al [45 CFR 46.102\(e\)\(7\)](#), che richiede all'Agenzia di rivalutare periodicamente il significato di "identificabile" e quali tecnologie o tecniche generano informazioni o campioni identificabili.

(Risposta 15) La FDA sta adottando il quinto criterio in questa regola finale. Per abbinare la struttura della disposizione generale di rinuncia della regola comune rivista (cioè [45 CFR 46.116\(f\)](#)), il quinto criterio è stato incorporato nel testo codificato al § 50.22(c).

Nell'adottare il quinto criterio, stiamo armonizzando i criteri di rinuncia di cui al § 50.22 con quelli stabiliti nella disposizione generale di rinuncia della regola comune rivista ([45 CFR 46.116\(f\)\(3\)](#)). Come discusso nella nostra risposta al commento 1, ci aspettiamo che questa armonizzazione ridurrà gli oneri amministrativi per gli IRB e i ricercatori e ridurrà i costi di ricerca. Siamo inoltre d'accordo con i commenti che osservano che l'inclusione del quinto criterio nel testo codificato contribuirà ad evitare confusione per quanto riguarda l'applicabilità del § 50.22 alle indagini cliniche a rischio minimo che coinvolgono l'uso di informazioni private o bioesemplari in un formato identificabile. Il quinto criterio chiarisce che il § 50.22 si applica alle indagini cliniche a rischio minimo che comportano l'uso di informazioni private identificabili o bioesemplari identificabili e che gli IRB sono autorizzati a rinunciare o modificare il consenso informato per tali indagini, a condizione che l'IRB trovi e documenti che gli altri criteri di cui al § 50.22 sono soddisfatti e che l'indagine non potrebbe praticamente essere effettuata senza utilizzare tali informazioni o bioesemplari in un

formato identificabile.

Rifiutiamo la raccomandazione di rivedere la definizione di "soggetto umano" nel § 50.3(g), poiché le modifiche alla definizione di "soggetto umano" potrebbero avere effetti non intenzionali su altre sezioni della parte 50 oltre l'ambito di questa regola. Rifiutiamo inoltre di adottare una disposizione che richiederebbe alla FDA di riesaminare periodicamente le definizioni di "informazioni private identificabili" o "bioesempio identificabile". Notiamo che le definizioni di "informazioni private identificabili" e "bioesempio identificabile" sono incluse nella regola proposta dalla FDA per modificare la parte 50, Protezione dei soggetti umani e la parte 56, Commissioni di revisione istituzionale ([87 FR 58733](#), 28 settembre 2022). Inoltre, la regola comune rivista include disposizioni in [45 CFR 46.102\(e\)\(7\)\(i\)](#) e [46.102\(e\)\(7\)\(ii\)](#) che richiedono ai dipartimenti e alle agenzie federali di attuare la regola comune rivista, regolarmente e previa consultazione di esperti appropriati, di (i) riesaminare il significato di "informazioni private identificabili" e "bioesemplari identificabili" [13] e (ii) valutare se ci sono tecnologie o tecniche analitiche che dovrebbero essere considerate per generare informazioni private identificabili o bioesemplari identificabili. La FDA intende partecipare a questi sforzi con l'HHS e gli altri dipartimenti e agenzie federali, fornendo input sulla ricerca regolamentata dalla FDA e promuovendo un'interpretazione coerente e appropriata di questi termini attraverso i regolamenti di ricerca su soggetti umani HHS e FDA. Includere un nuovo requisito nei regolamenti della FDA per la FDA di considerare le questioni relative al significato di "identificabile", su base periodica e alla luce dell'evoluzione della tecnologia, non è quindi necessario e potrebbe comportare sforzi duplicativi e un onere aggiuntivo per l'Agenzia senza ulteriori benefici.

(Commento 16) Alcuni commenti si oppongono all'adozione del quinto criterio. Due commenti osservano che la FDA non ha proposto di stabilire una definizione normativa di "identificabile". Questi commenti affermano che le definizioni dei termini "informazioni private identificabili" e

"bioesemplari identificabili" nella regola comune rivista devono essere periodicamente rivalutate ai sensi del [45 CFR 46.102\(e\)\(7\)](#) e potrebbero cambiare in futuro, il che potrebbe avere un impatto sulla ricerca che coinvolge bioesemplari identificabili e informazioni private identificabili in modi sconosciuti. Inoltre, questi commenti sostengono che il quinto criterio potrebbe portare a conseguenze negative non intenzionali, come gli investigatori che sono riluttanti a conservare gli identificatori necessari ai fini del controllo di qualità e per la verifica dei dati che potrebbero essere richiesti per le presentazioni, le domande e le approvazioni della FDA. I commenti esprimono anche preoccupazione per il fatto che gli IRB possano essere riluttanti a concedere deroghe per la ricerca con campioni e dati biologici identificabili. Ulteriori commenti sostengono che il quinto criterio non è necessario perché non fornisce ulteriori protezioni del soggetto umano oltre a quelle fornite dagli altri criteri proposti nel § 50.22, o perché alcuni tipi di ricerca (cioè sui bioesemplari) non rientrano nell'ambito delle indagini cliniche regolamentate dalla FDA perché la ricerca non include un "soggetto umano". Infine, un commento afferma che il consenso informato non dovrebbe mai essere rinunciato per la ricerca che coinvolge informazioni private identificabili o bioesemplari.

(Risposta 16) La FDA rifiuta di aggiungere una definizione di "identificabile" in questa regola. Come notato nella nostra risposta al commento 15, includiamo definizioni di "informazioni private identificabili" e "bioesemplari identificabili" come parte della nostra regola proposta per modificare la parte 50, Protezione dei soggetti umani, e la parte 56, Commissioni di revisione istituzionale. In tale regola, le definizioni proposte di "informazioni private identificabili" e "bioesemplari identificabili" si armonizzano con le definizioni della regola comune rivista di questi termini ([45 CFR 46.102\(e\)\(5\)](#) e [\(6\)](#)).

Per quanto riguarda le definizioni riviste della regola comune per "informazioni private identificabili" e "bioesemplare identificabile", riconosciamo che il significato di questi termini deve essere

periodicamente riesaminato ai sensi del [45 CFR 46.102\(e\)\(7\)](#) e che potrebbero essere interpretati in modo diverso dai dipartimenti e dalle agenzie della regola comune in futuro. Tuttavia, riteniamo che le preoccupazioni dei commentatori riguardo al potenziale impatto sulla ricerca regolamentata dalla FDA di tali riesami periodici possano essere affrontate attraverso il coinvolgimento della FDA nel processo di consultazione descritto nella regola comune rivista, come discusso nella risposta al commento 15. Inoltre, questi commenti non ci forniscono una base per concludere che l'adozione del quinto criterio avrà conseguenze negative non intenzionali per la conservazione degli identificatori da parte dell'investigatore. Ci aspettiamo pienamente che gli investigatori clinici conservino gli identificatori per informazioni private e campioni biologici quando è necessario farlo ai fini del controllo della qualità. La mancata conservazione degli identificatori potrebbe compromettere l'integrità dei risultati di un'indagine. Non crediamo che i ricercatori clinici rischieranno di compromettere un'indagine per evitare di innescare il quinto criterio in qualsiasi ricerca che coinvolga informazioni private o campioni biologici. Né siamo a conoscenza di prove che gli IRB saranno riluttanti a rinunciare o modificare il consenso informato per le indagini cliniche che coinvolgono informazioni private o bioesemplari in un formato identificabile quando i criteri di rinuncia sono soddisfatti, o che gli IRB sono più riluttanti a rinunciare al consenso informato per la ricerca che coinvolge informazioni private identificabili o bioesemplari poiché il quinto criterio è stato adottato nella regola comune rivista. La FDA si aspetta che gli IRB valutino attentamente ogni richiesta e concedano una rinuncia o un'alterazione del consenso informato solo quando adeguatamente giustificato.

Non siamo d'accordo con l'argomentazione secondo cui il quinto criterio non è necessario perché non fornisce ulteriori protezioni del soggetto umano al di là di quello che forniscono gli altri criteri. Il quinto criterio rispetta gli interessi dei soggetti nel proteggere la riservatezza delle loro informazioni e dei loro campioni biologici incarnando il principio secondo cui le informazioni private non identificabili e i campioni biologici non

identificabili dovrebbero essere utilizzati quando possibile nelle indagini cliniche per le quali non si ottiene il consenso informato.[<sup>14</sup>] Sebbene alcuni IRB possano considerare questi interessi sulla privacy come parte dell'analisi di altri criteri nel § 50.22, il quinto criterio richiede che tutti gli IRB considerino questi interessi quando determinano se concedere una rinuncia o un'alterazione del consenso informato ai sensi del § 50.22 per un'indagine clinica che coinvolga identificabile informazioni private o campioni biologici identificabili.

In risposta al commento che suggerisce che il quinto criterio non è necessario perché la "ricerca sui bioesemplari" non coinvolge un soggetto umano e quindi non soddisfa la definizione di "indagine clinica", non siamo d'accordo. Il commento indica la definizione della FDA di "soggetto umano" nel § 50.3(g) ("*Soggetto umano* indica un individuo che è o diventa un partecipante alla ricerca, sia come destinatario dell'articolo di prova che come controllo. Un soggetto può essere un essere umano sano o un paziente."). Notiamo che le normative IDE esistenti della FDA (§ 812.3(p)) si riferiscono specificamente agli esemplari nella definizione di "soggetto" (cioè, "*Soggetto* significa un essere umano che partecipa a un'indagine, come individuo su cui o sul cui campione viene utilizzato un dispositivo sperimentale o come controllo."). I regolamenti IDE della FDA fanno riferimento incrociato alla parte 50 per quanto riguarda i requisiti per ottenere il consenso informato (vedi, *ad esempio*, §§ 812.2(b)(1)(iii) e 812.100), e la posizione di lunga data dell'Agenzia è che le indagini sui dispositivi regolamentate dalla FDA utilizzando bioesemplari sono soggette ai requisiti di consenso informato ai sensi della parte 50 (Refs. 12 e 13). Inoltre, come sottolinea successivamente il commento stesso, l'inclusione di questo criterio può essere utile alla ricerca sui bioesemplari fornendo chiarezza su questo problema.

Inoltre, non siamo d'accordo sul fatto che il consenso informato non debba mai essere rinunciato per le indagini cliniche che coinvolgono informazioni private o bioesemplari in un formato identificabile. Tale

ricerca svolge un ruolo importante nella scoperta e nello sviluppo di prodotti medici innovativi e potrebbe non essere praticabile eseguire la ricerca se i ricercatori sono tenuti a ottenere il consenso informato degli individui associati alle informazioni private o ai bioesemplari. Senza la possibilità di una rinuncia al consenso informato, il progresso scientifico in molte aree terapeutiche potrebbe essere rallentato. Riteniamo che i criteri per ottenere una rinuncia o un'alterazione del consenso informato nel § 50.22 (incluso, ad esempio, che "la rinuncia o l'alterazione non influirà negativamente sui diritti e sul benessere dei soggetti"), in combinazione con il requisito di cui al § 56.111(a)(7) che richiede agli IRB, al fine di approvare la ricerca, di determinare che "ove appropriato, ci sono disposizioni adeguate per proteggere la privacy dei soggetti e mantenere la riservatezza dei dati", proteggono adeguatamente la privacy degli individui senza inibire indebitamente la ricerca che potrebbe avvantaggiare la salute pubblica.

## **E. Commenti sulla ricerca secondaria che coinvolge campioni biologici rimanenti**

Alcuni commenti pubblici riguardano l'applicabilità del § 50.22 alla ricerca secondaria che coinvolge campioni biologici umani precedentemente raccolti.

(Commento 17) Un commento sottolinea che la FDA ha una politica esistente, la "Guidance on Informed Consent for Invitro Diagnostic Device Studies Using Leftover Human Specimens that are Individually Identifier" (Leftover Specimen Guidance; Ref. 12), che affronta l'uso, senza consenso informato, di campioni umani rimanenti non identificabili in alcune indagini sui dispositivi diagnostici in vitro (IVD). Questo commento raccomanda di incorporare elementi chiave della sezione IV della Leftover Specimen Guidance nel § 50.22(a) per chiarire quando gli IRB possono rinunciare al consenso informato per le indagini sui dispositivi IVD che utilizzano campioni umani avanzati non identificabili. Il commento propone

specificamente di aggiungere un nuovo paragrafo al § 50.22(a) che identificherebbe le indagini sui dispositivi IVD che soddisfano questi elementi chiave come esempi di indagini cliniche che comportano non più di un rischio minimo per i soggetti.

(Risposta 17) Rifiutiamo il suggerimento del commentatore di aggiungere un nuovo paragrafo al § 50.22(a) che includerebbe elementi chiave della sezione IV della Guida agli esemplari rimanenti come esempi di indagini cliniche che comportano non più di un rischio minimo per i soggetti perché tale cambiamento creerebbe differenze inutili tra la disposizione di rinuncia generale della regola comune rivista (cioè [45 CFR 46.116\(f\)](#)) e il § 50.22. Tali differenze potrebbero causare confusione per gli IRB che rivedono e approvano la ricerca clinica in base a entrambe le serie di regolamenti.

Riteniamo che la maggior parte delle indagini sui dispositivi IVD che rientrano nell'ambito di applicazione della politica descritta nella sezione IV della Leftover Specimen Guidance soddisferà i criteri di cui al § 50.22. Tuttavia, nella misura in cui ci sono indagini sui dispositivi IVD che rientrano nell'ambito della Guida ai campioni rimanenti ma non soddisfano i criteri di rinuncia nel § 50.22, la FDA sta mantenendo la Guida ai campioni rimasti in questo momento per aiutare a evitare potenziali interruzioni delle indagini sui dispositivi IVD poiché gli IRB acquisiscono esperienza nell'attuazione della nuova disposizione di rinuncia nel § 50.22 per le indagini cliniche regolamentate dalla FDA.

(Commento 18) Due commenti sostengono la proposta, osservando che faciliterebbe la ricerca sui bioesemplari residui (*ad esempio*, bioesemplari patologici archiviati) che è fondamentale per lo sviluppo di nuovi biomarcatori da utilizzare nella diagnosi e nella misurazione del progresso della malattia in un paziente. Questi commenti osservano che cercare retrospettivamente il consenso informato dai pazienti da cui sono stati ottenuti i bioesemplari e i relativi dati clinici durante il corso delle cure di

routine o per altri scopi di ricerca può essere molto difficile o addirittura impossibile perché, ad esempio, i pazienti non possono essere localizzati. Entrambi i commenti notano che la FDA ha riconosciuto le sfide che l'ottenimento del consenso informato può porre per la ricerca di campioni biologici secondari nella Guida ai campioni rimanenti, che indica che la FDA intende esercitare la discrezione dell'applicazione per quanto riguarda l'uso, senza consenso informato, di campioni biologici avanzati negli studi sui dispositivi IVD in determinate circostanze. Tuttavia, i commenti affermano che la guida non va abbastanza lontano perché è solo una guida e non si applica all'uso di ricerca secondaria a rischio minimo di campioni biologici identificabili individualmente.

(Risposta 18) La FDA concorda sul fatto che le indagini cliniche che comportano l'uso, senza consenso informato, di campioni biologici raccolti in precedenza e dati clinici correlati possono svolgere un ruolo importante nello sviluppo di nuovi prodotti medici, a condizione che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti da cui sono stati ottenuti i dati e/o i bioesemplari siano adeguatamente protetti. Ad esempio, i campioni biologici avanzati sono spesso utilizzati in studi di fattibilità e studi per caratterizzare le prestazioni dei nuovi dispositivi IVD. Inoltre, i campioni biologici avanzati possono essere una fonte di campioni unici e forse rari in quantità sufficiente a consentire il rapido completamento delle indagini sui dispositivi IVD che sarebbero molto difficili da condurre in un lasso di tempo ragionevole senza questi campioni. Questa regola riguarda l'uso di ricerca secondaria a rischio minimo di campioni biologici che sono identificabili individualmente consentendo agli IRB di rinunciare o modificare il consenso informato per un'indagine clinica che coinvolge l'uso di tali campioni se trovano e documentano che i criteri di rinuncia di cui al § 50.22 sono stati soddisfatti.

## **F. Commenti su esempi di indagini cliniche che soddisferebbero i criteri di rinuncia**

Nella regola proposta, la FDA ha sollecitato ulteriori contributi pubblici sui tipi di indagini cliniche regolamentate dalla FDA per le quali gli sponsor avrebbero anticipato di richiedere una rinuncia o un'alterazione del consenso informato da parte dell'IRB. Diversi intervistati forniscono esempi dei tipi di studi per i quali gli sponsor anticiperebbero di richiedere una rinuncia o una modifica del consenso informato.

(Commento 19) Diversi commenti forniscono l'esempio di ricerca secondaria sui campioni biologici, *ad esempio* studi *che* utilizzano campioni biologici umani identificabili e/o non identificabili rimasti, come il tipo di indagini cliniche a rischio minimo per le quali gli sponsor anticiperebbero di richiedere una rinuncia o una modifica del consenso informato da parte dell'IRB.

Un commento fornisce l'esempio ipotetico di un ricercatore che vuole utilizzare bioesemplari di cancro alla prostata archiviati e dati clinici per uno studio di un nuovo marcatore molecolare di risposta al trattamento per il quale lo sperimentatore prevede di presentare una domanda alla FDA. Il commento include l'avvertenza che lo sperimentatore potrebbe utilizzare i bioesemplari archiviati con 10 anni di dati clinici ma per la capacità di ottenere il consenso informato dei pazienti. Il commento conclude che, mentre questo tipo di ricerca offrirebbe un enorme potenziale per far progredire l'assistenza medica, non sarebbe possibile secondo le normative FDA esistenti. Il commento cita questo studio come esempio del tipo di studio che sarebbe appropriato per una rinuncia al consenso informato ai sensi della regola proposta.

Diversi commenti suggeriscono che gli studi tra cui RWD esemplificherebbero il tipo di studi che beneficerebbero dei regolamenti proposti. Un commento descrive diversi esempi di ricerca sul rischio minimo tra cui RWD, come: (1) studi sul rischio minimo che coinvolgono campioni biologici precedentemente raccolti e/o dati da studi precedenti, con la salvaguardia che i dati personali dei soggetti devono rimanere

protetti dalla divulgazione pubblica; uso retrostivo o prospettico di dati dei soggetti de-identificati raccolti nei registri (*ad esempio*, studi nidificati che integrano i dati del registro); (2) uso di cartelle cliniche elettroniche de-identificate, affermazioni o dati del fornitore nelle analisi di RWD; e (3) studi che utilizzano bioesemplari de-identificati residui raccolti durante la pratica clinica di routine. Questo commento suggerisce anche che la FDA dichiari che il consenso può essere revocato o modificato negli studi post-approvazione (compresi i registri) in cui l'unica attività di ricerca è la raccolta di dati standard di cura anonimi dalle cartelle cliniche dei soggetti.

Un commento fornisce un esempio di "ricerca di emergenza a rischio minimo" che non offre la prospettiva di un beneficio diretto per i soggetti come tipo di studio in cui si prevederebbe la richiesta di una rinuncia o di un'alterazione del consenso informato. Il commento suggerisce che gli sponsor potrebbero voler studiare i prodotti approvati dalla FDA in cui l'uso del prodotto non è altro che un rischio minimo. Come esempio, questo commento cita un'indagine clinica per una nuova indicazione per un dispositivo diagnostico approvato che utilizza l'ecografia per la diagnosi di trombosi venosa degli arti inferiori in fase di studio per il rilevamento di trombosi cerebrali in un ambiente acuto e pre-ospedaliero, *cioè* immediatamente dopo la lesione cranica. Il commento suggerisce che un dispositivo a ultrasuoni approvato potrebbe essere distribuito sul campo (a condizione che il suo uso non ritardi il trasporto o influisca negativamente sulle cure di emergenza) e che i dati del dispositivo a ultrasuoni non sarebbero utilizzati per guidare la gestione clinica degli individui feriti, che sarebbero sottoposti a test diagnostici definitivi e comprovati per i coaguli di sangue cerebrale dopo l'arrivo in ospedale. Il commento conclude che i risultati del dispositivo ad ultrasuoni potrebbero essere confrontati con la scansione definitiva in un secondo momento per determinare la sua efficacia nella diagnosi delle trombosi cerebrali.

Infine, diversi commenti richiedono che la FDA fornisca esempi specifici

dei tipi di indagini cliniche destinate ad essere coperte dalla regola, mentre un commento sostiene che i casi in cui il consenso informato è difficile o impossibile da ottenere nelle indagini cliniche a rischio minimo sarebbero rari e che molti esempi comuni utilizzati per illustrare la ricerca a rischio minimo è improbabile che si qualificano come indagini cliniche.

(Risposta 19) La FDA apprezza gli sforzi di quei commentatori che rispondono alla nostra richiesta di esempi di indagini cliniche regolamentate dalla FDA per le quali gli sponsor anticiperebbero di richiedere una rinuncia o un'alterazione del consenso informato da parte dell'IRB. Nella misura in cui gli studi descritti nei commenti sarebbero considerati indagini cliniche regolamentate dalla FDA, siamo d'accordo che alcuni degli esempi sembrano essere del tipo per il quale ci aspetteremmo che gli sponsor potrebbero richiedere una rinuncia o una modifica del consenso informato (*ad esempio*, ricerche che coinvolgono dati e bioesemplari precedentemente raccolti, alcuni studi che coinvolgono prodotti approvati o approvati dalla FDA). Tuttavia, ci rifiutiamo di affermare che alcuni tipi di indagini cliniche soddisferanno necessariamente i criteri di cui al § 50.22 per una rinuncia o una modifica del consenso informato. È responsabilità dell'IRB che esamina determinare, caso per caso considerando i fattori unici associati all'indagine clinica per la quale viene richiesta una rinuncia o un'alterazione del consenso informato, se sono soddisfatti i criteri di cui al § 50.22. Come notato in precedenza, la FDA prevede di emettere una guida con ulteriori informazioni sui tipi di indagini cliniche regolamentate dalla FDA che possono qualificarsi per una rinuncia o un'alterazione del consenso informato ai sensi del § 50.22.

(Commento 20) Diversi commenti generalmente supportano la regola proposta, ma chiedono alla FDA di porre ulteriori restrizioni o limitare i tipi di studi ammissibili a tale deroga o alterazione. Alcuni commenti suggeriscono che l'Agenzia pone limitazioni alle deroghe o alle alterazioni del consenso informato, come limitare la durata della ricerca a 1 anno o

meno o limitare il numero di occorrenze in cui una rinuncia al consenso può essere utilizzata per qualsiasi individuo a uno. Alcuni di questi commenti raccomandano anche di escludere deroghe o alterazioni del consenso per una varietà di attività di ricerca, tra cui la ricerca che coinvolge interventi o procedure invasive, modifiche del comportamento, l'introduzione di energia nel corpo umano e la raccolta di dati dal corpo o dal comportamento di un individuo in uno spazio privato. Due commenti suggeriscono che un avviso sia pubblicato nel **registro federale** che identifichi le condizioni in base alle quali sarebbe stata applicata la rinuncia o l'alterazione, nonché ulteriori informazioni sulla ricerca come la durata prevista e il numero di soggetti umani nello studio, una giustificazione del motivo per cui la rinuncia è appropriata per la ricerca, una descrizione di come i criteri nel § 50.22 proposto sono stati soddisfatti e come la decisione è coerente con i principi del rapporto Belmont. Un altro commento chiede che la FDA limiti la ricerca sul rischio minimo che potrebbe essere considerata per una rinuncia o un'alterazione del consenso informato solo agli studi osservazionali. Questo commento richiede anche che, al fine di proteggere gli interessi dei partecipanti, la FDA richieda che venga fornito un avviso ai partecipanti allo studio, su base individuale o pubblicamente dove viene condotta la ricerca, delineando il periodo in cui è stato condotto lo studio, lo scopo dello studio e i potenziali benefici dello studio.

Altri commenti si oppongono al consentire una rinuncia al consenso informato per alcuni tipi di ricerca, come gli studi che coinvolgono RWD e quelli condotti nell'apprendimento dei sistemi sanitari, l'uso di campioni senza consenso o studi in determinate popolazioni di ricerca, come bambini o adulti di capacità ridotta.

Un commento finale afferma che le deroghe o le alterazioni del consenso informato non dovrebbero mai essere consentite per gli interventi su soggetti umani.

(Risposta 20) La FDA non è d'accordo con i commenti che suggeriscono di limitare la durata o il numero di studi che potrebbero essere ammissibili per una deroga o alterazione del consenso ai sensi del § 50.22. Allo stesso modo, rifiutiamo di includere ulteriori restrizioni nel § 50.22 rispetto a una rinuncia o alterazione del consenso informato per specifiche categorie di ricerca (*ad esempio*, ricerca che coinvolge modifiche comportamentali o ricerca che coinvolge RWD). Non crediamo che imporre tali limitazioni o restrizioni fornirebbe ulteriori protezioni per i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani oltre a quelli forniti dai criteri elencati in questa regola e riteniamo che queste restrizioni possano servire a soffocare l'innovazione e i progressi nella ricerca.

Inoltre, non siamo d'accordo con i commenti che affermano che dovrebbe essere richiesto un avviso individuale o pubblico per ogni indagine clinica a rischio minimo condotta con una rinuncia al consenso informato. Mentre i regolamenti della FDA prevedono la consultazione della comunità e la divulgazione pubblica nel contesto dell'eccezione ai requisiti di consenso informato per la ricerca di emergenza (vedi § 50.24), la FDA non ritiene che la ricerca a rischio minimo che viene esaminata da un IRB e trovata soddisfare i criteri di cui al § 50.22 richieda queste protezioni aggiuntive. Tuttavia, ai sensi del § 50.22(e), gli IRB possono scoprire che ulteriori informazioni pertinenti devono essere fornite ai soggetti o ai loro LAR dopo la partecipazione all'indagine clinica per qualificarsi per una rinuncia o un'alterazione del consenso informato ai sensi del § 50.22.

Per quanto riguarda l'esclusione di bambini e adulti con capacità ridotta dai tipi di studi che possono essere condotti ai sensi del § 50.22, riteniamo che sia appropriato che gli studi con soggetti bambini si qualificano per una deroga o un'alterazione ai sensi del § 50.22 quando l'IRB trova e documenta che i criteri di cui al § 50.22 sono soddisfatti. Oltre ai requisiti del § 50.22, altri requisiti dei regolamenti della FDA hanno lo scopo di garantire che i diritti e il benessere dei soggetti minori siano adeguatamente protetti. Ad esempio, per approvare un'indagine clinica

che coinvolga i bambini come soggetti, l'IRB deve determinare che l'indagine clinica soddisfi i requisiti della parte 50, sottoparte D, Salvaguardie aggiuntive per i bambini nelle indagini cliniche (vedi [21 CFR 50.50](#) e [56.109\(h\)](#)). Allo stesso modo, i regolamenti della FDA al § 56.111(b) richiedono che siano incluse ulteriori garanzie negli studi per proteggere i diritti e il benessere dei soggetti che potrebbero essere vulnerabili alla coercizione o all'influenza indebita. Inoltre, il § 56.111(a)(3) richiede agli IRB di effettuare una valutazione che la selezione dei soggetti per qualsiasi indagine clinica è equa, incluso il fatto che l'IRB "dovrebbe essere particolarmente consapevole dei problemi speciali della ricerca che coinvolgono le popolazioni vulnerabili".

La FDA ritiene che gli IRB possano determinare in modo appropriato se i criteri di cui al § 50.22 sono soddisfatti per la ricerca che coinvolge popolazioni vulnerabili, compresi i bambini e gli adulti con capacità ridotta. La FDA incoraggia gli IRB a considerare attentamente i rischi previsti dell'indagine in quanto potrebbero influenzare specificamente le popolazioni vulnerabili incluse nella ricerca proposta quando fanno risultati riguardanti il criterio del "rischio minimo" nel § 50.22(a).

Infine, non siamo d'accordo sul fatto che una rinuncia o un'alterazione del consenso informato non dovrebbe mai essere consentita per gli interventi su soggetti umani come parte di un'indagine clinica a rischio minimo. Notiamo che la definizione di rischio minimo inclusa nei regolamenti della FDA al § 50.3(k) è identica alla definizione di rischio minimo che si trova nella regola comune rivista al [46 CFR 46.102\(j\)](#). L'attuale definizione di rischio minimo sia nei regolamenti della FDA che nella regola comune rivista afferma che il rischio minimo significa che "la probabilità e l'entità del danno o del disagio previsti nella ricerca non sono maggiori di per sé di quelle che si incontrano normalmente nella vita quotidiana o *durante l'esecuzione di esami o test fisici o psicologici di routine*" (enfasi aggiunta, § 50.3(k) e [45 CFR 46.102\(j\)](#)). Secondo sia i regolamenti della FDA che la regola comune rivista, gli studi sul rischio minimo che possono essere

esaminati da un IRB attraverso una procedura di revisione accelerata possono includere studi che richiedono la raccolta di campioni di sangue con un bastone per dito, un tallone, un bastoncino per l'orecchio o una puntura venosa in determinate condizioni.<sup>15]</sup> Pertanto, sia la regola comune rivista che i regolamenti della FDA consentono alcuni interventi sul corpo umano come parte della ricerca sul rischio minimo; nulla in questa regola cambia il paradigma attuale. Nei casi in cui la ricerca sul rischio minimo comporta interventi sul corpo umano, pensiamo che questa regola raggiunga un equilibrio adeguato tra il rispetto per le persone e la facilitazione della ricerca.

## **G. Commenti sulle richieste di orientamento**

Diversi commenti richiedono specificamente che la FDA emetta una guida su argomenti relativi alla regola proposta.

(Commento 21) Alcuni commenti richiedono chiarimenti e indicazioni per garantire che gli IRB applichino i criteri di cui al § 50.22 in modo appropriato e coerente. Come notato sopra, diversi commentatori richiedono ulteriori indicazioni per chiarire i termini "rischio minimo" e "praticabilità". Altri chiedono specificamente una guida sull'applicabilità di una deroga per gli studi che confrontano l'efficacia dei prodotti approvati dalla FDA per aiutare gli IRB a comprendere e applicare i criteri in modo coerente.

Un commento richiede che una guida dettagliata sui tipi di indagini cliniche che si qualificherebbero e non si qualificherebbero per la rinuncia al consenso informato siano emesse contemporaneamente alla regola finale. Questo commento esprime la preoccupazione che gli investigatori clinici cercheranno in modo inappropriato, e gli IRB concederanno in modo inappropriato, deroghe al consenso informato per le indagini cliniche che comportano un rischio maggiore che minimo per i soggetti dopo che la FDA ha finalizzato la regola proposta. Il commento cita studi che, secondo

il commento, sono stati inappropriatamente caratterizzati come rischio minimo dai ricercatori e afferma che i ricercatori hanno spesso travisamente caratterizzato la natura dei loro studi che coinvolgono soggetti umani e hanno ridotto al minimo i rischi delle procedure coinvolte nella ricerca nel tentativo di evitare i requisiti per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti umani.

Un commento richiede una guida sulla relazione e l'interazione tra il nuovo criterio di rinuncia (*cioè* il quinto criterio) e il criterio del rischio minimo e su quale tipo di informazioni gli IRB dovrebbero cercare di determinare che la ricerca, se effettuata con informazioni private identificabili o bioesemplari, si qualifica come rischio minimo.

(Risposta 21) In tutto questo documento forniamo chiarimenti su termini e frasi specifici utilizzati in questa regola. Come discusso nella sezione V.C, molti dei termini utilizzati nel § 50.22 hanno definizioni di lunga data sia nella regola comune che nei regolamenti della FDA (*ad esempio*, "rischio minimo"). Pertanto, la FDA non sta apportando ulteriori modifiche a questi termini e definizioni nella regola finale. Abbiamo in programma di pubblicare una guida per assistere gli IRB nell'applicazione dei criteri per la rinuncia o la modifica dei requisiti di consenso informato nel § 50.22 alle indagini cliniche regolamentate dalla FDA. In tale guida, intendiamo fornire ulteriori informazioni sui tipi di indagini cliniche a rischio minimo regolamentate dalla FDA che prevediamo soddisfino i criteri per una rinuncia o una modifica del consenso informato ai sensi del § 50.22.

La FDA ritiene che la struttura del § 50.22, che richiede agli IRB di trovare e documentare che i criteri applicabili sono soddisfatti, fornisca garanzie adeguate per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti umani. Notiamo che il § 50.22 richiede che l'IRB responsabile della revisione, dell'approvazione e della revisione continua di un'indagine clinica a rischio minimo trova e documenta che i criteri applicabili sono soddisfatti, non il ricercatore o lo sponsor dell'indagine clinica. La FDA

ritiene che gli IRB comprendano i loro obblighi di rivedere la ricerca per garantire la protezione dei diritti e del benessere dei soggetti umani e siano in grado di applicare in modo appropriato questi criteri alle indagini cliniche a rischio minimo.

(Commento 22) Un commento richiede che la FDA fornisca un chiarimento o un testo consultivo per sponsor, investigatori e IRB per considerare attentamente gli elementi di dati specifici da raccogliere come parte della ricerca per determinare l'applicabilità dei requisiti della regola sulla privacy HIPAA.<sup>[ 16]</sup> Questo commento suggerisce che, sebbene la raccolta retrospettiva di dati anonimi o ricerche su campioni bioanonimizzati ottenuti in uno studio di ricerca precedente in genere non richieda il consenso ai sensi della regola sulla privacy HIPAA, molti studi di follow-up clinico a basso rischio, retrospettivi, post-marketing possono richiedere la raccolta di PHI e, pertanto, potrebbero ancora richiedere l'autorizzazione del soggetto ai sensi della regola sulla privacy HIPAA. Questo commento raccomanda che FDA e HHS lavorino insieme per determinare il potenziale impatto dei requisiti di consenso multiplo nella regola comune, parte 50, e nella regola sulla privacy HIPAA sulla raccolta e l'uso di RWD e prendere in considerazione lo sviluppo di linee guida su quando si applicano i requisiti di privacy.

(Risposta 22) La FDA concorda sul fatto che la protezione della privacy dei soggetti umani quando partecipano alle indagini cliniche è importante, anche quando l'indagine utilizza i dati raccolti come parte delle cure cliniche. Notiamo che i criteri per l'approvazione della ricerca da parte dell'IRB nei nostri attuali regolamenti al § 56.111(a)(7) richiedono che, per approvare la ricerca, gli IRB stabiliscano che "se appropriato, ci sono disposizioni adeguate per proteggere la privacy dei soggetti e per mantenere la riservatezza dei dati". Questa disposizione richiede agli IRB di rivedere le indagini cliniche per garantire che siano in atto adeguate garanzie sulla privacy per proteggere i soggetti umani coinvolti nelle indagini cliniche regolamentate dalla FDA.

L'applicabilità della regola sulla privacy HIPAA alle indagini cliniche coperte dal § 50.22 è al di fuori dell'ambito di questa regolamentazione. Tuttavia, notiamo che gli standard stabiliti sia nella regola sulla privacy HIPAA che nella regola comune coesistono da molti anni. Di conseguenza, la FDA ritiene che gli IRB abbiano esperienza nel considerare entrambe le regole quando rivedono la ricerca sul rischio minimo. Armonizzando i criteri di rinuncia stabiliti nel § 50.22 con quelli stabiliti nella disposizione generale di rinuncia della regola comune rivista, stiamo promuovendo la coerenza nell'applicazione di tali requisiti tra le agenzie della regola comune e riducendo al minimo l'onere per gli IRB incaricati di applicare i criteri descritti in questa regola alla ricerca regolamentata dalla FDA.

## **H. Commenti sull'elenco di revisione accelerata e sulla revisione continua dell'IRB**

(Commento 23) Alcuni commenti mettono in discussione l'interpretazione del "rischio minimo" nella regola proposta in relazione all'elenco delle categorie di ricerca che possono essere riviste dall'IRB attraverso una procedura di revisione accelerata ("elenco di revisione accelerato", Rif. 14). Un commento non è d'accordo con le categorie di ricerca incluse nella lista di revisione accelerata. Un altro commento osserva che, mentre le categorie dell'elenco di revisione accelerata potrebbero fornire alcuni parametri di riferimento per i tipi di ricerca che sono a rischio minimo, queste applicazioni sono limitate e potrebbero esserci ricerche che si qualificano come "rischio minimo", che non si qualificherebbero per la procedura di revisione accelerata.

Allo stesso modo, alcuni commenti esprimono preoccupazione per il fatto che la regola proposta non abbia affrontato il modo in cui la FDA intende armonizzarsi con la regola comune rivista per quanto riguarda le procedure di revisione accelerata e la revisione continua dell'IRB. Alcuni commenti citano le raccomandazioni di SACHRP sull'elenco di revisione accelerata (Rif. 15) e notano la preoccupazione per l'adozione da parte di

FDA e HHS. Questi commenti affermano che se la FDA e l'HHS adottano le raccomandazioni SACHRP e la FDA si armonizza con le modifiche apportate alla regola comune rivista per quanto riguarda la revisione accelerata (*ad esempio*, consentendo una revisione accelerata delle attività di ricerca che appaiono nell'elenco di revisione accelerata, a meno che il revisore IRB non determini che gli studi comportano un rischio più che minimo) indebolirebbe le protezioni dei soggetti umani. Altri commenti affermano che le protezioni dei soggetti umani sarebbero indebolite se la FDA adottasse il requisito della regola comune rivista che elimina la revisione continua dell'IRB per gli studi che possono essere esaminati nell'ambito di una procedura di revisione accelerata. Questi commenti sollecitano che gli studi di rischio minimo per i quali un IRB rinuncia al consenso informato rimangano soggetti a una revisione continua dell'IRB.

(Risposta 23) La FDA è d'accordo con i commenti nella misura in cui sottolineano l'importanza di garantire che le deroghe o le modifiche del consenso informato ai sensi di questa regola siano concesse solo per la ricerca che non presenta un rischio minimo per i soggetti. Tuttavia, non siamo d'accordo sul fatto che sia necessario affrontare il modo in cui la FDA intende armonizzarsi con i requisiti di revisione accelerata e continua della regola comune rivista come parte di questa regolamentazione, che finalizza la nostra proposta di consentire a un IRB di approvare una procedura di consenso informato che rinuncia o altera determinati elementi del consenso informato, o di rinunciare all'obbligo di ottenere il consenso informato, per determinate indagini sul rischio minimo. La FDA ha emesso una regola proposta separata per modificare i suoi regolamenti nelle parti 50 e 56, anche per quanto riguarda la revisione accelerata e continua ([87 FR 58733](#)), e prenderà in considerazione tutti i commenti tempestivi ricevuti come parte di tale regolamentazione, compresi quelli relativi alla revisione accelerata e/o alla revisione continua. Affrontiamo di seguito le preoccupazioni più specifiche sollevate dai commenti in relazione alla revisione accelerata o continua.

Alcuni dei commenti sembrano preoccupati che qualsiasi modifica ai requisiti di revisione accelerata della FDA destinata ad armonizzarsi con la regola comune rivista potrebbe essere percepita dalla comunità di ricerca come un ampliamento di ciò che si qualifica come rischio minimo o scoraggia le determinazioni che uno studio presenta un rischio più che minimo. Come prima questione, la regola comune rivista non ha modificato l'attuale definizione di "rischio minimo" che si trova nei regolamenti HHS (45 [CFR 46.102\(j\)](#)), quindi i regolamenti FDA (§ 50.3(k)) rimangono coerenti con la definizione di "rischio minimo" fornita nella regola comune rivista. Inoltre, ai sensi dei regolamenti della FDA al § 56.110(b)(1), affinché la ricerca si qualifichi per una revisione accelerata, un IRB deve determinare che la ricerca proposta non comporta più di un rischio minimo per i soggetti umani. In altre parole, secondo le attuali normative della FDA, le categorie di attività che appaiono nell'elenco di revisione accelerata non si presume siano un rischio minimo. La regola proposta dalla FDA per modificare le parti 50 e 56 ([87 FR 58733](#)) non propone di cambiarlo. Inoltre, la regola comune rivista non ha modificato l'elenco di revisione accelerata del 1998 ([63 FR 60364](#)), quindi HHS e FDA ([63 FR 60353](#)) mantengono elenchi identici di categorie di attività di ricerca che possono essere esaminati da un IRB attraverso la procedura di revisione accelerata. Come descritto nella regola comune rivista, un IRB può utilizzare la procedura di revisione accelerata per rivedere gli studi che coinvolgono attività che appaiono nell'elenco di revisione accelerata, a meno che il revisore dell'IRB non determini che gli studi comportano un rischio più che minimo (vedi [45 CFR 46.110\(b\)\(1\)\(i\)](#)). Tuttavia, l'OHRP ha chiarito che, fino a quando non viene finalizzato un nuovo elenco di revisione accelerata, l'intero elenco di revisione accelerata HHS del 1998, compresa la sezione "Applicabilità", rimane ineffecto per gli studi soggetti alla regola comune rivista (Rif. 16). Secondo l'attuale formulazione della sezione "Applicabilità", per essere ammissibile a una revisione accelerata, la ricerca non deve presentare più di un rischio minimo per i soggetti. Pertanto, affinché la ricerca si qualifichi per una revisione accelerata ai

sensi della regola comune rivista, un IRB deve ancora determinare che le circostanze specifiche della ricerca proposta non comportano più di un rischio minimo per i soggetti umani. Ai sensi del § 50.22, come finalizzato in questa regola, un IRB deve trovare e documentare che l'indagine clinica non comporta più di un rischio minimo per i soggetti, indipendentemente dal fatto che lo studio rientri in una categoria dell'elenco di revisione accelerata, per rinunciare o modificare il consenso informato.

Come notato nei commenti, la disposizione rivista della regola comune al [45 CFR 46.109\(f\)\(1\)\(i\)](#) elimina l'obbligo per un IRB di condurre una revisione continua della ricerca che è ammissibile per la revisione accelerata in conformità con [45 CFR 46.110](#), a meno che l'IRB non determini diversamente. I requisiti di revisione continua dell'IRB della FDA non vengono rivisti in questa regola. Come spiegato sopra, la FDA è impegnata in una regolamentazione separata per modificare le parti 50 e 56 per armonizzare con la regola comune rivista in conformità con la sezione 3023 del Cures Act. Come parte di tale sforzo, la FDA ha proposto modifiche per eliminare il requisito per un IRB di condurre una revisione continua della ricerca, a meno che un IRB non determini diversamente, che è progredito al punto che comporta solo l'analisi dei dati, compresa l'analisi di informazioni private identificabili o bioesemplari identificabili e/o l'accesso ai dati clinici di follow-up dalle procedure che i soggetti sarebbero sottoposti come parte dell'assistenza clinica. Tuttavia, la regola proposta dalla FDA di modificare le parti 50 e 56 ([87 FR 58733](#)) non propone di eliminare la revisione continua di tutte le ricerche ammissibili per la revisione accelerata, a meno che l'IRB non determini diversamente, per le ragioni descritte nel preambolo di tale regola proposta. La FDA terrà conto dei commenti che sollecitano che gli studi di rischio minimo per i quali un IRB rinuncia al consenso informato rimangano soggetti alla revisione continua dell'IRB come parte della finalizzazione di eventuali modifiche ai requisiti di revisione continua in quella regolamentazione separata.

Mentre HHS valuta e modifica, a seconda dei casi, la sua attuale lista di revisione accelerata come richiesto ai sensi del [45 CFR 46.110\(a\)](#), la FDA intende partecipare al processo e aggiornerà la nostra lista di revisione accelerata, a seconda dei casi, e valuterà se sono necessarie modifiche correlate ai nostri regolamenti.

## **I. Commenti sui risparmi sui costi della regola proposta**

(Commento 24) Alcuni commenti descrivono il sostegno alla regola perché ridurrà gli oneri amministrativi e si tradurrà in risparmi sui costi. Altre osservazioni esprimono l'opinione che i risparmi sui costi proposti della regola siano bassi e non possono superare l'impatto negativo della rinuncia al consenso informato per alcuni studi sul rischio minimo. Un commento afferma che, sebbene i potenziali benefici non possano essere completamente quantificati, l'analisi dovrebbe concentrarsi su alcuni degli svantaggi di questa regola.

(Risposta 24) Come discusso nella sezione VII, la FDA ritiene che questa regola ridurrà gli oneri amministrativi e che eventuali costi sostenuti siano superati da benefici non quantificabili sotto forma di avanzamenti sanitari derivanti da ricerche eseguite utilizzando una rinuncia o un'alterazione del consenso informato, nonché una riduzione dell'onere per la comunità di ricerca derivante dall'armonizzazione dei regolamenti sul consenso informato della FDA con la disposizione rivista della regola comune per la rinuncia o l'alterazione del consenso informato per determinate ricerche a rischio minimo.

Tuttavia, come parte dello sviluppo di una risposta a questo commento, abbiamo rianalizzato la regola proposta per considerare i potenziali costi aggiuntivi associati alla regolamentazione. Sulla base di tale revisione, abbiamo stabilito che ci sono alcuni costi una tantum associati alla lettura e all'attuazione della regola, che prevediamo essere piccoli perché la regola finale è armonizzata con le disposizioni della regola comune con

cui la comunità di ricerca clinica ha già familiarità. Abbiamo anche stabilito che ci sono alcuni costi annuali associati alla stesura e alla revisione delle richieste di rinuncia o modifica del consenso. In questa regola finale, includiamo un'analisi rivista dei costi e dei risparmi sui costi nell'analisi economica degli impatti (sezione VII). Abbiamo anche stabilito che alcuni di questi costi sono associati a raccolte di informazioni soggette a revisione da parte dell'Office of Management and Budget (OMB) ai sensi del Paperwork Reduction Act del 1995 (PRA). Per ulteriori informazioni, vedere la sezione IX.

## **J. Commenti sulla data di entrata in vigore proposta**

(Commento 25) Abbiamo proposto che qualsiasi regola finale emessa sulla base della regola proposta entrerebbe in vigore 30 giorni dopo la sua data di pubblicazione nel **registro federale**. Un commento richiede chiarimenti sull'applicazione della data di entrata in vigore. In particolare, il commento chiede se la regola si applicherebbe solo alle indagini cliniche che ricevono l'approvazione iniziale dell'IRB a partire dalla data di entrata in vigore, o se si applicherebbe alla revisione dell'IRB in qualsiasi fase dell'indagine clinica (*ad esempio*, l'approvazione iniziale dell'IRB o le modifiche) condotte a partire da tale data.

(Risposta 25) In risposta a questo commento, notiamo che la regola si applicherà alla revisione dell'IRB in qualsiasi fase di un'indagine clinica regolamentata dalla FDA condotta a partire dalla data di entrata in vigore, compresa l'approvazione iniziale dell'IRB o la revisione di eventuali modifiche a un'indagine clinica precedentemente approvata.

## **VI. Data di entrata in vigore**

Questa regola è efficace 30 giorni dopo la data della sua pubblicazione nel **registro federale**.

# VII. Analisi economica degli impatti

## A. Introduzione

Abbiamo esaminato gli impatti della regola finale ai sensi dell'ordine esecutivo 12866, [dell'ordine esecutivo 13563](#), [dell'ordine esecutivo 14094](#), del Regulatory Flexibility Act (5 [U.S.C. 601–612](#)), del Congressional Review Act/Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act (5 [U.S.C. 801](#), [Pub. L. 104–121](#)) e il Unfunded Mandates Reform Act del 1995 ([Pub. L. 104–4](#)).

Gli ordini esecutivi 12866, 13563 e 14094 ci indirizzano a valutare tutti i benefici, i costi e i trasferimenti delle alternative normative disponibili e, quando la regolamentazione è necessaria, a selezionare approcci normativi che massimizzino i benefici netti (compresi potenziali vantaggi economici, ambientali, di salute pubblica e sicurezza e altri vantaggi; impatti distributivi; ed equità). Le regole sono "significative" ai sensi dell'ordine esecutivo 12866 Sezione 3(f)(1) (come modificato dall'[ordine esecutivo 14094](#)) se "hanno un effetto annuale sull'economia di 200 milioni di dollari o più dollari (aggiustato ogni 3 anni dall'amministratore dell'Ufficio dell'informazione e degli affari normativi (OIRA) per le variazioni del prodotto interno lordo); o influenzano negativamente in modo materiale l'economia, un settore dell'economia, la produttività, la concorrenza, l'occupazione, l'ambiente, la salute o la sicurezza pubblica o i governi o le comunità statali, locali, territoriali o tribali". L'OIRA ha stabilito che questa regola finale non è un'azione normativa significativa ai sensi dell'ordine esecutivo 12866 Sezione 3(f)(1).

Una regola è "importante" ai sensi del Congressional Review Act/Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act se ha portato o è probabile che comporti un effetto annuale sull'economia di 100 milioni di dollari o più o soddisfa altri criteri specificati nel Congressional Review Act (5 [U.S.C. 804\(2\)](#)). OIRA ha stabilito che questola regola finale non è una

regola importante ai sensi del Congressional Review Act/Small Business Regulatory Enforcement Fairness Act.

La legge sulla flessibilità normativa ci impone di analizzare le opzioni normative che ridurrebbero al minimo qualsiasi impatto significativo di una regola sulle piccole entità. Poiché è improbabile che la regola finale imponga un onere sostanziale alle piccole entità interessate, certifichiamo che la regola finale non avrà un impatto economico significativo su un numero considerevole di piccole entità.

Il Unfunded Mandates Reform Act del 1995 (sezione 202(a)) ci impone di preparare una dichiarazione scritta, che includa una valutazione degli impatti previsti, prima di emettere "qualsiasi regola che includa qualsiasi mandato federale che possa comportare la spesa da parte dei governi statali, locali e tribali, in aggregato, o dal settore privato, di 100.000.000 di dollari o più (aggiustati annualmente per l'inflazione) in un anno". La soglia attuale dopo l'aggiustamento per l'inflazione è di 177 milioni di dollari, utilizzando il deflatore di prezzo implicito più attuale (2022) per il prodotto interno lordo. Questa regola finale non comporterebbe una spesa in nessun anno che soddisfi o superi tale importo.

## **B. Riepilogo dei costi, dei risparmi sui costi e dei vantaggi**

Ci aspettiamo costi sotto forma di IRB interessati, nonché di investigatori e sponsor di indagini cliniche, leggendo e imparando la regola. Ci aspettiamo anche costi sotto forma di redazione di nuove richieste di rinuncia o alterazione e ulteriori oneri di tenuta dei registri associati alla revisione e alla documentazione delle decisioni dell'IRB sulle richieste di rinuncia o modifica. Il valore attuale netto dei costi stimati della regola è di circa 10,1 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 8,1 milioni di dollari e un limite superiore di circa 14,0 milioni di dollari, scontato al 3% in 10 anni. A un tasso di sconto del 7%, i costi stimati della regola sono di circa 9,1 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 7,5 milioni di dollari

e un limite superiore di circa 12,4 milioni di dollari. I costi annualizzati stimati della regola sono di circa 1,2 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,9 milioni di dollari e un limite superiore di circa 1,6 milioni di dollari, svalutati al 3% in 10 anni. A un tasso di sconto del 7%, i costi annualizzati stimati della regola sono di circa 1,3 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 1,1 milioni di dollari e un limite superiore di circa 1,8 milioni di dollari.

Ci aspettiamo anche che ci saranno risparmi sui costi per gli IRB perché gli oneri di tempo per rivedere le richieste di rinuncia o modifiche sarebbero ridotti dall'armonizzazione dei regolamenti di consenso informato della FDA con la disposizione per la rinuncia o l'alterazione del consenso informato per determinate ricerche sul rischio minimo nella regola comune. Il valore attuale netto stimato dei risparmi sui costi della regola è di circa 1,7 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,9 milioni di dollari e un limite superiore di circa 3,5 milioni di dollari, scontato al 3% in 10 anni. A un tasso di sconto del 7%, il risparmio sui costi stimato della regola è di circa 1,4 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,7 milioni di dollari e un limite superiore di circa 2,8 milioni di dollari. I risparmi sui costi annualizzati stimati della regola sono di circa 0,2 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,1 milioni di dollari e un limite superiore di circa 0,4 milioni di dollari, scontati al 3% in 10 anni. A un tasso di sconto del 7%, i risparmi sui costi annualizzati stimati della regola sono di circa 0,2 milioni di dollari, con un limite inferiore di circa 0,1 milioni di dollari e un limite superiore di circa 0,4 milioni di dollari.

Ci aspettiamo benefici sotto forma di progressi sanitari da indagini cliniche a rischio minimo per le quali i requisiti per il consenso informato sono rinunciati o alterati ai sensi della regola finale e che altrimenti non sarebbero condotti. Non possiamo quantificare tutti i benefici che potrebbero derivare da tali studi a causa della mancanza di dati pertinenti disponibili per quanto riguarda il focus di questi tipi di studi che sosterranno le presentazioni normative all'Agenzia. I costi e i risparmi sui

costi della regola sono riassunti nella tabella 1.

Espandi tabella

Tabella 1 — Riepilogo dei costi, dei risparmi sui costi e degli effetti di distribuzione regola proposta

[Milioni di dollari]

Categoria	Stima primaria	Stima bassa	Alta stima	Unità		
				Dollari dell'anno	Tasso di sconto (%)	Periodo coperto (anni)
Costi:						
Annualizzato Monetizzato Milioni/anno						
Annualizzato Quantificato	1,3 dollari	1,1 dollari	1,8 dollari	2020	7	10
	1.2	0.9	1.6	2020	3	10
Qualitativo						
Annualizzato Monetizzato Milioni/anno						
Annualizzato	0.2	0.1	0.4	2020	7	10
Quantificato	0.2	0.1	0.4	2020	3	10
Qualitativo	Avanzamenti sanitari derivanti da indagini cliniche a rischio minimo che possono procedere utilizzando una rinuncia o un'alterazione del consenso informato e che altrimenti non sarebbero state condotte.					
Trasferimenti:						

Federale annualizzato						
\$ milioni di dollari monetizzati/anno						
	Da:			A:		
Altro annualizzato						
\$ milioni di dollari monetizzati/anno						
	Da:			A:		
Effetti:						
Governo statale, locale o tribale:						

Abbiamo sviluppato un'analisi economica completa degli impatti che valuta gli impatti della regola finale. L'analisi completa degli impatti economici è disponibile nel docket per questa regola finale (Docket No. FDA-2018-N-2727) e su <https://www.fda.gov/about-fda/reports/economic-impact-analyses-fda-regulations>.

## VIII. Analisi dell'impatto ambientale

Abbiamo stabilito ai sensi del [21 CFR 25.30\(h\)](#) che questa azione è di un tipo che non ha individualmente o cumulativamente un effetto significativo sull'ambiente umano. Pertanto, non è necessaria né una valutazione ambientale né una dichiarazione di impatto ambientale.

## IX. Legge sulla riduzione dei documenti del 1995

Nella regola proposta, la FDA ha dichiarato: "Questa regola proposta si riferisce a raccolte di informazioni precedentemente approvate trovate nei regolamenti della FDA. . . . Pertanto, la FDA conclude provvisoriamente che i requisiti in questo documento non sono soggetti a revisione

aggiuntiva da parte dell'OMB". Nello sviluppo della regola finale, la FDA ha stabilito che ci sono raccolte di informazioni contenute nella regola che sono soggette a revisione da parte dell'OMB ai sensi del PRA (44 [U.S.C. 3501–3521](#)). In particolare, la regola finale aggiunge il § 50.22 alla parte 50 per consentire agli IRB responsabili della revisione, dell'approvazione e della revisione continua delle indagini cliniche di approvare una procedura di consenso informato che non include o che altera determinati elementi del consenso informato, o di rinunciare all'obbligo di ottenere il consenso informato, per determinate indagini cliniche a rischio minimo, a condizione che l'IRB trovi e documenti i criteri di cui al § 50.22(a)–(e). Le raccolte di informazioni associate alla parte 50 sono state approvate in conformità con il PRA con il numero di controllo OMB 0910-0130, ma la disposizione aggiuntiva al § 50.22 modificherà questa raccolta di informazioni. Stimiamo che la regolamentazione si tradurrà in un aumento annuale dell'onere di 1.102 risposte e 1.102 ore dall'attività di tenuta e divulgazione relativa ai regolamenti rivisti nel [21 CFR parte 50](#).

Con questa eccezione, concludiamo che le altre disposizioni di questa regola non richiedono revisioni sostanziali alle raccolte di informazioni già approvate ai sensi del PRA. Le disposizioni della parte 312 (21 [CFR parte 312](#)) dei regolamenti della FDA stabiliscono procedure per la conduzione di indagini cliniche sui farmaci e prevedono la protezione dei soggetti umani coinvolti in tali indagini. I regolamenti esistenti al § 312.60 descrivono le responsabilità generali degli investigatori per quanto riguarda la condotta dello studio, compresa la garanzia dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti umani. Come parte di queste responsabilità, i regolamenti attuali richiedono che gli investigatori ottengano il consenso informato, ad eccezione di quanto previsto nelle eccezioni ai requisiti generali (§ 50.23) e all'eccezione ai requisiti di consenso informato per la ricerca di emergenza (§ 50.24). Questa regola finale, come notato sopra, aggiunge un'eccezione aggiuntiva per includere la rinuncia o la modifica del consenso informato per le indagini cliniche a rischio minimo ai sensi del § 50.22. Pertanto, la FDA ha

apportato una revisione conforme al § 312.60 per incrociare la parte 50 in generale, piuttosto che elencare ogni eccezione specifica ai requisiti di consenso informato, per semplicità e per accuratezza dei riferimenti incrociati nel testo normativo. La FDA non si aspetta modifiche alle raccolte di informazioni approvate con il numero di controllo OMB 0910-0014 a seguito di questa regola finale. Inoltre, i regolamenti esistenti della FDA al § 812.2 descrivono i requisiti abbreviati per gli IDE, che richiedono che gli investigatori ottengano e documentino il consenso informato ai sensi della parte 50, a meno che la documentazione non sia rinunciata ai sensi dei regolamenti IRB al § 56.109(c). Questa regola finale modifica il § 812.2(b)(1)(iii) per chiarire che l'investigatore deve ottenere il consenso informato in conformità con la parte 50, che include la nuova disposizione per la rinuncia o l'alterazione nel § 50.22. La regola finale semplifica anche il testo normativo al § 812.2(b)(1)(iii) rimuovendo il riferimento incrociato alla rinuncia alla documentazione del consenso informato ai sensi del § 56.109(c). La sezione pertinente dei regolamenti della parte 50 (cioè § 50.27) si riferisce già al § 56.109(c), quindi il riferimento incrociato al § 56.109(c) non deve essere ripetuto. La FDA non si aspetta alcuna modifica alle raccolte di informazioni approvate con il numero di controllo OMB 0910-0078 a seguito di questa regola finale.

Prima della data di entrata in vigore di questa regola finale, la FDA pubblicherà un avviso nel **registro federale** che annuncerà la decisione dell'OMB di approvare, modificare o disapprovare le disposizioni sulla raccolta delle informazioni in questa regola finale. Un'agenzia non può condurre o sponsorizzare, e una persona non è tenuta a rispondere, a una raccolta di informazioni a meno che non mostri un numero di controllo OMB attualmente valido.

## X. Federalismo

Abbiamo analizzato questa regola finale in conformità con i principi stabiliti nell'ordine [esecutivo 13132](#). La FDA ha stabilito che la regola non

contiene politiche che hanno effetti diretti sostanziali sugli Stati, sul rapporto tra il governo nazionale e gli Stati o sulla distribuzione del potere e delle responsabilità tra i vari livelli di governo. Di conseguenza, concludiamo che la regola non contiene politiche che hanno implicazioni per il federalismo come definito nell'ordine esecutivo e, di conseguenza, non è richiesta una dichiarazione di impatto sommaria sul federalismo.

## XI. Consultazione e coordinamento con i governi tribali indiani

Abbiamo analizzato questa regola in conformità con i principi stabiliti nell'ordine [esecutivo 13175](#). Abbiamo stabilito che la regola non contiene politiche che hanno effetti diretti sostanziali su una o più tribù indiane, sul rapporto tra il governo federale e le tribù indiane o sulla distribuzione del potere e delle responsabilità tra il governo federale e le tribù indiane. Di conseguenza, concludiamo che la regola non contiene politiche che hanno implicazioni tribali come definito nell'ordine esecutivo e, di conseguenza, non è richiesta una dichiarazione di impatto riepilogativo tribale.

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

## XII. Riferimenti

I seguenti riferimenti sono esposti presso il Dockets Management Staff (vedi [ADDRESSES](#)) e sono disponibili per la visualizzazione da parte delle persone interessate tra le 9:00 e le 16:00, dal lunedì al venerdì; sono anche disponibili elettronicamente all'indirizzo <https://www.regulations.gov>. La FDA ha verificato gli indirizzi dei siti web, alla data in cui questo documento viene pubblicato nel **registro federale**, ma i siti web sono soggetti a modifiche nel tempo.

1. Stati Uniti Dipartimento di Stato, "Quarta relazione periodica degli Stati Uniti d'America al Comitato delle Nazioni Unite per i diritti umani in merito al Patto internazionale sui diritti civili e politici" (30 dicembre 2011).

Disponibile su <https://2009-2017.state.gov/j/drl/rls/179781.htm>.

Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

2. Comitato consultivo del segretario per le protezioni della ricerca umana, "Raccomandazioni relative alla rinuncia al consenso informato e all'interpretazione del "rischio minimo"" (31 gennaio 2008). Disponibile all'indirizzo:<https://www.hhs.gov/ohrp/sachrp-committee/recommendations/2008-january-31-letter/index.html>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

3. Ufficio esecutivo del Presidente. Memorandum del 27 marzo 1997. "Protezioni rafforzate per i soggetti umani della ricerca classificata". [62 FR 26369](#) (13 maggio 1997). Disponibile all'indirizzo:<https://www.federalregister.gov/documents/1997/05/13/97-12699/strengthened-protections-for-human-di-ricerca-classificata>. Accesso effettuato il 22 marzo 2023.

4. Baker, F.X. e J.F. Merz (2018), "Cosa dà loro il diritto? Privilegio legale e rinuncia al consenso per la ricerca", *Clinical Trials*, 15(6): 579–586. Disponibile all'indirizzo: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1740774518803122>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

5. van Zon, S.K.R, S. Schlotens, S.A. Reijneveld, et al. (2016), "Reclutamento attivo e carico limitato di partecipanti relativo all'alta partecipazione a grandi studi biobancari basati sulla popolazione", *Journal of Clinical Epidemiology*, 78: 52–62. Disponibile su:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089543561630021X?via%3Dihub>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

6. Kripalani, S., K. Goggins, C. Couey, et al. (2021), "Disparità nella partecipazione alla ricerca per livello di alfabetizzazione sanitaria", *Mayo Clinic Proceedings*, 96(2): 314–321. Disponibile all'indirizzo:[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30856-9/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30856-9/fulltext). Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

7. Kraft, S.A., K.M. Porter, D.M. Korngiebel, et al. (2017), "Ricerca sulle pratiche mediche: perché i pazienti considerano la partecipazione e l'equivoco sperimentale". *IRB*, 39(4): 10–16. Disponibile all'indirizzo: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7374557/#\\_ffn\\_sectitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7374557/#_ffn_sectitle). Accesso effettuato il 7 marzo 2023.
8. OHRP e FDA, "Institutional Review Board (IRB) Written Procedures: Guidance for Institutions and IRBs" (maggio 2018). Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/institutional-review-board-irb-written-procedures>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.
9. FDA, "Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors: Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies" (gennaio 2006). Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.
10. Consiglio per le organizzazioni internazionali di scienze mediche (CIOMS), "Linee guida etiche internazionali per la ricerca correlata alla salute che coinvolge gli esseri umani", preparato dal Consiglio per le organizzazioni internazionali di scienze mediche in collaborazione con l'Organizzazione mondiale della sanità (2016). Disponibile su: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.
11. World Medical Association, "Dichiarazione di Helsinki—Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani" (ottobre 2013). Disponibile all'indirizzo: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.
12. FDA, "Guida sul consenso informato per gli studi sui dispositivi

diagnostici in vitro che utilizzano campioni umani rimanenti che non sono identificabili individualmente" (aprile 2006). Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-informed-consent-in-vitro-diagnostic-device-studies-using-leftover-human-specimens-are-not>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

13. FDA, "Guidance for Industry and FDA Staff: In Vitro Diagnostic (IVD) Device Studies—Frequently Asked Questions" (giugno 2010). Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-diagnostic-ivd-device-studies-frequently-asked-questions>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

14. OHRP, "Protezione dei soggetti umani: categorie di ricerca che possono essere riviste dal comitato di revisione istituzionale (IRB) attraverso una procedura di revisione accelerata", [63 FR 60364](#), 9 novembre 1998.

15. SACHRP, Raccomandazione al Segretario di HHS, "Raccomandazioni sulla lista di revisione accelerata" (12 dicembre 2017). Disponibile all'indirizzo: <https://www.hhs.gov/ohrp/sachrp-committee/recommendations/attachment-a-december-12-2017/index.html>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

16. OHRP, "Q&A della regola comune rivista" (dicembre 2021). Disponibile all'indirizzo: <https://www.hhs.gov/ohrp/education-and-outreach/revised-common-rule/revised-common-rule-q-and-a/index.html>. Accesso effettuato il 7 marzo 2023.

## **Elenco dei soggetti**

### **21 CFR Parte 50**

- Soggetti di ricerca umani

- Prigionieri
- Requisiti di segnalazione e tenuta dei registri
- Sicurezza

## 21 CFR Parte 312

- Droghe
- Esportazioni
- Importazioni
- Indagini
- Etichettatura
- Ricerca medica
- Requisiti di segnalazione e tenuta dei registri
- Sicurezza

## 21 CFR Parte 812

- Registri sanitari
- Dispositivi medici
- Ricerca medica
- Requisiti di segnalazione e tenuta dei registri

Pertanto, ai sensi del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, del Public Health Service Act e sotto l'autorità delegata al Commissario per gli alimenti e i farmaci, [21 CFR parti 50](#), [312](#) e [812](#) sono modificate come segue:

## **PARTE 50—PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI**

1. La citazione dell'autorità per la parte 50 è rivista come segue:

Autorità: [21 U.S.C. 321](#), [343](#), [346](#), [346a](#), [348](#), [350a](#), [350b](#), [352](#), [353](#),

[355,360](#), [360c–360f](#), [360h–360j](#), [371](#), [379e](#), [381](#); [42 U.S.C. 216](#), [241](#), [262](#).

2. Nel § 50.20 rivedi la prima frase per leggere come segue:

Requisiti generali per il consenso informato.

Ad eccezione di quanto previsto nei §§ 50.22, 50.23 e 50.24, nessun ricercatore può coinvolgere un essere umano come soggetto nella ricerca coperta da questi regolamenti a meno che il ricercatore non abbia ottenuto il consenso informato legalmente effettivo del soggetto o del rappresentante legalmente autorizzato del soggetto. \* \* \*

3. Aggiungi il § 50.22 alla sottoparte B per leggere come segue:

dai requisiti di consenso informato per indagini cliniche a rischio minimo.

L'IRB responsabile della revisione, dell'approvazione e della revisione continua dell'indagine clinica descritta in questa sezione può approvare una procedura di consenso informato che non include o che altera alcuni o tutti gli elementi del consenso informato di cui al § 50.25(a) e (b), o può rinunciare all'obbligo di ottenere il consenso informato, a condizione che l'IRB trovi e documenti quanto segue:

a) l'indagine clinica non comporta un rischio minimo per i soggetti;

b) l'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza la rinuncia o la modifica richiesta;

c) se l'indagine clinica prevede l'utilizzo di informazioni private identificabili o di campioni biologici identificabili, l'indagine clinica non potrebbe praticamente essere effettuata senza l'utilizzo di tali informazioni o campioni biologici in un formato identificabile;

(d) La rinuncia o la modifica non influirà negativamente sui diritti e sul

benessere dei soggetti; e

(e) Ove opportuno, i soggetti o i rappresentanti legalmente autorizzati riceveranno ulteriori informazioni pertinenti dopo la partecipazione.

## **PARTE 312—APPLICAZIONE INVESTIGATIVA DI NUOVI FARMACI**

4. La citazione dell'autorità per la parte 312 continua a leggere come segue:

Autorità: [21 U.S.C. 321](#), [331](#), [351](#), [352](#), [353](#), [355](#), [360bbb](#), [371](#); [42 U.S.C. 262](#).

5. Rivedere il § 312.60 per leggere come segue:

Responsabilità generali degli investigatori.

Un investigatore è responsabile di garantire che un'indagine sia condotta secondo la dichiarazione firmata dell'investigatore, il piano sperimentale e le normative applicabili; per proteggere i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti sotto la cura dell'investigatore; e per il controllo dei farmaci sotto inchiesta. Un'investigatore deve ottenere il consenso informato di ogni soggetto umano a cui viene somministrato il farmaco, in conformità con la parte 50 del presente capitolo. Ulteriori responsabilità specifiche degli investigatori clinici sono stabilite in questa parte e nelle parti 50 e 56 di questo capitolo.

## **PARTE 812 — ESENZIONI DA DISPOSITIVI INVESTIGATIVI**

6. La citazione dell'autorità per la parte 812 è rivista come segue:

Autorità: [21 U.S.C. 331](#), [351](#), [352](#), [353](#), [355](#), [360](#), [360c–360f](#), [360h–](#)

[360j](#), [360hh-360pp](#), [360rr-360ss](#), [360bbb-8b](#), [371](#), [372](#), [374](#), [379e](#), [381](#), [382](#); [42 U.S.C. 216](#), [241](#), [262](#).

7. Rivedere il § 812.2 (b)(1)(iii) per leggere come segue:

\* \* \* \* \*

(b) \* \* \*

(1) \* \* \*

(iii) Assicura che ogni investigatore che partecipa a un'indagine sul dispositivo ottenga da ciascun soggetto sotto la cura dell'investigatore, il consenso informato in conformità con la parte 50 del presente capitolo.

\* \* \* \* \*

Data: 1 dicembre 2023.

Robert M. Califfo,

Commissario per il cibo e la droga.

## Note a piè di pagina

*1. Il termine "armonizzare", come usato in questa regola proposta, significa "armonizzare nella misura praticabile e coerente con altre disposizioni di legge", in linea con la sezione 3023 del Cures Act.*

*Torna alla citazione*

*2. Ai fini della presente regola finale, la frase "regola comune rivista" si riferisce alla regola finale ([82 FR 7149](#), 19 gennaio 2017), modificata dalla regola finale provvisoria che ha ritardato la data di conformità effettiva e generale ([83 FR 2885](#), 22 gennaio 2018) e la regola finale che ha ulteriormente ritardato la data di conformità generale, consentendo l'uso*

*di tre disposizioni di riduzione degli oneri per determinate ricerche durante il periodo di ritardo ([83 FR 28497](#), 19 giugno 2018).*

*Torna alla citazione*

*3. Alcune procedure, come il prelievo di sangue che comporta una semplice puntura venosa, sono considerate non invasive ai fini delle normative IDE della FDA (§ 812.3(k) (21 [CFR 812.3\(k\)](#)), e la ricerca che coinvolge tali procedure può essere considerata non più di un rischio minimo ai fini della revisione accelerata ([63 FR 60353](#) a 60355, 9 novembre 1998) (vedi risposta al commento 20).*

*Torna alla citazione*

*4. Vedi anche [45 CFR 164.512](#) (Usi e divulgazioni per i quali non è richiesta un'autorizzazione o un'opportunità di accordo o un'obiezione).*

*Torna alla citazione*

*5. Si prega di fare riferimento alla risposta della FDA al commento 13 per ulteriori informazioni sull'interpretazione della FDA del termine "praticabile".*

*Torna alla citazione*

*6. [83 FR 57378](#) a 53781.*

*Torna alla citazione*

*7. Mentre al di fuori dell'ambito di questa regolamentazione, le normative IRB esistenti della FDA al [21 CFR 56.113](#) prevedono la cessazione dell'approvazione dell'IRB della ricerca che non viene condotta in conformità con i requisiti dell'IRB o che è stata associata a gravi danni imprevisti ai soggetti.*

*Torna alla citazione*

8. I reclami relativi alle indagini cliniche regolamentate dalla FDA devono essere segnalati al Centro responsabile del prodotto in questione. Ulteriori informazioni e informazioni di contatto per ogni Centro sono disponibili all'indirizzo: <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/reporting-complaints-related-fda-regulated-clinical-trials>.

*Torna alla citazione*

9. I reclami relativi alla ricerca soggetta ai regolamenti HHS possono essere inviati via e-mail al direttore della divisione di supervisione della conformità di OHRP all'indirizzo [complaints.ohrp@hhs.gov](mailto:complaints.ohrp@hhs.gov). Ulteriori informazioni sono disponibili all'indirizzo: <https://www.hhs.gov/ohrp/compliance-and-reporting/submitting-a-complaint/index.html>.

*Torna alla citazione*

10. Notiamo che, nella regola finale, il § 50.22(b) proposto è ora § 50.22(d).

*Torna alla citazione*

11. Notiamo che, nella regola finale, il § 50.22(c) proposto è ora § 50.22(b).

*Torna alla citazione*

12. Notiamo che, nella regola finale, proposto § 50.22(d), come rivisto, è ora § 50.22(e).

*Torna alla citazione*

13. La disposizione del [45 CFR 46.102\(e\)\(7\)\(i\)](#) prevede inoltre che, se appropriato e consentito dalla legge, questi dipartimenti e agenzie federali possono modificare l'interpretazione di questi termini, anche

*attraverso l'uso di linee guida.*

*Torna alla citazione*

*14. Nell'adottare questo criterio, il preambolo della regola comune rivista affermava: "Questo criterio è stato modellato sul criterio comparabile nella regola sulla privacy HIPAA, che richiede come condizione di rinuncia all'obbligo di ottenere l'autorizzazione di un individuo che la ricerca non possa praticamente essere condotta senza l'accesso e l'uso di informazioni sanitarie protette. Il principio incorporato in questo criterio aggiuntivo proposto era che le informazioni non identificate dovrebbero essere utilizzate quando possibile al fine di rispettare gli interessi dei soggetti nel proteggere la riservatezza dei loro dati e dei loro campioni biologici" (vedi [82 FR 7149](#) a 7224).*

*Torna alla citazione*

*15. Vedi [63 FR 60353](#) a 60355.*

*Torna alla citazione*

*16. Vedi [45 CFR parti 160](#) e 164, sottoparti A ed E.*

*Torna alla citazione*

[\[FR Doc. 2023-27935](#) Archiviato 12-20-23; 8:45]

CODICE DI FATTURAZIONE 4164-01-P

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>