

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

DECRETO 26 aprile 2002

Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439.

IL PRESIDENTE DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Visto l'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754;

Visto l'art. 2, comma 3, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 20 gennaio 2001, n. 70;

Visto l'art. 4, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439;

Premesso che la documentazione relativa alla richiesta di avvio di studi clinici di fase I deve essere organizzata in varie parti, in accordo con le attuali regole della Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA); che i contenuti della documentazione devono essenzialmente conformarsi alle linee guida redatte dall'EMA per i vari argomenti; che tali linee guida sono disponibili sul sito internet <http://www.eudra.org/en/home.htm>;

Considerato che per quanto riguarda i tipi di saggi e protocolli sperimentali devono essere tenute presenti eventuali linee guida emanate da organismi nazionali, o in loro assenza, sopranazionali (UE, OCSE, OMS, EMA);

Decreta:

Art. 1.

Ambito di applicazione

Ai sensi dell'art. 4, comma 2 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, si individua la documentazione da sottoporre all'Istituto superiore di sanità ai fini del rilascio del parere di cui all'art. 2, comma 3, del medesimo decreto del Presidente della Repubblica.

Art. 2.

Documentazione generale

Ai fini di un corretto inquadramento dello studio proposto, è opportuno che la problematica sia presentata da parte di esperti del proponente, strutturata sotto forma di "Expert Report" per la parte di qualità e di farmacotossicologia. La predisposizione degli "Expert Report" dovrebbe sostanzialmente seguire le relative linee guida europee.

Art. 3.

Documentazione di qualità

Analogamente alla documentazione generale, la documentazione chimico-farmaceutica e biologica deve essere impostata secondo quanto stabilito attualmente a livello di normativa europea.

La documentazione viene di seguito individuata, differenziandola in relazione alla tipologia dei farmaci.

FARMACI COSTITUITI DA PRODOTTI PER SINTESI CHIMICA O PER ESTRAZIONE

A) Documentazione.

1. Prodotto farmaceutico:

a) documentazione relativa alla composizione quali-quantitativa, alle caratteristiche tecnologiche ed ai dati di stabilità relativi al periodo di sperimentazione;
b) descrizione abbreviata del metodo di produzione;
c) descrizione del metodo convalidato per la determinazione quali-quantitativa di ciascun principio attivo e, ove rilevante, degli eccipienti.

2. Materie prime:

a) documentazione dettagliata relativa alle caratteristiche chimiche, fisiche e di stabilità di ciascun principio attivo impiegato per la produzione del prodotto farmaceutico e definizione dello standard di riferimento. Qualora il principio attivo sia già descritto nella farmacopea di uno dei Paesi aderenti allo spazio economico europeo di cui alla legge 8 luglio 1993, n. 300, di Australia, Canada, Giappone, Nuova Zelanda e Stati Uniti d'America sarà sufficiente il riferimento alla farmacopea;

b) descrizione abbreviata del metodo di produzione del principio attivo;

c) documentazione relativa alle caratteristiche chimiche, fisiche e tecnologiche degli eccipienti. Qualora questi siano già descritti nella farmacopea di uno dei Paesi aderenti allo spazio economico europeo di cui alla legge 8 luglio 1993, n. 300, o di Australia, Canada, Giappone, Nuova Zelanda e Stati Uniti d'America sarà sufficiente il riferimento alla farmacopea;

d) descrizione dei metodi convalidati per la valutazione delle specifiche delle materie prime.

3. Certificati analitici:

certificati analitici relativi agli accertamenti eseguiti sui principi attivi, sugli eccipienti e sui prodotti farmaceutici.

B) Campioni.

Qualora se ne ravvisi la necessità e su richiesta dell'Istituto superiore di sanità devono essere forniti campioni del prodotto farmaceutico, di ciascun principio attivo impiegato, del relativo standard di riferimento, delle impurezze rilevanti e degli eccipienti, in quantità sufficiente per consentire gli accertamenti della composizione.

Saranno ammessi campioni provenienti dall'estero purché sia dichiarato il luogo di produzione ed essi siano stati prodotti e controllati in conformità alla documentazione sopra citata.

FARMACI COSTITUITI DA PRODOTTI BIOLOGICI

A) Documentazione.

Farmaci prodotti mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per i prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante deve essere riportata documentazione relativa:

alla strategia utilizzata per il clonaggio e l'espressione del gene;

al controllo delle banche di cellule e/o vettore di espressione come descritto nella Farmacopea ufficiale;

ai controlli sulla produzione;

alla caratterizzazione ed alla purezza del principio attivo e del prodotto finito nonché alla valutazione della sua attività biologica.

Deve inoltre essere fornita la descrizione e la convalida completa del processo di inattivazione/rimozione virale e quella della riproducibilità delle caratteristiche di qualità del prodotto.

Farmaci costituiti da anticorpi monoclonali o da prodotti di linee cellulari continue.

Per gli anticorpi monoclonali e per i principi attivi ottenuti da linee cellulari continue deve essere riportata tutta la documentazione descritta al punto precedente con l'eccezione, se del caso, della parte genetica. Per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali, deve essere presente nella documentazione fornita dimostrazione che le linee cellulari e gli animali eventualmente utilizzati nelle varie fasi del processo di sviluppo dell'anticorpo erano risultati privi di virus noti. Deve inoltre essere fornita la descrizione e la convalida completa del processo di inattivazione/rimozione virale e quella della riproducibilità delle caratteristiche di qualità del prodotto.

Farmaci costituiti da estratti allergenici.

Per gli estratti allergenici deve essere fornita una descrizione completa e dettagliata del processo di produzione, con particolare riguardo ai procedimenti di standardizzazione del prodotto e la sua stabilità. Qualora il processo di produzione includa delle fasi il cui scopo è quello di modificare l'estratto stesso per aumentarne l'efficacia e la sicurezza, devono essere forniti i dettagli relativi alla riproducibilità di tali fasi.

Farmaci costituiti da vaccini.

Per i vaccini virali, batterici e parassitari deve essere fornita una descrizione completa e dettagliata del procedimento di produzione, con particolare riguardo ai procedimenti di standardizzazione del prodotto e la sua stabilità e incluso, ove ciò è pertinente, il dettaglio delle varie fasi di inattivazione degli antigeni vaccinali o di inattivazione-attenuazione dei ceppi.

Farmaci costituiti da derivati da sangue e plasma umano.

Per i prodotti ottenuti da sangue o plasma umano, deve essere riportata l'indicazione completa dell'origine del sangue o plasma umano e dei controlli sui donatori, nonché la descrizione e la convalida completa del processo produttivo, incluso l'aspetto della inattivazione/rimozione virale e quello della riproducibilità delle caratteristiche di qualità del prodotto.

Farmaci costituiti da prodotti per terapia genica e terapia cellulare somatica.

Per i prodotti intesi per terapia genica e terapia cellulare somatica, la documentazione richiesta è indicata nelle linee guida pubblicate sul notiziario dell'Istituto superiore di sanità, consultabili anche sul sito internet (www.iss.it), alle quali si riferisce la circolare n. 8 del 10 luglio 1997 (*Gazzetta Ufficiale* n. 168 del 21 luglio 1997) ed eventuali successive modifiche.

B) Certificati analitici.

Certificati analitici relativi agli accertamenti eseguiti sui principi attivi, sugli eccipienti e sui prodotti farmaceutici devono essere inclusi nella documentazione.

C) Campioni.

Qualora se ne ravvisi la necessità e su richiesta dell'Istituto superiore di sanità devono essere forniti campioni del prodotto farmaceutico, di ciascun principio attivo impiegato, del relativo standard di riferimento, delle impurezze rilevanti e degli eccipienti, in quantità sufficiente per consentire gli accertamenti della composizione.

Saranno ammessi campioni provenienti dall'estero purché sia dichiarato il luogo di produzione ed essi siano stati prodotti e controllati in conformità alla documentazione sopra citata.

Farmaci contenenti prodotti a rischio di trasmissione di agenti che causano encefalopatia spongiforme animale.

Per quanto concerne la minimizzazione del rischio per prodotti eventualmente presenti come principio attivo, come eccipienti o comunque impiegati nel processo di produzione, si fa riferimento al decreto ministeriale del 28 dicembre 2000 ed eventuali successive modifiche.

Art. 4.

Documentazione di efficacia e sicurezza

Analogamente alla documentazione di qualità, la documentazione farmaco-tossicologica deve essere impostata secondo quanto stabilito attualmente a livello di normativa europea.

Le sperimentazioni farmacologiche e tossicologiche riguardanti un medicinale di nuova istituzione sono costituite dalle seguenti parti.

A) Documentazione farmacologica.

La documentazione farmacologica deve comprendere:

1) dati qualitativi e quantitativi relativi all'effetto farmacologico specifico del nuovo prodotto farmaceutico *in vivo* e, se del caso, *in vitro*, che giustificano la richiesta della ricerca clinica di fase I in rapporto a determinate indicazioni terapeutiche;

2) dati relativi all'azione del nuovo medicinale sulle funzioni, organi e sistemi non direttamente interessati dall'effetto farmacologico specifico *in vivo* e, se del caso, *in vitro*;

3) nel caso di associazioni a rapporto fisso, gli studi di farmacodinamica dovranno evidenziare effetti che configurino prospettive di uso clinico favorevoli.

Per quanto concerne i prodotti per terapia genica e terapia cellulare somatica si fa riferimento alle linee guida pubblicate sul notiziario dell'Istituto superiore di sanità, come pubblicato nella circolare n. 8 del 10 luglio 1997 (*Gazzetta Ufficiale* n. 168 del 21 luglio 1997) e consultabili sul sito internet (www.iss.it). Gli studi

dovranno essere eseguiti con una preparazione identica a quella che verrà utilizzata negli studi clinici di fase I.

B) Documentazione farmacocinetica.

Le indagini di farmacocinetica devono essere condotte tenendo in considerazione la via di somministrazione proposta per gli studi di fase I e devono comprendere studi dopo somministrazione singola e ripetuta e determinazione dei livelli plasmatici e se del caso assorbimento, distribuzione eliminazione e metabolismo.

C) Documentazione tossicologica.

La documentazione tossicologica deve essere redatta in modo conforme a quanto indicato dalle norme di buona pratica di laboratorio, e deve comprendere:

- 1) dati di tossicità dopo somministrazione unica (tossicità cosiddetta acuta);
- 2) dati di tossicità dopo somministrazione ripetuta (tossicità cosiddetta a breve termine).

La durata dello studio deve seguire lo schema sottoindicato:

Durata proposta per il trattamento nell'uomo	Durata minima degli studi di tossicità per somministrazioni ripetute nell'animale
Somministrazione singola di dosi particolarmente basse di alcuni radiofarmaci per impiego diagnostico	1 giorno
Somministrazione unica e ripetuta fino a 2 settimane	2 settimane
Somministrazioni ripetute fino a 4 settimane	4 settimane

3) dati relativi all'azione mutagena

Devono essere forniti i dati relativi ai seguenti due saggi in vitro da eseguirsi con e senza attivazione metabolica:

- A. test batterico di mutazioni geniche;
- B. test di aberrazioni cromosomiche in cellule di mammifero;
- 4) dati sulla tollerabilità locale.

Questo studio è richiesto se pertinente.

Nel caso dei prodotti biologici, la mancata presentazione di questi o altri saggi convenzionali e la loro eventuale sostituzione con saggi non convenzionali deve essere giustificata caso per caso.

D) Altre informazioni.

Deve essere presentata ogni altra documentazione ritenuta utile per la definizione di eventuali rischi.

Per gli studi di farmacodinamica e farmacocinetica devono essere adeguatamente descritte le azioni che stanno alla base delle applicazioni pratiche preconizzate, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, o altre), in confronto con sostanze ad attività ben nota, salvo motivate eccezioni.

L'esposizione dei dati deve comprendere: la descrizione dei protocolli sperimentali, il numero delle prove, i risultati ottenuti nelle singole prove ed una appropriata valutazione statistica dei risultati.

Per quanto riguarda i dettagli dell'esecuzione dei vari studi di tossicologia si fa riferimento alle linee guida correnti (ICH, UE e OCSE).

Eventuali omissioni di alcuni aspetti della sperimentazione farmaco-tossicologica devono essere adeguatamente giustificate.

La parte farmaco-tossicologica deve inoltre contenere una valutazione conclusiva dei dati che sostengono un rapporto beneficio rischio favorevole, che giustifichi la richiesta di esecuzione di uno studio di fase I.

Art. 5.

Programma generale della sperimentazione clinica di fase I

La domanda di sperimentazione clinica deve essere corredata da un piano di sviluppo clinico. Il programma di attuazione del piano ed i relativi protocolli devono essere redatti in modo conforme a quanto indicato dalle norme di buona pratica clinica. Questa documentazione può essere presentata in forma di sinossi. Per le sperimentazioni di terapia genica e cellulare somatica si deve fare riferimento anche alle linee guida pubblicate sul notiziario dell'Istituto superiore di sanità, consultabili anche sul sito internet (www.iss.it),

alle quali si riferisce la circolare n. 8 del 10 luglio 1997 (*Gazzetta Ufficiale* n. 168 del 21 luglio 1997) ed eventuali successive modifiche.

Si devono indicare gli obiettivi della sperimentazione, i criteri di inclusione ed esclusione, le dosi, la via di somministrazione e la durata del trattamento. Devono essere inoltre precisate le misure da adottare al fine di garantire la massima sicurezza per i soggetti volontari arruolati.

Roma, 26 aprile 2002

Il presidente: GARACI

Indirizzo.

La domanda, così come ogni altra corrispondenza successiva, dovrà essere inviata al seguente indirizzo: Segreteria della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione - Istituto superiore di sanità - viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma.

Struttura del dossier.

Per rendere più spedita la distribuzione delle varie parti del dossier agli esperti incaricati di preparare la relazione di valutazione, si propone di presentare la documentazione tecnica secondo la seguente suddivisione:

1. descrizione generale (5 copie);
2. documentazione sulla qualità (1 copia);
3. documentazione sulla inattivazione/rimozione virale (laddove necessaria) (1 copia), (2 copie per i prodotti per terapia genica e cellulare somatica);
4. documentazione sulla farmacologia (1 copia);
5. documentazione sulla tossicologia generale e safety farmacologica (1 copia);
6. documentazione sulla mutagenesi (1 copia);
7. documentazione clinica (1 copia).

La documentazione potrà essere presentata in lingua italiana o inglese. Sarebbe utile ricevere tale documentazione anche su supporto informatico. Ciascuna parte dovrà includere all'inizio un indice dei vari capitoli che riportano i rapporti dei vari studi. Per favorire il lavoro degli esperti dell'Istituto ed accelerare quindi i tempi di completamento dell'istruttoria, è opportuno che ciascun capitolo tenga in considerazione i seguenti aspetti:

- introduzione, comprendente il razionale e gli obiettivi dello studio;
- descrizione dei metodi e del trattamento statistico dei risultati;
- descrizione dei risultati;
- presentazione dei dati sotto forma di tabelle e figure con leggenda "self-explanatory". Qualora le riproduzioni delle fotografie non siano chiaramente comprensibili, anche se solamente in alcune parti, dovranno essere presentati gli originali;
- conclusioni e commenti dei risultati, in particolare per ciò che riguarda la loro rilevanza per la formulazione di ipotesi sulla sicurezza e sull'attività del composto sull'uomo. Queste conclusioni, tuttavia, potranno essere riportate alla fine di ogni parte, allorché siano desumibili esclusivamente dall'insieme degli studi di tutti i capitoli.

L'assenza degli studi previsti nei vari capitoli deve essere adeguatamente giustificata e, laddove non siano applicabili, i capitoli dovranno essere ugualmente riportati con la dicitura "non applicabile".

1. Descrizione generale.

a) Introduzione:

- i)* razionale scientifico;
- ii)* definizione dei possibili vantaggi terapeutici della terapia proposta rispetto alle alternative terapeutiche disponibili (in caso di arruolamento di volontari malati);
- iii)* dati giudicati rilevanti ai fini della definizione del problema, del razionale e degli obiettivi proposti, anche se non pubblicati.

b) Informazioni specifiche:

- i)* nome e recapito del responsabile per gli aspetti regolatori della domanda;
- ii)* nome e recapito dei responsabili di ciascun capitolo o della parte (da contattare in caso di approfondimenti tecnico-scientifici);
- iii)* riassunto del dossier (massimo dieci pagine);
- iv)* copia di eventuali autorizzazioni ottenute precedentemente in ottemperanza a norme di legge aventi rilevanza per la sperimentazione proposta.

2. Documentazione sulla qualità.

2.1. Farmaci chimici prodotti per sintesi o estrazione:

Capitoli:

- a) composizione del prodotto;
- b) forma farmaceutica;
- c) nomenclatura e descrizione del/dei principio/i attivo/i;
- d) descrizione del processo di produzione;
- e) caratterizzazione del/i principio/i attivo/i;
- f) controlli del/i principio/i attivo/i;
- g) controlli del prodotto finito;
- h) convalida dei metodi usati.

2.2. Farmaci prodotti mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Capitoli:

- a) composizione del prodotto;
- b) forma farmaceutica;
- c) descrizione del/dei principio/i attivo/i;
- d) descrizione del processo di produzione, con riferimento particolare alla caratterizzazione e stabilità delle banche cellulari e alla stabilità del costrutto;
- e) controlli degli eccipienti;
- f) controlli dei prodotti intermedi e del prodotto finito;
- g) convalida dei metodi usati;
- h) stabilità del prodotto.

2.3. Farmaci costituiti da anticorpi monoclonali o da prodotti di linee cellulari continue.

Capitoli:

- a) composizione del prodotto;
- b) forma farmaceutica;
- c) descrizione del/dei principio/i attivo/i;
- d) descrizione del processo di produzione, con riferimento particolare alla caratterizzazione e stabilità delle banche cellulari e alla specificità del principio attivo;
- e) controlli degli eccipienti;
- f) controlli dei prodotti intermedi e del prodotto finito;
- g) convalida dei metodi usati;
- h) stabilità del prodotto.

2.4. Farmaci costituiti da vaccini (esclusi quelli che ricadono al punto 2.7).

Capitoli:

- a) composizione del prodotto;
- b) forma farmaceutica;
- c) descrizione del/dei principio/i attivo/i;
- d) descrizione del processo di produzione;
- e) controlli degli eccipienti;
- f) controlli dei prodotti intermedi e del prodotto finito;
- g) convalida dei metodi usati;
- h) stabilità.

2.5. Farmaci costituiti da allergeni.

Capitoli:

- a) composizione del prodotto;
- b) forma farmaceutica;
- c) descrizione della composizione qualitativa dell'estratto allergenico o della molecola allergenica;
- d) descrizione del processo di produzione;
- e) caratterizzazione e standardizzazione dell'estratto;
- f) controlli dei prodotti intermedi e del prodotto finito;

- g)* controlli del prodotto finito quando applicabile;
- h)* convalida dei metodi usati.

2.6. Farmaci costituiti da derivati del plasma o sangue umano.

Capitoli:

- a)* plasma "master file";
- b)* composizione del prodotto;
- c)* forma farmaceutica;
- d)* descrizione del/dei principio/i attivo/i;
- e)* descrizione del processo di produzione;
- f)* controlli degli eccipienti;
- g)* controlli dei prodotti intermedi e del prodotto finito;
- h)* convalida dei metodi usati;
- i)* stabilità.

2.7. Farmaci costituiti da prodotti per terapia genica.

Capitoli (per ciascun componente che entra a far parte del prodotto da usarsi nella sperimentazione clinica):

- a)* descrizione del costrutto genico usato e del modo con cui è stato ottenuto il prodotto geneticamente modificato;
- b)* allestimento, controlli di qualità e conservazione delle banche cellulari /di vettore virale;
- c)* descrizione del processo di produzione;
- d)* caratterizzazione chimico-molecolare-biologica del prodotto medicinale;
- e)* caratterizzazione della popolazione cellulare prima e dopo la trasduzione (in caso di cellule geneticamente modificate);
- f)* controlli di qualità e rilascio dei lotti per l'uso clinico;
- g)* convalida iniziale dei metodi usati e del processo di produzione;
- h)* descrizione dei controlli di sicurezza sui pazienti e sui loro contatti (saggi biologici e/o molecolari, relativi metodi e loro convalida);
- i)* descrizione delle caratteristiche degli ambienti da dedicare alla preparazione ed alla somministrazione del prodotto, dei possibili rischi ambientali e delle relative misure di sicurezza.

2.8. Farmaci costituiti da prodotti per terapia cellulare somatica.

Capitoli:

- a)* descrizione del processo di produzione e delle "manipolazioni estensive" che si intendono effettuare.
- b)* identificazioni dei componenti cellulari, dei terreni di mantenimento e dell'attività biologica desiderata per il prodotto per terapia cellulare somatica;
- c)* descrizione dei materiali ausiliari ed additivi utilizzati durante il processo di produzione ma non presenti nel prodotto finale;
- d)* descrizione degli apparati utilizzati e della tipologia degli ambienti da dedicare alla preparazione ed alla somministrazione del prodotto;
- e)* controlli di qualità e sicurezza effettuati durante il processo di produzione. Metodologie e tempi di esecuzione;
- f)* controlli di qualità e sicurezza per il rilascio dei lotti per l'uso clinico;
- g)* convalida del processo di produzione;
- h)* analisi dei rischi legati al processo di produzione.

3. Documentazione sulla inattivazione/rimozione virale.

Capitoli:

- a)* descrizione delle fasi di inattivazione/rimozione virale nel processo di produzione;
- b)* descrizione dei metodi di inattivazione/rimozione virale;
- c)* descrizione dei risultati delle prove di validazione virale;
- d)* descrizione dello "scaling down" del processo per le prove di validazione virale;

4. Documentazione sulla farmacologia.

Capitoli:

- a) attività biologica correlata all'effetto principale del prodotto;
- b) attività farmacodinamica correlata all'effetto principale del prodotto;
- c) altri effetti;
- d) studi di farmacocinetica;

5. Documentazione sulla tossicologia generale e safety farmacologica.

Capitoli:

- a) tossicità dopo somministrazione singola;
- b) tossicità dopo somministrazione ripetuta;
- c) tollerabilità locale;
- d) tossicocinetica;
- e) altri studi tossicologici;
- f) "safety" farmacologica.

6. Documentazione sulla mutagenesi.

Capitoli:

- a) test di mutazioni geniche in cellule batteriche;
- b) test in vitro di aberrazioni cromosomiche in cellule di mammifero.

7. Documentazione clinica.

a) introduzione:

- i) razionale scientifico;
 - ii) risultati degli studi clinici già effettuati in altri Paesi anche se per altre indicazioni con il prodotto oggetto della richiesta (non con prodotti analoghi o simili);
- ##### b) informazioni specifiche;
- i) obiettivi della sperimentazione clinica;
 - ii) numero massimo di soggetti che si intende arruolare;
 - iii) numero di centri che si intende coinvolgere;
 - iv) formulazione(i) proposta(e);
 - v) giustificazione dei dosaggi proposti, della via di somministrazione e della durata del trattamento;
 - vi) indicazione dei livelli di tollerabilità massima accettabili, raggiunti i quali verrà interrotto il trattamento;
 - vii) criteri di inclusione ed esclusione;
 - viii) misure da attuare a salvaguardia dei soggetti da arruolare anche a distanza di tempo dal termine del trattamento e, per i prodotti per terapia genica e cellulare somatica, i controlli di sicurezza previsti sia per i soggetti arruolati che per i loro contatti (personale medico e paramedico coinvolto nonché dei familiari, se del caso);
 - ix) durata del follow-up;
 - x) End-point per la valutazione dell'attività farmacologica nel caso di prodotti da utilizzare sul volontario malato.