

STRUTTURA DEL DOSSIER

(Allegato 1 del Decreto del Presidente dell'Istituto superiore di sanità del 26 aprile 2002)

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 rationale 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 10 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) dontrrolli 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.

02A05309