

## ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

DECRETO 26 aprile 2002 (Gazzetta Ufficiale serie generale del 7 maggio 2002, pagine 68-73)

**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 D.P.R. 21 settembre 2001, n. 439.**

IL PRESIDENTE dell'Istituto superiore di sanità

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

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

Visto l'articolo 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](http://www.eudra.org/en_home.htm) (nuovo indirizzo: <http://www.emea.eu.int>).

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](http://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 farmacotossicologica 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 giustifichino 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](http://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 mutagenica.

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](http://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*

-----

Allegato 1

Riportato nel capitolo "Struttura del dossier"