

**Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza**  
**Ufficio Sperimentazione Clinica dei Medicinali**  
**ed Uso Speciale di Farmaci non autorizzati**

Sper. Cl. 800.F/AA.GG.1/1747

Circolare Ministeriale N° 8: Sperimentazione clinica dei medicinali.

Roma, 10 luglio 1997

1) **PREMESSA**

La presente circolare, valutata sotto il profilo della legittimità dall'Ufficio Legislativo di questo Ministero, come da nota 100./QUE/3-153/315 del 06.05.1997, ed approvata dalla Commissione Unica del Farmaco nella seduta del 22-23 maggio u.s., riguarda le modalità di presentazione delle domande e della relativa documentazione per ottenere la pronuncia del Ministero della Sanità (in prosieguo indicato come Ministero) nel merito delle sperimentazioni cliniche dei farmaci, escluse le richieste finalizzate ad ottenere gli accertamenti dell'Istituto Superiore di Sanità sulla composizione e l'innocuità del medicinale (Decreti Ministeriali 28 luglio e 25 agosto 1977), relativamente alle quali nulla viene mutato con la presente.

Il decreto legge 25 marzo 1996, n. 161, prevedeva una specifica autorizzazione da parte del Ministero per ogni sperimentazione. Ciò ha determinato, nelle more della conversione in legge del Decreto e della emanazione del previsto specifico regolamento attuativo, il rilascio di pareri da parte del Ministero non solo per ogni piano generale di sperimentazione, ma anche per ogni singolo protocollo sperimentale ad esso afferente e per i relativi emendamenti al protocollo o integrazioni, specificazioni, comunicazioni.

Essendo decaduto il decreto legge in questione, tale prassi non ha fondamento di legittimità.

2) **NORMATIVA VIGENTE IN MATERIA DI DELIBAZIONE DEI MEDICINALI AI FINI DELLE SPERIMENTAZIONI.**

Pertanto, è attualmente vigente la normativa prevista dai Decreti Ministeriali 28 luglio 1977 e 27 aprile 1992 [pubblicati rispettivamente sulla G.U. n. 216 del 9 agosto 1977 e sulla G.U. n. 139 del 15 giugno 1992 serie generale (Supplemento Ordinario n. 86)].

Il D.M. 28 luglio 1977 e la prassi consolidatasi al riguardo, hanno comportato, prima di procedere ad una sperimentazione clinica con un determinato farmaco, l'inoltro di una richiesta al Ministero per stabilire se il medicinale oggetto della sperimentazione stessa sia o meno "di nuova istituzione" e debba, pertanto, essere sottoposto o meno agli accertamenti sulla innocuità e composizione da espletare da parte dell'I.S.S. (Legge 7 agosto 1973, n. 519, e successivamente D.P.R. 754/94).

Qualora il medicinale non risulti di nuova istituzione, il Ministero esprime e comunica ai richiedenti un "giudizio (delibazione) di notorietà" sul farmaco, e la sperimentazione può

essere effettuata senza i preliminari accertamenti dell'Istituto Superiore di Sanità. E' opportuno ricordare che, a questo punto, la procedura deve seguire quanto previsto dal D.M. 27 aprile 1992 e relativi allegati, che prescrivono che il protocollo sperimentale venga elaborato secondo precise modalità e sia sottoposto ai Comitati Etici (Cap. 1 dell'allegato al citato Decreto), che il Comitato Etico esprima il proprio parere al riguardo (punto 1.3 del citato cap. 1) e che la sperimentazione non possa iniziare prima che sia stato espresso specifico parere favorevole da parte di detto Comitato Etico (punto 1.5 del citato cap. 1).

Tali indicazioni sono, peraltro, confermate dalle nuove linee guida sulle Good Clinical Practice recentemente concordate nell'ambito dell'International Conference on Harmonization, approvate dall'EMEA nel luglio 1996 ed attualmente in corso di recepimento in Italia.

E' inoltre necessario che il Comitato Etico valuti l'applicabilità della delibazione ministeriale alla sperimentazione proposta, per quanto riguarda il medicinale, l'associazione con altri farmaci, l'indicazione proposta, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la posologia, la durata del trattamento e la tipologia della popolazione in studio.

Nulla osta a che, al fine di abbreviare i tempi che intercorrono tra l'avvio delle procedure autorizzative ed il completamento delle stesse:

- a) i Comitati Etici procedano alla valutazione dei protocolli nelle more della delibazione del Ministero della Sanità;
- b) gli uffici amministrativi delle strutture presso le quali si svolgeranno le sperimentazioni diano avvio all'esame di eventuale convenzione e/o di altri atti amministrativi relativi alla sperimentazione per la quale è stata richiesta la delibazione al Ministero;
- c) qualora il medicinale sia di nuova istituzione, copia della domanda concernente l'attuazione delle disposizioni del D.M. 28 luglio 1997 sia inviata, oltre che al Ministero, contemporaneamente anche all'Istituto Superiore di Sanità, corredata degli allegati previsti dal citato D.M. e successive modifiche.

L'avvio della sperimentazione resta, tuttavia, subordinata alla delibazione ministeriale o, nel caso di cui alla lettera c), alla pronuncia del Ministero successiva agli accertamenti dell'Istituto Superiore di Sanità.

### 3) DOCUMENTAZIONE DA PRESENTARE AI FINI DELLA DELIBAZIONE

Anche se gli elementi sintetici e fondamentali del piano generale di sperimentazione (v. all. 1) possono risultare utili a questo Ministero per esprimere il giudizio (delibazione) di notorietà sul medicinale, il citato D.M. 27 aprile 1992 prevede esplicitamente che il protocollo nel dettaglio ed i relativi emendamenti, aggiornamenti, integrazioni, debbano essere sottoposti al Comitato Etico locale, che ha il compito di valutarli ed approvarli. Al riguardo anche la Commissione Unica del Farmaco aveva sottolineato, nella seduta del 26 febbraio 1996, e ribadito nella seduta del 20 gennaio 1997, che, nell'esprimere il proprio parere, relativo al giudizio di notorietà sul farmaco, essa non riteneva di pronunciarsi nel merito del protocollo sperimentale, né tantomeno di approvarlo.

Coerentemente con quanto esposto, si invitano pertanto i proponenti a voler trasmettere al Ministero la documentazione indicata nell'allegato 1 e 1 bis - (che sostituisce la scheda A della nota n° 800.VDG/S.AG/601 del 2 marzo 1995 della Direzione Generale del Servizio Farmaceutico) -, per richiedere la delibazione di notorietà, ovvero la pronuncia del Ministero circa il riconoscimento del farmaco quale prodotto di non nuova istituzione.

I proponenti sono, inoltre, invitati a sottoporre alla valutazione del Ministero stesso (con le modalità successivamente indicate) i soli emendamenti che riguardino gli elementi che possono essere rilevanti nel determinare il giudizio di notorietà sul farmaco, specificati nell'art. 1 del D.M. 28 luglio 1977 (posologia, forma farmaceutica, via di somministrazione, associazioni con altri farmaci, indicazioni, ecc., come indicato nell'allegato 1 ter).

#### 4) SPERIMENTAZIONI DI FASE IV

Per la definizione delle Fasi delle sperimentazioni, si rinvia all'allegato 1 quater, che riprende parte dell'allegato al D.M. 27 aprile 1992. Ai sensi di tale allegato, per studi di fase IV si intendono: *“gli studi condotti dopo la commercializzazione del(i) prodotto(i) medicinale(i) (...) sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico) (...). Gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali”*, cioè non ancora autorizzati all'immissione in commercio e quindi vanno considerati come studi di fasi precedenti alla IV. La pronuncia del Ministero sulle sperimentazioni di fase IV riveste aspetti diversi rispetto a quella delle fasi precedenti, in quanto il D.M. 4 dicembre 1990 (pubblicato sulla G.U. n. 297 del 21 dicembre 1990) prevede che il Ministero possa determinare il non luogo a procedere della sperimentazione, motivando il proprio dissenso. E' inoltre opportuno che sia dimostrata la necessità di tali sperimentazioni e siano illustrati i benefici sanitari associati all'effettuazione di detta sperimentazione.

Nel caso si ritenga necessario procedere ad una sperimentazione di fase IV, il proponente è tenuto a trasmettere al Ministero la documentazione e le informazioni previste nell'allegato 4 e 4 bis alla presente Circolare, tra cui il protocollo sperimentale nella versione approvata dal Comitato Etico competente. Il Ministero provvederà a prendere atto di tale protocollo, o esprimerà un motivato dissenso.

Al riguardo, si ritiene opportuno osservare che, sebbene l'articolo 2 del citato D.M. 4 dicembre 1990 consenta all'azienda farmaceutica di dare inizio alla sperimentazione decorsi trenta giorni dalla comunicazione inviata al Ministero della Sanità, è opportuno che l'azienda stessa, tenuto conto della delicatezza della materia, attenda l'espresso avviso favorevole dell'Amministrazione prima di avviare lo studio sperimentale, evitando il rischio di doverlo sospendere, a seguito di obiezioni formulate dal Ministero in data successiva al termine di trenta giorni, che non può considerarsi perentorio per l'esercizio di una potestà amministrativa diretta alla salvaguardia della salute pubblica.

5) COMUNICAZIONI A FINI STATISTICI RELATIVE ALL'AVVIO, AL COMPLETAMENTO, ALLA EVENTUALE RINUNCIA O INTERRUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

Al fine di istituire un Registro Nazionale delle sperimentazioni, e quindi senza previsione di riscontro da parte del Ministero, gli sponsor delle sperimentazioni sono tenuti a comunicare tempestivamente al Ministero della Sanità stesso l'effettivo avvio della sperimentazione, indicando gli estremi della pronuncia ministeriale cui si riferisce la sperimentazione, dichiarandone la relativa conformità (nessun emendamento può essere proposto in questa fase), indicando la data di inizio e di fine della sperimentazione, i centri coinvolti (universitari o ospedalieri; se altri, debbono già essere stati ritenuti idonei dal Ministero al momento della deliberazione) ed il numero di soggetti in studio per ciascun centro. (Detta comunicazione sostituisce la precedente scheda B di cui alla nota n° 800.C.35.75/827bis del 28 maggio 1991 del Ministero della Sanità).

Analogamente gli sponsor delle sperimentazioni sono tenuti a comunicare il completamento delle stesse ed una breve relazione riassuntiva sui risultati ottenuti (una pagina), nonché, con la massima tempestività, l'eventuale rinuncia o interruzione della sperimentazione stessa. Al riguardo si rinvia agli specifici allegati.

6) FARMACOVIGILANZA

Si conferma la necessità di attenersi agli obblighi di Farmacovigilanza previsti dalla normativa vigente (tra cui la Circolare 29 aprile 1993, n° 12-bis, pubblicata sulla G.U. n° 117 del 21 maggio 1993, e Decreto Legislativo 18 febbraio 1997, n° 44, pubblicato sul S.O. n° 49/L alla G.U. n° 54 del 6 marzo 1997).

7) SPERIMENTAZIONI CLINICHE CON PARTICOLARI MEDICINALI

a) Radiofarmaci.

Per quanto riguarda i radiofarmaci, oltre alla necessità della summenzionata deliberazione, si ricorda che l'art. 108 del D.L.vo 17 marzo 1995, n. 230 (S.O. n. 74 alla G.U. n. 136 del 13 giugno 1995), prevede che l'esposizione di persone a scopo di ricerca scientifica possa essere effettuata solo nell'ambito di programmi, che nel caso in questione corrispondono ai protocolli clinici, approvati dal Ministro della Sanità. Sarà pertanto necessario, al fine della valutazione di detti protocolli, trasmettere al Ministero la documentazione di cui all'allegato 5 e 5 bis.

E' opportuno sottolineare che il citato D.L.vo non esonera il proponente dal sottoporre per l'approvazione al Comitato Etico i protocolli sperimentali, ai sensi del richiamato D.M. 27 aprile 1992.

b) Terapia genica.

Le sperimentazioni tramite prodotti per terapia genica debbono essere eseguite conformemente alle specifiche linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità, pubblicate sul "Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità" vol. 9, n° 10 del mese di ottobre 1996 (e

successivi aggiornamenti), ed in conformità alle norme vigenti nel settore (D.L.vo 3 marzo 1993 n° 91 “Attuazione della direttiva 90/219/CEE concernente l’impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati”, pubblicato nel S.O. n° 34 alla G.U. n° 78 del 3 aprile 1993; Direttiva 90/220/CEE del 23 aprile 1990, G.U. CEE n. L. 239 del 28 agosto 1991). Tali sperimentazioni saranno sottoposte dal Ministero al parere dell’Istituto Superiore di Sanità.

c) Terapia cellulare somatica.

Per le sperimentazioni con questi medicinali è necessario seguire le specifiche linee guida dell’I.S.S. per l’avvio degli studi clinici di Fase I/II con cellule umane viventi per la terapia cellulare somatica di cui al Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità, Vol. 10, N. 5, maggio 1997 e successivi aggiornamenti. Tali sperimentazioni saranno sottoposte dal Ministero al parere dell’Istituto Superiore di Sanità.

d) Medicinali per la cui produzione siano stati utilizzati materiali di origine bovina.

A questi medicinali si applica quanto previsto dal Decreto del Ministro della Sanità 14 febbraio 1997, pubblicato sulla G.U. n. 77 del 3 aprile 1997. La documentazione da trasmettere ai sensi del richiamato Decreto deve essere esplicitamente indirizzata, sia sulla busta contenente i dossier sia nella lettera di trasmissione, al “Gruppo di esperti per l’istruttoria in tema di medicinali provenienti da materiale di origine bovina”, presso il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità, indicando se trattasi di domande relative a:

- medicinali già in possesso del giudizio di notorietà ai fini della sperimentazione clinica (allegare, al riguardo, copia della delibazione);
- ottenimento del giudizio di notorietà per farmaci di non nuova istituzione (in questo caso, allegare copia della prima pagina della domanda di delibazione, che deve essere trasmessa all’Ufficio Sperimentazione Clinica dei Medicinali di questo Dipartimento, con plico separato).

e) Sperimentazioni con medicinali somministrati tramite dispositivi medici.

Oltre a quanto previsto dalla presente Circolare relativamente al medicinale in sperimentazione, è necessario che il dispositivo destinato a somministrare la sostanza sia conforme a quanto previsto dalla direttiva 93/42/CEE del Consiglio del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici, pubblicata sulla G.U. delle Comunità Europee n. L. 169, del 13 luglio 1993, e recepita con Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n° 46, pubblicato sul S.O. n° 49/L alla G.U. n° 54 del 6 marzo 1997.

Pertanto, prima dell’avvio della sperimentazione, il proponente deve munirsi dei necessari riconoscimenti di conformità del dispositivo alla ricordata direttiva, che, per quanto di competenza del Ministero della Sanità, vengono rilasciati dal Dipartimento delle professioni sanitarie, delle risorse umane e tecnologiche in sanità e dell’assistenza sanitaria di competenza statale.

## 8) ALCUNE MODALITA’ DI TRASMISSIONE DELLE COMUNICAZIONI

I proponenti sono richiesti di limitare per quanto possibile la presentazione al Ministero di integrazioni ed emendamenti a domande già presentate. Qualora detti emendamenti o

integrazioni siano indispensabili, si invita a trasmetterli con una singola richiesta, motivata, ad integrazione della domanda di delibazione alla quale si riferiscono (all. 1 ter). Tale richiesta determina la perdita della priorità già acquisita dalla domanda iniziale e l'attribuzione del nuovo ordine cronologico risultante dalla data di arrivo.

Per quanto riguarda il codice di riferimento del piano clinico generale attribuito dal proponente, si fa presente che esso deve permanere immutato nel tempo; i mutamenti di detto codice non consentono la continuità dell'azione amministrativa e possono richiedere il riesame dell'intera materia. I codici di riferimento dei singoli protocolli sperimentali che afferiscono allo stesso piano clinico generale debbono riferirsi al codice del piano clinico generale.

Ogni richiesta di delibazione o di Fase IV, anche se relativa al medesimo medicinale, deve essere oggetto di domanda separata, su carta da bollo, corredata dalla necessaria documentazione.

#### 9) PRODUZIONE DEI MEDICINALI IN SPERIMENTAZIONE

Anche ai medicinali destinati alla sperimentazione clinica si applica quanto previsto dalle norme vigenti in materia di fabbricazione dei medicinali e dalle norme comunitarie di buona prassi di fabbricazione (G.M.P.).

Nei casi in cui debbano essere utilizzate prassi diverse, per le peculiarità richieste da prodotti in fasi iniziali di sperimentazione, è necessario seguire le indicazioni di cui al documento comunitario "Manufacture of investigational medicinal products; revision of an annex to the E.U. Guide to Good Manufacturing Practice" (PHARM 142)\*.

#### 10) CENTRI DI SPERIMENTAZIONE

Per quanto riguarda i Centri nei quali si svolge la sperimentazione, se trattasi di Centri universitari od ospedalieri sarà utile una prima elencazione di massima al momento della richiesta del giudizio di notorietà e sarà necessaria la successiva elencazione (di cui al paragrafo 5) definitiva al momento dell'avvio della ricerca; per detti centri non è necessaria alcuna pronuncia da parte del Ministero, trattandosi di Centri dichiarati idonei dal D.M. 27 aprile 1992.

Se trattasi di Centri non universitari o non ospedalieri, per le sperimentazioni che non siano di Fase IV, è necessaria una specifica richiesta per ottenere da parte del Ministero il riconoscimento dell'idoneità ai sensi dell'art. 3 del D.M. 27 aprile 1992. Detta richiesta (allegato 3) deve pervenire preferibilmente al Ministero congiuntamente alla domanda per la delibazione, corredata da una documentazione recante informazioni sull'eventuale accreditamento o convenzionamento, nonché relative al personale, alle strutture, alle

---

\* in via di pubblicazione da parte della Commissione Europea sulla nuova edizione, attualmente in corso di stampa, del volume I "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità Europea", reperibile presso l'Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità Europee (L-2985 Luxembourg), nonché di prossima pubblicazione nel sito Internet del Ministero della Sanità e della Commissione Europea.

attrezzature, al bacino di utenza ed alle esperienze scientifiche nel settore della sperimentazione che si vuole attuare.

Si ricorda che, per le sperimentazioni di fase IV, l'utilizzazione di Centri al di fuori di ospedali ed istituti pubblici è prevista ai sensi del D.M. 4 dicembre 1990 solo per esigenze di sanità pubblica che valgano a motivare una espressa richiesta in tal senso da parte del Ministero della Sanità.

Per quanto riguarda i centri clinici che conducono sperimentazioni tramite prodotti di terapia genica, essi debbono possedere le caratteristiche di cui alla normativa riportata nel precedente paragrafo 7, lettera b).

## 11) CONCLUSIONI

Ogni domanda che pervenga successivamente al 15° giorno dalla data di pubblicazione della presente Circolare sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, in difformità a quanto indicato nella Circolare stessa e nei relativi allegati, sarà ritenuta formalmente inidonea e restituita al proponente per il relativo perfezionamento. La data di ricezione da parte del Ministero di una domanda completa e corretta in tutte le sue parti determinerà l'ordine cronologico di valutazione della sperimentazione.

Le schede A ed eventuali relativi emendamenti già pervenuti al Ministero entro la data suindicata saranno valutati ai fini della deliberazione, mentre le schede B relative a sperimentazioni diverse dalla fase IV ed eventuali relativi emendamenti, integrazioni e comunicazioni saranno considerati a fini statistici e non saranno oggetto di pronuncia del Ministero. Le schede B relative alle fasi IV saranno oggetto di valutazione; esse non devono essere connotate come schede B, dovendosi seguire quanto indicato nell'allegato 4.

Fatta eccezione per i protocolli relativi a radiofarmaci o a Fasi IV e per i pareri dell'Istituto Superiore di Sanità a seguito degli accertamenti sulla composizione ed innocuità dei prodotti di nuova istituzione, la cui approvazione resta di competenza ministeriale, i pareri negativi e/o osservazioni critiche precedentemente espressi dal Ministero nel merito dei protocolli di sperimentazione, relativamente a domande che hanno ottenuto una favorevole deliberazione ministeriale, debbono essere riferiti dal proponente la sperimentazione ai Comitati Etici competenti.

La presente Circolare sarà pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Il Dirigente Generale

Visto, si approva  
Il Ministro

## ELENCO ALLEGATI

- All. 1: Domanda di delibazione.
- All. 1 bis: Schema riassuntivo per la domanda di delibazione, ecc..
- All. 1 ter: Valutazione di emendamenti/integrazioni ai fini della delibazione.
- All. 1 quater: Definizione degli studi clinici.
- All. 2 a,b,c,d,e: Comunicazioni inizio, completamento, rinuncia o interruzione della sperimentazione; sintesi dei risultati ottenuti (Fasi I - II - III, Bioequivalenza e Biodisponibilità).
- All. 3: Richiesta riconoscimento idoneità di centri non universitari e non ospedalieri.
- All. 4: Sperimentazioni di Fase IV.
- All. 4 bis: Schema riassuntivo per gli studi di Fase IV.
- All. 4 a,b,c,d,e: Comunicazioni inizio, completamento, rinuncia o interruzione della sperimentazione; sintesi dei risultati ottenuti (Fasi IV).
- All. 5: Richiesta di approvazione delle sperimentazioni con radiofarmaci.
- All. 5 bis: Schema riassuntivo per i radiofarmaci.



## Allegato 1

### **Domanda e relativa documentazione da trasmettere al Ministero della Sanità ai fini del riconoscimento di prodotto di non nuova istituzione (delibazione) (per gli studi di fase II, III, bioequivalenza e biodisponibilità).**

La domanda di riconoscimento di prodotto di non nuova istituzione, in carta da bollo, deve essere trasmessa al Ministero della Sanità, Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, Ufficio Sperimentazione Clinica, firmata dal legale rappresentante (o da un suo delegato) della Ditta/Ente proponente che funge da sponsor della sperimentazione. Essa deve precisare:

titolo del piano clinico generale; nome o sigla del medicinale; classe farmacologica di appartenenza; principio attivo; codice ATC (almeno di 1° e 2° livello) proposto per l'indicazione per la quale si esegue la sperimentazione; codice di identificazione del piano clinico generale al quale dovranno far riferimento tutti i relativi protocolli sperimentali da sottoporre al Comitato Etico; fase della sperimentazione (II, III, Bioequivalenza, Biodisponibilità - v. all. 1 quater); indicazione proposta ed indicazioni eventualmente già autorizzate in Italia o in altri Stati.

Alla domanda deve essere allegata una apposita dichiarazione di:

- assunzione delle responsabilità connesse con il piano clinico generale; nome, titolo ed indirizzo del responsabile medico aziendale del piano clinico generale;
- assunzione degli oneri finanziari relativi agli studi afferenti al piano clinico generale, da cui risulti che non gravano né sul S.S.N., né sui pazienti;
- copertura assicurativa per i soggetti in studio, da sottoporre all'approvazione del Comitato Etico;
- status registrativo all'estero;
- conformità della produzione del prodotto oggetto di sperimentazione alle norme vigenti in materia di buona pratica di produzione, oppure al documento comunitario di cui al paragrafo 9 della Circolare, spiegandone le motivazioni;
- assenza nella composizione e in tutte le fasi di preparazione del farmaco in studio di materiali di origine bovina. (In caso contrario, dichiarazione che viene seguita anche la procedura di cui al D.M. 14 febbraio 1997, pubblicato sulla G.U. n° 77 del 3 aprile 1997 o, se detta procedura è stata già completata, comunicazione e copia dei relativi risultati)).

Deve, altresì, essere allegata una sintesi dei dati di farmacovigilanza, ove esistenti, nonché l'assicurazione di comunicare al Ministero:

- ogni inattesa reazione avversa seria associata con la somministrazione del farmaco, nonché ogni altra notizia che possa modificare la delibazione Ministeriale o il giudizio sulla innocuità e composizione espresso dall'I.S.S.;
- l'inizio ed il completamento delle singole sperimentazioni relative al farmaco delibato, nonché eventuali rinunce o interruzioni delle sperimentazioni, con le modalità di cui alla presente circolare e relativi allegati.

La domanda deve, inoltre, recare in allegato:

- I Investigator Brochure aggiornata e redatta secondo le linee guida I.C.H./G.C.P.;
- II a firma del medico aziendale responsabile della sperimentazione:
- a) dichiarazione che gli studi clinici, afferenti al piano generale di sperimentazione, saranno condotti secondo la G.C.P., solo dopo l'approvazione, da parte dei Comitati Etici, del protocollo sperimentale e del testo del consenso informato redatti secondo la G.C.P. e degli altri documenti previsti dalla G.C.P. stessa;
- b) sintetica descrizione dei seguenti elementi fondamentali relativi al prodotto da utilizzare ed al piano clinico generale (indicando tra parentesi, ove appropriato, le pagine dell'Investigator's Brochure o di altra eventuale documentazione in cui sono descritti i relativi dettagli):

*Prodotto in studio*

- nome e descrizione del prodotto in studio e delle eventuali associazioni con altri prodotti: esatta composizione quali-quantitativa in principi attivi, eccipienti ed altri accessori che saranno impiegati nella forma farmaceutica che si intende sottoporre a sperimentazione clinica. Meccanismi d'azione del farmaco; confronto con altri farmaci standard della stessa classe e breve discussione sui vantaggi e svantaggi del farmaco in studio. Interazioni con gli altri farmaci che eventualmente verranno utilizzati nella sperimentazione o comunque nel trattamento dei pazienti in studio, se noti. Eventuali approvazioni/autorizzazioni alla sperimentazione e registrazioni in Italia ed all'estero;
  - riassunto schematico dei risultati ottenuti da studi preclinici, con particolare riferimento agli aspetti tossicologici, aventi potenzialmente una certa rilevanza clinica e dei risultati ottenuti da studi clinici importanti per lo studio in questione, indicando il n° di soggetti che hanno completato studi e fasi precedenti e precisando il dosaggio massimo usato.
- Farmacocinetica umana:
- dovranno essere forniti dati sull'assorbimento, sulla distribuzione, sul metabolismo e sull'escrezione riguardanti la dose proposta e la via di somministrazione e, se disponibili, anche per altre dosi e vie di somministrazione.
- Dovranno essere tenuti in considerazione i seguenti punti, ove possibile:
- confronto tra i parametri farmacocinetici umani ed animali, in particolare modo per le specie utilizzate in studi tossicologici;
  - effetti del dosaggio, della via di somministrazione, dell'età, del sesso, della razza e del cibo sulla biodisponibilità;
- riassunto dei rischi e dei benefici noti e potenziali sui soggetti umani, se esistono, con i dati aggiornati sulle reazioni avverse;

*Piano clinico generale*

- descrizione e giustificazione della via di somministrazione, del dosaggio, della posologia e del/i periodo/i di trattamento; il dosaggio massimo giornaliero proposto e la durata massima del trattamento;
- descrizione della popolazione in studio (principali criteri di inclusione ed esclusione);
- riferimenti a lavori e dati che sono fondamentali per il piano clinico generale e che forniscono una base di partenza per lo studio stesso;

- descrizione dettagliata degli obiettivi e dello scopo del piano clinico generale (indicare, tra l'altro, la fase della sperimentazione proposta e l'indicazione proposta);
  - indicazione dei criteri per l'interruzione del trattamento;
- c) informazioni amministrative ed altro:
- centri italiani partecipanti allo studio, e se lo studio fa parte di una multicentrica internazionale. Nel caso si vogliano utilizzare centri non universitari e non ospedalieri, è necessario compilare ed allegare la richiesta di riconoscimento di idoneità degli altri centri, come da allegato 3;
  - data prevista di inizio del 1° studio;
  - 30 (trenta) copie della scheda riassuntiva, come da allegato;
  - una fotocopia della prima pagina della richiesta
  - 5 (cinque) etichette autoadesive con stampato l'indirizzo completo del proponente.

**N.B.:**

Ogni richiesta di delibazione deve essere relativa ad un solo farmaco e, per quel farmaco, deve essere relativa ad una sola indicazione, una sola associazione di farmaci, una sola via di somministrazione. Nel caso di più di una richiesta relativa allo stesso farmaco già deliberato o già sottoposto alla delibazione, per le quali il Ministero ha comunque già espresso un parere o ha risposto al proponente, si debbono indicare esplicitamente i riferimenti della avvenuta delibazione o risposta (da allegare in copia). Nel caso di precedenti domande relative allo stesso farmaco alle quali il Ministero non ha ancora risposto, si debbono indicare i riferimenti della richiesta già presentata (data; n° di codice della sperimentazione e, se il Ministero lo ha comunicato, eventuale n° di riferimento assegnato dal Ministero); è opportuno allegare la fotocopia della prima pagina della richiesta già sottoposta, con scritto in calce che si tratta di richiesta già presentata per lo stesso farmaco. Se trasmesse alla stessa data, ciascuna richiesta deve far riferimento all'altra, come sopra specificato.

La domanda di delibazione e la relativa documentazione deve essere trasmessa a:

Ministero della Sanità  
 Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza  
 Ufficio Sperimentazione Clinica dei Farmaci  
 Piazzale dell'Industria, 20  
 00144 Roma

Allegato: schema riassuntivo della sperimentazione sottoposta alla delibazione.

Allegato 1 bis

**PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:**

*N.ro cronologico:*

*Data di ricezione:*

**SCHEMA RIASSUNTIVO PER LA RICHIESTA DI  
DELIBAZIONE/GIUDIZIO DI NOTORIETA'  
PER GLI STUDI DI FASE II-III,  
BIOEQUIVALENZA E BIODISPONIBILITA'  
E PER LE RICHIESTE DI FASE I**

**ditta/sponsor:**

**titolo del piano clinico generale:**

**codice identificativo del piano clinico generale:**

**specialità' medicinale (nome o sigla):**

**principio/i attivo/i:**

**codice CAS (ove disponibile):**

**classe farmacologica di appartenenza:**

**codice ATC proposto (secondo codifica OMS):**

**codice ICD:**

**fase della sperimentazione clinica:**

**indicazione proposta:**

**forma farmaceutica (secondo codifica CPMP):**

**via di somministrazione (secondo codifica CPMP):**

**durata del trattamento:**

**schema di trattamento:**

**posologia:**

**eventuali associazioni:**

**AIC in Italia**                      sì  / no   
**all'estero**                        sì  / no

**Paesi esteri:**

**indicazione dell'AIC, posologia, via di somministrazione e forme farmaceutiche autorizzate:**

**precedenti approvazioni/autorizzazioni alla sperimentazione per la stessa indicazione proposta:**

**in Italia**                            sì  / no   
**all'estero**                        sì  / no

**precedenti studi clinici completati per l'indicazione proposta**

codice identificativo dello studio clinico	fase dello studio	n.ro sogg. effettivamente trattati	dosaggio/die	forma farmac.	via di somm.ne	durata del tratt.to	risultati

**obiettivo/i dello/degli studio/i:**

**tipologia dei soggetti da arruolare (specificare se pazienti o volontari sani):**

**principali criteri di inclusione/esclusione:**

**n.ro dei soggetti da arruolare:**

***pag. 2 Sponsor:***  
***Principio attivo:***

**eventuale terapia concomitante:**

**firma del medico aziendale (o della struttura proponente) responsabile:**

**si trasmette in 30 copie**

***PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:***

*Osservazioni/parere dell'Ufficio:*

*Parere motivato degli "Esperti" (fav. al giudizio di notorietà, non fav. al giudizio di notorietà: si richiedono gli accertamenti dell'I.S.S. sulla composizione e l'innocuità del prodotto; si richiedono pareri specifici all'I.S.S.):*

*pag. 3 Sponsor:  
Principio attivo:*

## Allegato 1 ter

### **Domanda di valutazione di emendamenti/integrazioni ai fini della delibazione.**

La domanda deve essere trasmessa a firma del rappresentante legale (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Gli emendamenti debbono essere trasmessi al Ministero, con i limiti indicati nella circolare cui è annesso il presente allegato.

La richiesta deve far riferimento alla domanda di delibazione cui si riferisce, la data in cui essa è stata spedita o depositata presso il Ministero, il codice di riferimento della sperimentazione, il n° di riferimento assegnato dal Ministero (se comunicato dal Ministero stesso).

La richiesta di valutazione di emendamenti o di integrazioni sarà valutata secondo l'ordine cronologico di arrivo della stessa, insieme alla domanda di delibazione alla quale gli emendamenti si riferiscono (ove essa non sia stata già valutata).

Gli emendamenti e/o integrazioni da sottoporre al Ministero riguardano esclusivamente tematiche di interesse della delibazione, cioè il riconoscimento del farmaco quale composto di non nuova istituzione e che non necessita quindi delle valutazioni sulla innocuità e composizione dell'Istituto Superiore di Sanità.

Debbono essere trasmessi solo emendamenti e/o integrazioni che possano modificare il giudizio di notorietà del farmaco, con particolare riferimento alla sua innocuità e composizione, quali quelli relativi:

- alla fase dello studio;
- al medicinale in studio;
- alle indicazioni proposte;
- alla posologia e durata del trattamento;
- alle associazioni con altri farmaci;
- alla forma farmaceutica;
- alle vie di somministrazione;
- ai criteri generali di inclusione ed esclusione.

**N.B.:** L'emendamento o l'integrazione deve essere chiaramente ed inequivocabilmente in evidenza rispetto a quanto è stato già trasmesso precedentemente al Ministero. Ove appropriato, si deve omettere di ritrasmettere il testo completo cui si riferisce l'emendamento o l'integrazione.

## Allegato 1 quater

### **Definizione degli studi clinici.**

*(dall'allegato al D.M. 27 aprile 1992, S.O. n. 86 alla G.U. n. 139 del 15 giugno 1992)*

In questo contesto, per studio clinico su medicinale/i si intende ogni studio sistematico sull'uomo, sia paziente che volontario non-paziente, al fine di scoprire o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa al/i prodotto/i in esame, e/o di studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV. Non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi, ed esistono al riguardo opinioni discordi sui dettagli e sulla metodologia. Qui di seguito vengono in breve definite le singole fasi, in base alle finalità relative allo sviluppo clinico dei prodotti medicinali.

#### *a)* Fase I.

Primi studi su un nuovo principio attivo condotti nell'uomo spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica del principio attivo nell'uomo.

#### *b)* Fase II.

Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

#### *c)* Fase III.

Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo. L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali l'età, ecc.). Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono esser accettabili, come, ad esempio, nel caso di studi a lungo termine sulla sicurezza. Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni d'uso.

#### *d)* Fase IV.



Studi condotti dopo la commercializzazione del/i prodotto/i medicinale/i, anche se sulla definizione di questa fase non vi è un completo accordo. Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico). Secondo i casi, gli studi di fase IV richiedono condizioni sperimentali (che includono almeno un protocollo) simili a quelle sopra descritte per gli studi pre-marketing. Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.

## Allegato 2

### All. 2a      Comunicazione inizio sperimentazione di fase I, II, III, bioequivalenza e biodisponibilità

La comunicazione deve essere trasmessa entro 30 giorni dall'arruolamento del 1° paziente per ciascun centro a firma del rappresentante legale (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve indicare:

1. gli estremi della delibazione del Ministero (da allegare in copia) cui si riferisce la sperimentazione, dichiarandone la conformità (nessun emendamento deve essere trasmesso in questa fase);
2. gli estremi dell'approvazione (da allegare in copia) da parte dei comitati etici relativi ai centri coinvolti, del protocollo;
3. copia della composizione (nome, qualifica, struttura di appartenenza) dei comitati etici che hanno espresso il parere;
4. la data di inizio e la data prevista di fine della sperimentazione;
5. specificazione completa e indirizzo dei centri partecipanti (universitari o ospedalieri; se di altro tipo, i centri debbono essere già stati riconosciuti idonei dal Ministero per la specifica sperimentazione). Estremi di riferimento del riconoscimento di idoneità del Ministero per eventuali centri non universitari e non ospedalieri (da allegare). Il nome e titolo del medico responsabile della sperimentazione in ciascun centro e ruolo ricoperto nel centro;
6. il numero di soggetti in sperimentazione per ciascun centro.

All. 2b      Comunicazione di completamento della sperimentazione

La comunicazione deve essere trasmessa a firma del rappresentante legale (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve indicare:

1. gli estremi di riferimento della comunicazione di avvio della sperimentazione trasmessa al Ministero;
2. gli estremi della deliberazione (da allegare) cui si riferisce la sperimentazione, dichiarando che la sperimentazione è stata eseguita conformemente a detta deliberazione e ad eventuali emendamenti alla deliberazione stessa approvati dal Ministero;
3. gli estremi dell'approvazione, da parte dei comitati etici relativi ai centri coinvolti, del protocollo, dichiarando che la sperimentazione è stata eseguita conformemente a quanto approvato dai Comitati Etici;
4. la data effettiva di inizio e fine della sperimentazione;
5. specificazione completa e indirizzo dei centri effettivamente partecipanti (universitari o ospedalieri o, se diversi, ritenuti idonei dal Ministero, indicando gli estremi di tale riconoscimento e allegandone copia); il nome e titolo del medico responsabile della sperimentazione in ciascun centro e ruolo ricoperto nel centro;
6. il numero dei soggetti effettivamente sottoposti allo studio in ciascun centro;
7. dichiarazione che sarà trasmessa al Ministero sintesi dei risultati della sperimentazione non appena elaborata.

All. 2c      Comunicazione di rinuncia alla sperimentazione

La comunicazione deve essere tempestivamente trasmessa a firma del rappresentante legale (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve indicare:

1. gli estremi di riferimento della deliberazione (da allegare) cui si riferisce la sperimentazione o, se ancora non deliberata dal Ministero, gli estremi di riferimento della richiesta di deliberazione (allegare copia della sola richiesta trasmessa a suo tempo, senza gli allegati);
2. motivi della rinuncia (se dovuta a pareri non favorevoli dei comitati etici, copia dei pareri stessi).

All. 2d      Comunicazione di interruzione della sperimentazione

La comunicazione deve essere trasmessa entro 30 giorni a firma del legale rappresentante (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve indicare:

1. gli estremi di riferimento della delibazione (da allegare) cui si riferisce la sperimentazione;
2. gli estremi della comunicazione di avvio della sperimentazione (da allegare);
3. i motivi nel dettaglio che hanno portato alla decisione di interrompere la sperimentazione;
4. la data effettiva di avvio della sperimentazione, la data di interruzione, i centri che effettivamente avevano iniziato la sperimentazione e il numero di soggetti effettivamente reclutato per ciascun centro;
5. una sintesi dei risultati parziali ottenuti;
6. notizie sul follow up dei soggetti arruolati.

**N.B.:** Restano validi i limiti temporali previsti dalle norme di farmacovigilanza.

All. 2e      Trasmissione della sintesi dei risultati ottenuti dalla sperimentazione

La sintesi dei risultati ottenuti deve essere trasmessa al Ministero a firma del legale rappresentante (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve trasmettere:

1. copia della comunicazione di completamento della sperimentazione;
2. breve sintesi dei risultati ottenuti con particolare riferimento agli obiettivi ed alle valutazioni e conclusioni sullo studio effettuato.

### Allegato 3

#### **Richiesta di riconoscimento di idoneità dei centri non universitari e non ospedalieri per condurre sperimentazioni di fase I, II, III, nonché di bioequivalenza e biodisponibilità.**

La richiesta in oggetto deve essere trasmessa, per quanto possibile, contestualmente alla richiesta di delibazione.

Essa deve indicare le seguenti caratteristiche delle strutture non universitarie e non ospedaliere, con particolare riferimento all'area di appartenenza della specifica sperimentazione proposta:

1. riconoscimenti/collegamenti della Regione/ASL/Università, ecc.: convenzioni, accreditamenti, ecc.;
2. esistenza di un coordinamento della sperimentazione da parte di una struttura universitaria o ospedaliera: indicare quale struttura e nome e qualifica del responsabile;
3. caratteristiche strutturali, attrezzature, n° posti letto, laboratori, ecc.;
4. numero pazienti/mese per la patologia oggetto della sperimentazione;
5. personale laureato addetto alla sperimentazione: dati qualitativi e quantitativi (qualifica, esperienze professionali nel settore specifico della sperimentazione, ecc.);
6. precedenti esperienze scientifiche nel settore della sperimentazione (elenco pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi 3 anni dalla struttura, nel settore della sperimentazione).

Inoltre, se si tratta di un Istituto privato di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, indicare se il riconoscimento scientifico è nel settore della sperimentazione.

## Allegato 4

### **Documentazione da presentare per le richieste di sperimentazione di fase IV.**

La domanda deve essere trasmessa al Ministero della Sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza - Ufficio Sperimentazione Clinica- firmata dal legale rappresentante (o da un suo delegato) della Ditta/Ente proponente che funge da sponsor della sperimentazione. Essa deve precisare:

titolo dello studio; nome del medicinale; classe farmacologica di appartenenza; principio attivo; codice ATC; codice di identificazione del protocollo sperimentale sottoposto al Comitato Etico; fase della sperimentazione (IV); indicazioni autorizzate in Italia.

Alla domanda deve essere allegata una apposita dichiarazione di:

- assunzione delle responsabilità connesse con l'esecuzione dello studio; nome, titolo ed indirizzo del responsabile medico aziendale dello studio;
- assunzione degli oneri finanziari relativi allo studio, da cui risulti che non gravano né sul S.S.N., né sui pazienti;
- copertura assicurativa per i soggetti in studio da sottoporre all'approvazione del comitato etico;
- assenza nella composizione ed in tutte le fasi di preparazione del farmaco in studio di materiale di origine bovina. (In caso contrario, dichiarazione che viene seguita anche la procedura di cui al D.M. 14 febbraio 1997, pubblicato sulla G.U. n° 77 del 3 aprile 1997 o, se detta procedura è stata già completata, comunicazione e copia dei relativi risultati);
- impegno a comunicare al Ministero l'inizio ed il completamento della sperimentazione, nonché eventuali rinunce o interruzioni, con le modalità di cui alla presente circolare e relativi allegati.

La domanda deve contenere, inoltre, a firma del medico aziendale responsabile della sperimentazione:

- dettagliata descrizione degli obiettivi e dello scopo della sperimentazione e relativi presupposti scientifici;
- dimostrazione della necessità della sperimentazione per le finalità proprie delle fasi IV, ai fini di una migliore conoscenza delle caratteristiche del prodotto, con particolare riferimento alla sua sicurezza di impiego ed in relazione al complesso dei dati già disponibili sull'impiego terapeutico del prodotto preso in considerazione;
- eventuali possibilità di acquisire nuovi dati di valutazione sul farmaco con modalità alternative;
- eventuali finalità della sperimentazione utili per l'Autorità Sanitaria preposta alla valutazione dei medicinali;
- data di registrazione del farmaco e data di commercializzazione in Italia;
- sintesi dei dati di farmacovigilanza;
- ampiezza e volume di utilizzazione del prodotto;
- importanza e rilevanza terapeutica del principio attivo;
- ampiezza e selettività della casistica proposta;
- analoghe sperimentazioni effettuate in Italia e all'Estero e relativa analisi dei risultati;
- aderenza della sperimentazione alla scheda tecnica (dosaggi, associazioni, indicazioni, schema posologico);
- numero totale dei pazienti da coinvolgere, numero dei centri e numero di pazienti per centro;
- centri partecipanti allo studio (esclusivamente Ospedali o Istituti Pubblici);



- denominazione completa del centro, nome e titolo del responsabile della sperimentazione in ciascun centro;
- descrizione dei centri, indicando:

- a) caratteristiche strutturali, relativamente al settore oggetto della sperimentazione, attrezzature, numero posti letto, laboratori, ambulatori;
  - b) numero pazienti/mese, per la patologia oggetto della sperimentazione;
  - c) personale laureato addetto alla sperimentazione: dati quantitativi e qualitativi (qualifica, esperienze professionali nel settore specifico della sperimentazione, ecc.);
  - d) precedenti esperienze scientifiche nel settore della sperimentazione (elenco pubblicazioni scientifiche prodotte negli ultimi tre anni dalla struttura nel settore della sperimentazione).
- Inoltre, se si tratta di Istituto pubblico di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, indicare se il riconoscimento a carattere scientifico è nello stesso settore della sperimentazione o in altro settore.

La domanda deve, infine, recare in allegato:

- a) copia della scheda tecnica e del foglio illustrativo del farmaco;
- b) copia del parere favorevole dei comitati etici competenti per i centri partecipanti, sul protocollo sperimentale redatto secondo le I.C.H./G.C.P. (doc. I.C.H. Topic E6 Good Clinical Practice Consolidated Guideline, CPMP/ICH/135/95, approvato dal C.P.M.P. il 17 luglio 1996 per l'entrata in vigore il 17 gennaio 1997) ed eventualmente modificato secondo le indicazioni dei citati comitati etici;
- c) copia del suddetto approvato protocollo, firmato dal medico aziendale responsabile della sperimentazione, che sviluppi particolarmente i seguenti punti del citato documento:

- 6.3 Obiettivi e scopo dello studio
- 6.4 Disegno dello studio (da 6.4.1 a 6.4.9)
- 6.5 Selezione e criteri per il ritiro dei soggetti dallo studio (da 6.5.1 a 6.5.3)
- 6.6 Trattamento dei soggetti (da 6.6.1 a 6.6.3)
- 6.7 Valutazione dell'efficacia (6.7.1 e 6.7.2)\*
- 6.8 Valutazione della sicurezza (da 6.8.1 a 6.8.4)\*
- 6.9 Piano statistico (da 6.9.1 a 6.9.7)
- 6.10 Accesso diretto alla fonte dei dati e dei documenti
- 6.11 Controllo di qualità e garanzia di qualità
- 6.12 Considerazioni di carattere etico
- 6.13 Gestione dei dati e conservazione dei record

- d) testo del consenso informato redatto secondo quanto previsto dal paragrafo 4.8.10 del citato documento I.C.H./G.C.P. e dichiarazione che saranno seguite le procedure di cui al paragrafo 4.8 del documento stesso;
- e) data orientativa di inizio dello studio;
- f) 30 (trenta) copie dello schema riassuntivo come da allegato;
- g) 5 (cinque) etichette autoadesive con stampato l'indirizzo completo del proponente.
- h) una fotocopia della prima pagina della richiesta.

\* *Errata corrige rispetto al testo pubblicato in Gazzetta Ufficiale.*

Allegato: schema riassuntivo per le sperimentazioni di fase IV.

**PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:**

*N.ro cronologico:*

*Data di ricezione:*

**SCHEMA RIASSUNTIVO PER GLI STUDI DI FASE IV**

**ditta/sponsor:**

**titolo dello studio:**

**codice indentificativo del protocollo di studio:**

**specialità' medicinale (nome o sigla):**

**principio/i attivo/i:**

**codice CAS (ove disponibile):**

**classe farmacologica di appartenenza:**

**codice ATC proposto (secondo codifica OMS):**

**codice ICD:**

**indicazione, dose e posologia autorizzata da utilizzare nello studio:**

**forma farmaceutica (secondo codifica CPMP):**

**via di somministrazione (secondo codifica CPMP):**

**durata del trattamento:**

**schema di trattamento:**

**eventuali associazioni:**

**data di registrazione del farmaco:**

**data di commercializzazione in Italia:**

**ampiezza e volume di utilizzazione del prodotto:**

**obiettivo/i dello studio:**

**disegno dello studio:**

controllato

randomizzato

gruppi parall.

altro

aperto

doppio cieco

multicentrico

cross-over

singolo cieco

internazionale

tipologia dei pazienti da arruolare:

principali criteri di inclusione/esclusione:

n.ro dei soggetti da arruolare:

analisi statistica:                    descrittiva                     inferenziale

campione calcolato:                sì'                     no

potenza dello studio:

numero dei centri:

numero di pazienti per centro:

principali parametri di valutazione:

eventuale terapia concomitante:

consenso informato:                sì                     no

firma del medico aziendale (o della struttura proponente) responsabile:

si trasmette in 30 copie

**PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:**

*Osservazioni/parere dell'Ufficio:*

*Parere motivato degli "Esperti" (fav., non fav., sosp.)*

*pag. 2 Sponsor:  
Principio attivo::*

All. 4a      Comunicazione di inizio sperimentazione di fase IV

La comunicazione deve essere trasmessa a firma del legale rappresentante (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve indicare:

1. gli estremi della presa d'atto (da allegare) del Ministero cui si riferisce la sperimentazione, dichiarandone la relativa conformità (nessun emendamento deve essere trasmesso in questa fase);
2. gli estremi dell'approvazione del protocollo, redatto secondo le G.C.P., da parte dei comitati etici relativi ai centri coinvolti (da allegare);
3. copia della composizione (nome, qualifica, struttura di appartenenza) dei Comitati Etici che hanno espresso il parere;
4. la data di inizio e di fine della sperimentazione;
5. specificazione completa e indirizzo dei centri partecipanti (esclusivamente Ospedali o Istituti Pubblici). Il nome e titolo del medico responsabile della sperimentazione in ciascun centro e ruolo ricoperto nel centro;
6. il numero di soggetti in sperimentazione per ciascun centro.

All. 4b            Comunicazione di completamento della sperimentazione di fase IV

La comunicazione deve essere trasmessa a firma del legale rappresentante (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve indicare:

1. gli estremi di riferimento della comunicazione di avvio della sperimentazione trasmessa al Ministero;
2. gli estremi della presa d'atto (da allegare) cui si riferisce la sperimentazione, dichiarando che la sperimentazione è stata eseguita conformemente al protocollo di cui alla presa d'atto del Ministero;
3. gli estremi dell'approvazione da parte dei comitati etici relativi ai centri coinvolti del protocollo redatto secondo le G.C.P., dichiarando che la sperimentazione è stata eseguita conformemente a quanto approvato dai Comitati Etici;
4. la data effettiva di inizio e fine della sperimentazione;
5. specificazione completa e indirizzo dei centri effettivamente partecipanti (esclusivamente Ospedali o Istituti Pubblici); il nome e titolo del medico responsabile della sperimentazione in ciascun centro e ruolo ricoperto nel centro;
6. il numero dei soggetti effettivamente sottoposti allo studio in ciascun centro;
7. dichiarazione che sarà trasmessa al Ministero sintesi dei risultati della sperimentazione non appena elaborata.

All. 4c            Comunicazione di rinuncia alla sperimentazione di Fase IV

La comunicazione deve essere trasmessa a firma del legale rappresentante (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve indicare:

1. gli estremi di riferimento della presa d'atto (da allegare) del Ministero cui si riferisce la sperimentazione o, se ancora in attesa della pronuncia del Ministero, gli estremi di riferimento della richiesta di sperimentazione (allegare copia della sola richiesta trasmessa a suo tempo, senza gli allegati);
2. motivi della rinuncia; se dovuta a pareri non favorevoli dei comitati etici, copia dei pareri stessi.

All. 4 d      Comunicazione di interruzione della sperimentazione di fase IV

La comunicazione deve essere trasmessa entro 30 giorni a firma del legale rappresentante (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve indicare:

1. gli estremi di riferimento della presa d'atto del Ministero (da allegare) cui si riferisce la sperimentazione;
2. gli estremi della comunicazione di avvio della sperimentazione (da allegare);
3. i motivi nel dettaglio che hanno portato alla decisione di interrompere la sperimentazione;
4. la data effettiva di avvio della sperimentazione, la data di interruzione, i centri che effettivamente avevano iniziato la sperimentazione e il numero di soggetti effettivamente reclutato per ciascun centro;
5. una sintesi dei risultati parziali ottenuti.

**N.B.:** Restano validi i limiti temporali previsti dalle norme di farmacovigilanza.



All. 4e      Trasmissione della sintesi dei risultati ottenuti dalla sperimentazione di fase IV

La sintesi dei risultati ottenuti deve essere trasmessa al Ministero a firma del legale rappresentante (o di un suo delegato) della Ditta/Ente che funge da sponsor della sperimentazione.

Essa deve trasmettere:

1. copia della comunicazione di completamento della sperimentazione;
2. breve sintesi dei risultati ottenuti con particolare riferimento agli obiettivi ed alle valutazioni e conclusioni sullo studio effettuato;
3. proposte operative che derivano dai risultati dello studio di fase IV effettuato.

## Allegato 5

### **Documentazione da presentare per ottenere l'approvazione di sperimentazioni con radiofarmaci.**

- Richiesta di:
- A) delibazione del farmaco
  - B) approvazione del programma (protocollo)

#### A) *Delibazione del farmaco.*

Per quanto riguarda la delibazione del farmaco è necessario seguire quanto previsto nell'allegato 1 e compilare la prima parte dell'allegato 5 bis.

#### B) *Approvazione del programma (protocollo).*

Per quanto riguarda l'approvazione del programma (protocollo) da parte del Ministro, come previsto dall'art. 108 del D.L.vo 17 marzo 1995, n. 230, è necessario che alla domanda sia allegata, a firma del medico aziendale responsabile della sperimentazione, la descrizione dei punti successivamente indicati relativi al documento I.C.H./G.C.P. (doc. I.C.H. Topic E 6 Good Clinical Practice Consolidated Guidelines, CPMP/ICH/135/95, approvato dal CPMP il 17 luglio 1996 per l'entrata in vigore il 17 gennaio 1997), che riguardano la stesura del protocollo sperimentale:

- 6.3 Obiettivi e scopo dello studio
- 6.4 Disegno dello studio (da 6.4.1 a 6.4.9).  
Le notizie relative al dosaggio debbono essere integrate con il dosaggio massimo giornaliero proposto e la durata massima del trattamento.
- 6.5 Selezione e criteri per il ritiro dei soggetti dallo studio (da 6.5.1. a 6.5.3)
- 6.6 Trattamento dei soggetti (da 6.6.1 a 6.6.3)
- 6.7 Valutazione dell'efficacia (6.7.1 e 6.7.2)
- 6.8 Valutazione della sicurezza (da 6.8.1 a 6.8.4)
- 6.9 Piano statistico (da 6.9.1 a 6.9.7)
- 6.10 Accesso diretto alla fonte dei dati e dei documenti
- 6.11 Controllo di qualità e garanzia di qualità
- 6.12 Considerazioni di carattere etico
- 6.13 Gestione dei dati e conservazione dei records

Inoltre, per quanto riguarda la specificità dei radiofarmaci, devono essere forniti i dettagli relativi a MBq utilizzati (dose singola, dose totale, n° delle dosi, intervallo tra le dosi); emivita fisica e biologica; dose equivalente mSv, ecc., nonché le specifiche in caso di KIT.

Deve inoltre essere allegato:

- testo del consenso informato redatto secondo quanto previsto dal paragrafo 4.8.10 del citato documento I.C.H./G.C.P. e dichiarazione che saranno seguite le procedure di cui al paragrafo 4.8 del documento stesso;
- dichiarazione che, ai sensi dell'art. 108 del D.L.vo 230/95, la ricerca non sarà condotta su donne sane in età fertile, salvo i casi in cui la gravidanza possa essere sicuramente esclusa;

- dichiarazione che tutte le attività connesse con il farmaco in sperimentazione e con la sperimentazione stessa, sono condotte in ottemperanza alle normative nazionali ed agli orientamenti comunitari in tema di radiofarmaci;
- dati aggiornati sulle reazioni avverse;
- i centri che si ritiene di coinvolgere nello studio, e se lo studio fa parte di una multicentrica internazionale. Nel caso si vogliano utilizzare centri non universitari e non ospedalieri, è necessario compilare ed allegare la richiesta di riconoscimento di idoneità degli altri centri, come da allegato 3;
- data orientativa di inizio dello studio;
- 30 (trenta) copie dello schema riassuntivo come da allegato.

**N.B.:** Ogni richiesta di approvazione di sperimentazione con radiofarmaci deve essere relativa ad un solo protocollo sperimentale. Nel caso di più richieste di approvazione di sperimentazione relative allo stesso radiofarmaco, di cui le precedenti già sottoposte all'approvazione e per le quali il Ministero ha comunque già espresso un parere o ha risposto al proponente, si debbono indicare esplicitamente i riferimenti dell'avvenuta risposta (da allegare in copia). Nel caso di precedenti domande relative allo stesso radiofarmaco, alle quali il Ministero non ha ancora risposto, si debbono indicare i riferimenti della richiesta già presentata (data, n° di codice della sperimentazione e, se il Ministero lo ha già comunicato, eventuale n° di riferimento assegnato dal Ministero stesso); è opportuno allegare la fotocopia della prima pagina della richiesta già sottoposta, con scritto in calce che si tratta di richiesta già presentata per lo stesso farmaco. Se trasmesse alla stessa data, ciascuna richiesta deve far riferimento all'altra, come sopra specificato.

Infine, deve essere allegato:

- 30 (trenta) copie dello schema riassuntivo del protocollo (programma) di sperimentazione con radiofarmaci sottoposto ad approvazione;
- una fotocopia della prima pagina della richiesta;
- 5 (cinque) etichette autoadesive con stampato l'indirizzo completo del proponente.

Allegato: schema riassuntivo della sperimentazione sottoposta alla deliberazione.

**PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:**

*N.ro cronologico:*

*Data di ricezione:*

**SCHEMA RIASSUNTIVO PER I RADIOFARMACI  
RICHIESTA DI DELIBAZIONE/GIUDIZIO DI NOTORIETA'  
APPROVAZIONE DEL PROGRAMMA (PROTOCOLLO)**

**DATI UTILI PER IL GIUDIZIO DI NOTORIETA'**

**ditta/sponsor:**

**titolo del programma di sperimentazione (protocollo):**

**codice identificativo del programma (protocollo) di sperimentazione:**

**specialità' medicinale (nome o sigla):**

**principio/i attivo/i:**

**codice CAS (ove disponibile):**

**classe farmacologica di appartenenza:**

**codice ATC proposto (secondo codifica OMS):**

**codice ICD:**

**fase della sperimentazione clinica:**

**indicazione proposta:  
(precisare)**

**uso diagnostico**

**uso terapeutico**

**forma farmaceutica (secondo codifica CPMP):**

**via di somministrazione (secondo codifica CPMP):**

**durata del trattamento:**

**dose singola MBq:**

**dose totale MBq:**

**n° delle dosi:**

intervallo tra le dosi:

emivita fisica:

emivita biologica:

dose equivalente mSv:

dose singola	dose totale	
		tessuto emopoietico
		tessuto gonadico
		organo bersaglio

in caso di KIT, fornire le necessarie specifiche relativamente alla:      molecola  
radionuclide  
legante

eventuali associazioni:

AIC    in Italia                      sì  / no   
       all'estero                      sì  / no       Paesi esteri:

indicazione dell'AIC, posologia, via di somministrazione e forme farmaceutiche autorizzate:

precedenti approvazioni/autorizzazioni alla sperimentazione per la stessa indicazione proposta:

in Italia                      sì  / no   
all'estero                    sì  / no

precedenti studi clinici completati per l'indicazione proposta

codice identificativo dello studio clinico	fase dello studio	n.ro sogg. effettivamente trattati	dosaggio/die	forma farmac.	via di somm.ne	durata del tratt.to	risultati

obiettivo/i dello/degli studio/i:

*pag. 2 Sponsor:  
Principio attivo:*

**DATI UTILI PER L'APPROVAZIONE DEL PROGRAMMA**

**disegno dello studio:** controllato  aperto  cross-over   
randomizzato  doppio cieco  singolo cieco   
gruppi parall.  multicentrico  internazionale   
altro :

**tipologia dei soggetti da arruolare (specificare se pazienti o volontari sani):**

**principali criteri di inclusione/esclusione:**

**n.ro dei soggetti da arruolare:**

**eventuale terapia concomitante:**

**analisi statistica:** descrittiva  inferenziale

**campione calcolato:** si'  no

**potenza dello studio:**

**numero dei centri:**

**numero di pazienti per centro:**

**principali parametri di valutazione:**

**eventuale terapia concomitante:**

**consenso informato:** sì  no

**firma del medico aziendale (o della struttura proponente ) responsabile:**

**si trasmette in 30 copie**

***PARTE RISERVATA ALL'UFFICIO:***

*Osservazioni/parere dell'Ufficio sul giudizio di notorietà:*

*sul programma (protocollo):*

*Parere motivato degli "Esperti" sul giudizio di notorietà:*

*sul programma (protocollo):*

*pag. 3 Sponsor:  
Principio attivo:*