



Ministero della Sanità

Circolare Ministeriale 10 luglio 1997 n.8 - "Sperimentazione clinica dei medicinali"

Il Ministero della Sanità con la circolare n°8 del 10 luglio 1997, approvata dalla Commissione Unica del Farmaco, ha regolamentato le modalità per richiedere la sperimentazione clinica dei farmaci, con l'obiettivo di accrescere le garanzie dei partecipanti agli studi clinici e snellire le procedure autorizzative.

La presente circolare riguarda le modalità di presentazione delle domande e della relativa documentazione per ottenere la pronuncia del Ministero della Sanità nel merito delle sperimentazioni cliniche del farmaco. Tale circolare risulta aggiornata in molti suoi punti dalla normativa emanata successivamente.

La normativa relativa alla autorizzazione e alle relative procedure per la sperimentazione clinica risale al D.M. 28 luglio 1977 "Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo", rettificato con D.M. 25 agosto 1977.

Risulta invece decaduto il D.L. n°161 del 25 marzo 1996 "Disposizioni urgenti in materia di sperimentazione e utilizzazione di medicinali" che prevedeva una specifica autorizzazione da parte del Ministero per ogni sperimentazione.

Alla data del 10 luglio 1997, essendo decaduto il D.L.n°161 non reiterato, rimanevano in vigore i decreti ministeriali del 28 luglio 1977 (G.U. n°216 del 9/8/77) e 27 aprile 1992 (G.U. n°139 del 15/6/92). Tali decreti e la prassi consolidata prevedono, prima di procedere ad una sperimentazione clinica di un farmaco, l'inoltro di una richiesta al Ministero della Sanità per stabilire se il medicinale oggetto della sperimentazione stessa sia o meno di nuova istituzione e debba pertanto essere sottoposto, se di nuova istituzione, agli accertamenti sulla innocuità e composizione da espletarsi da parte dell'I.S.S. Qualora il farmaco non risulti di nuova istituzione il Ministero esprime e comunica al proponente un giudizio di notorietà (delibazione) potendosi la sperimentazione effettuarsi senza gli accertamenti dell'I.S.S.

Le procedure, indicate dal D.M. del 27 aprile 1992 e relativi allegati, prevedono che il protocollo sperimentale venga elaborato secondo precise modalità (Good Clinical Practice in recepimento della Direttiva C.E.E. n° 91/507/CEE), sia sottoposto ai comitati etici e venga da questi approvato. Tali procedure sono state riprese e confermate dalle nuove linee guida delle Good Clinical Practice elaborate in sede International Conference on Harmonisation e approvate dall'EMEA nel luglio 1996 e recepite dal Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 n°162 (pubblicato sulla G.U. 18/8/97 N°191).

E' possibile procedere, in attesa della delibazione del Ministero della Sanità, alla valutazione dei protocolli da parte dei comitati etici e all'avvio delle procedure amministrative da parte delle strutture sanitarie presso le quali si svolgeranno le sperimentazioni.

In caso di medicinali di nuova istituzione, è possibile inviare contemporaneamente al Ministero della Sanità, come previsto dal D.M. 28 luglio 1977, e all'I.S.S. la domanda concernente gli accertamenti sull'innocuità e composizione del farmaco.

L'avvio della sperimentazione è tuttavia subordinata alla delibazione ministeriale o nel caso di medicinali di nuova istituzione alla pronuncia del Ministero della Sanità.

L'allegato 1 della circolare elenca nel dettaglio tutti i documenti necessari per la richiesta di delibazione per gli studi di farmaci di non nuova istituzione (fase II, III, bioequivalenza, biodisponibilità), mentre l'allegato 1 bis contiene lo schema riassuntivo per detta richiesta.

L'allegato 1-quater definisce gli studi clinici:

per studio clinico su medicinale 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 prodotto 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 classificati in fasi, tuttavia non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi:

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.

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. versus 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.

Fase III

Studi su gruppi di pazienti più numerosi e se possibile diversificati al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo e 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 chimiche, fattori che inducono differenti risposte, ecc.). Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono essere accettabili (es. studi a lungo termine sulla sicurezza). Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni d'uso.

Fase IV

Studi condotti dopo la commercializzazione del prodotto medicinale sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione

in commercio (es. farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico). Questi studi richiedono condizioni sperimentali simili a quelle descritte per i prodotti pre-marketing. Dopo che un prodotto è stato immesso 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 cioè non ancora autorizzati all'immissione in commercio e quindi vanno considerati come studi di fasi precedenti alla IV.

La recente normativa rimanda a successivi decreti la regolamentazione della fase IV.

Attualmente la pronuncia del Ministero della Sanità rispetto alle sperimentazioni di fase IV riveste aspetti diversi rispetto a quella delle fasi precedenti, in quanto il D.M. 4 dicembre 1990 G.U. n°297 del 21/12/90 prevede che il Ministero possa determinare il non luogo a procedere della sperimentazione, motivando il proprio dissenso.

Gli sponsor delle sperimentazioni, al fine di istituire un registro nazionale delle sperimentazioni, sono tenuti a comunicare tempestivamente al Ministero della sanità l'avvio della sperimentazione, i centri partecipanti, il numero di soggetti coinvolti nello studio per ciascun centro, il completamento, con breve relazione conclusiva, nonché l'eventuale rinuncia o interruzione della sperimentazione.

Viene confermata la necessità di attenersi agli obblighi di farmacovigilanza previsti (circolare 29 aprile 1993 n°12 bis G.U. n°117 del 21 maggio 1993 e D. Legislativo 18 febbraio 1997 n°44 G.U. n°54 del 6 marzo 1997 suppl. ord. N°49/L).