

Modifiche al Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007. Nella prima colonna è riportato il testo con le modifiche evidenziate mentre nella seconda colonna è riportato il testo modificato, nella versione “clean”.

4.1.5 Dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure - IB)

Per quanto riguarda il contenuto, il formato e le procedure di aggiornamento dell'Investigator's Brochure (da ora in poi denominata IB) è necessario attenersi a quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (decreto ministeriale 15 luglio 1997). L'IB deve essere redatta con le informazioni e le evidenze disponibili aggiornate, a supporto del rationale dello studio clinico proposto e della sicurezza d'uso dell'IMP.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (o per quanto riguarda i paesi appartenenti all'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH, la documentazione equivalente all'RCP), (da ora in poi denominato RCP), sostituirà l'IB a condizione che l'IMP sia autorizzato in uno qualsiasi degli Stati membri e venga utilizzato secondo quanto previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio (da ora in poi denominata AIC). **Tale RCP dovrà essere tradotto in italiano o almeno in inglese.**

Nel caso in cui le condizioni di impiego dell'IMP nella sperimentazione clinica differiscano da quelle autorizzate, l'RCP deve essere integrato con una sintesi dei dati clinici e non clinici rilevanti che supportino l'utilizzo dell'IMP nella sperimentazione.

Nei casi in cui l'IMP venga identificato nel protocollo soltanto dal principio attivo, il promotore deve scegliere, quale documentazione a supporto della domanda, un unico RCP equivalente all'IB, per tutti i prodotti medicinali contenenti quel principio attivo impiegati nei diversi centri sperimentali.

Per una sperimentazione internazionale in cui il prodotto medicinale da impiegare in ogni Stato membro è quello autorizzato a livello nazionale e l'RCP varia tra gli Stati membri, il promotore deve scegliere un solo RCP che sostituisca l'IB per l'intera sperimentazione clinica.

4.1.5 Dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure - IB)

Per quanto riguarda il contenuto, il formato e le procedure di aggiornamento dell'Investigator's Brochure (da ora in poi denominata IB) è necessario attenersi a quanto previsto dalle Norme di Buona Pratica Clinica (decreto ministeriale 15 luglio 1997). L'IB deve essere redatta con le informazioni e le evidenze disponibili aggiornate, a supporto del rationale dello studio clinico proposto e della sicurezza d'uso dell'IMP.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (o per quanto riguarda i paesi appartenenti all'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH, la documentazione equivalente all'RCP), da ora in poi denominato RCP, sostituirà l'IB a condizione che l'IMP sia autorizzato in uno qualsiasi degli Stati membri e venga utilizzato secondo quanto previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio (da ora in poi denominata AIC). Tale RCP dovrà essere tradotto in italiano o almeno in inglese.

Nel caso in cui le condizioni di impiego dell'IMP nella sperimentazione clinica differiscano da quelle autorizzate, l'RCP deve essere integrato con una sintesi dei dati clinici e non clinici rilevanti che supportino l'utilizzo dell'IMP nella sperimentazione.

Nei casi in cui l'IMP venga identificato nel protocollo soltanto dal principio attivo, il promotore deve scegliere, quale documentazione a supporto della domanda, un unico RCP equivalente all'IB, per tutti i prodotti medicinali contenenti quel principio attivo impiegati nei diversi centri sperimentali.

Per una sperimentazione internazionale in cui il prodotto medicinale da impiegare in ogni Stato membro è quello autorizzato a livello nazionale e l'RCP varia tra gli Stati membri, il promotore deve scegliere un solo RCP che sostituisca l'IB per l'intera sperimentazione clinica.

| | |
|--|---|
| <p>La IB aggiornata o l'RCP, quando applicabile, rappresenterà il documento di riferimento per valutare se ogni reazione avversa che si potrebbe manifestare durante la sperimentazione clinica sia attesa o inattesa.</p> | <p>La IB aggiornata o l'RCP, quando applicabile, rappresenterà il documento di riferimento per valutare se ogni reazione avversa che si potrebbe manifestare durante la sperimentazione clinica sia attesa o inattesa.</p> |
| <p>4.1.6 Dati relativi all'IMP e al PeIMP</p> <p>Le informazioni e i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP devono essere presentati attraverso la seguente documentazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigator's Brochure (v. paragrafo 4.1.5) • Dossier del Prodotto Medicinale Sperimentale o IMPD (v. paragrafo 4.1.6.1) • IMPD semplificato per prodotti noti e placebo (v. paragrafo 4.1.6.2.1 e tabella 1) • RCP, per prodotti con un'AIC nell'Unione europea o in un paese ICH (v. 4.1.6.2.2) • Esempi di etichette in italiano • <u>Autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione (v. paragrafo 4.1.6.1.1)</u> • Copia dell'autorizzazione alla produzione (ai sensi dell'art. 13, comma 1 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e della direttiva 2001/20/CE), nel caso in cui l'IMP non abbia un'AIC nell'ambito dell'Unione e sia prodotto in Unione europea o in Paesi extra Unione europea con mutuo riconoscimento della produzione di medicinali sperimentali della stessa tipologia di quelli utilizzati nella sperimentazione • Nel caso in cui l'IMP non sia prodotto nell'Unione europea, non abbia un'AIC nell'ambito dell'Unione europea e non rientri nella tipologia di farmaci sperimentali oggetto di mutuo riconoscimento di produzione: <ul style="list-style-type: none"> — certificazione della persona qualificata di uno Stato membro che attesti che a) il sito di produzione opera in accordo con norme di buona pratica di fabbricazione (GMP) per lo meno equivalenti alle norme di buona pratica di fabbricazione in vigore nell'Unione europea, oppure b) che ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte le analisi, test o controlli rilevanti e necessari per | <p>4.1.6 Dati relativi all'IMP e al PeIMP</p> <p>Le informazioni e i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP devono essere presentati attraverso la seguente documentazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigator's Brochure (v. paragrafo 4.1.5) • Dossier del Prodotto Medicinale Sperimentale o IMPD (v. paragrafo 4.1.6.1) • IMPD semplificato per prodotti noti e placebo (v. paragrafo 4.1.6.2.1 e tabelle II e III) • RCP, per prodotti con un'AIC nell'Unione europea o in un paese ICH (v.4.1.6.2.2) • Esempi di etichette in italiano • Autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione (v. paragrafo 4.1.6.1.1) <p>Inoltre, dove applicabile, è necessario presentare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - il certificato di analisi, quando le impurezze non sono giustificate dalle specifiche oppure quando sono rilevate impurezze inattese (non riportate nelle specifiche); - studi sulla sicurezza virale; - certificato TSE nei casi in cui vengano utilizzati materiali di origine bovina, nonché quanto previsto dal decreto del Ministro della Sanità 20 gennaio 1999 "Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina", modificato dal decreto del Ministro della Sanità del 28 dicembre 2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale". - dossier degli NIMPs (v. paragrafo 4.1.7). <p>L'IMPD deve fornire informazioni sulla qualità di ogni IMP, compresi i farmaci</p> |

- ~~confermarne la qualità;~~
- ~~— certificato dello status GMP di ogni sostanza biologica attiva;~~
- ~~— copia dell'autorizzazione all'importazione nello Stato membro e dell'autorizzazione alla produzione dell'officina del Paese terzo dalla quale viene importato l'IMP (ai sensi dell'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 e della direttiva 2001/20/CE).~~

Inoltre, dove applicabile, è necessario presentare:

- il certificato di analisi, quando le impurezze non sono giustificate dalle specifiche oppure quando sono rilevate impurezze inattese (non riportate nelle specifiche);
- studi sulla sicurezza virale;
- certificato TSE nei casi in cui vengano utilizzati materiali di origine bovina, nonché quanto previsto dal decreto del Ministro della Sanità 20 gennaio 1999 "Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina", modificato dal decreto del Ministro della Sanità del 28 dicembre 2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale".
- dossier degli NIMPs (v. paragrafo 4.1.7).

L'IMPD deve fornire informazioni sulla qualità di ogni IMP, compresi i farmaci di confronto e il placebo da usare nello studio clinico. Inoltre, deve contenere dati provenienti da studi non clinici e dal precedente impiego clinico dell'IMP; qualora queste informazioni non vengano fornite ciò deve essere giustificato nella domanda di autorizzazione.

Il promotore può fornire un IMPD completo oppure far riferimento a sezioni dell'IB, per ciò che riguarda le parti di pre-clinica e clinica dell'IMPD. In questo caso i riassunti delle informazioni relative alla pre-clinica e alla clinica, preferibilmente presentati in tabelle, devono includere dati che forniscano sufficienti dettagli per consentire agli esperti di giungere a conclusioni circa la potenziale tossicità dell'IMP e la sicurezza in relazione al suo impiego nello studio proposto. Se dai dati di pre-clinica e clinica dovesse emergere qualche

di confronto e il placebo da usare nello studio clinico. Inoltre, deve contenere dati provenienti da studi non clinici e dal precedente impiego clinico dell'IMP; qualora queste informazioni non vengano fornite ciò deve essere giustificato nella domanda di autorizzazione.

Il promotore può fornire un IMPD completo oppure far riferimento a sezioni dell'IB, per ciò che riguarda le parti di pre-clinica e clinica dell'IMPD. In questo caso i riassunti delle informazioni relative alla pre-clinica e alla clinica, preferibilmente presentati in tabelle, devono includere dati che forniscano sufficienti dettagli per consentire agli esperti di giungere a conclusioni circa la potenziale tossicità dell'IMP e la sicurezza in relazione al suo impiego nello studio proposto. Se dai dati di pre-clinica e clinica dovesse emergere qualche aspetto particolare che va oltre quanto generalmente riportato nell'IB, tale da richiedere un'esposizione dettagliata o una discussione da parte di esperti, il promotore è tenuto a fornire le informazioni relative alla pre-clinica ed alla clinica come parte integrante dell'IMPD.

| | |
|--|--|
| <p>aspetto particolare che va oltre quanto generalmente riportato nell'IB, tale da richiedere un'esposizione dettagliata o una discussione da parte di esperti, il promotore è tenuto a fornire le informazioni relative alla pre-clinica ed alla clinica come parte integrante dell'IMPD.</p> | |
| <p>4.1.6.1.1 Dati di qualità</p> <p>Il promotore è tenuto ad inviare, a corredo della domanda, i riassunti dei dati chimici, farmaceutici e biologici su ogni IMP; deve inoltre fornire informazioni in merito alle tematiche elencate nell'Appendice 1, quando applicabile. Laddove applicabile il promotore deve altresì fare riferimento alla linea guida della Commissione europea del marzo 2006 "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning Investigational Medicinal Products in clinical trials" (CHMP/QWP/185401 final). <u>versione corrente delle linee guida EMA: "CHMP/QWP Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials" e "CHMP/BWP Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials."</u></p> <p>Il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e la direttiva 2001/20/CE prevedono che i promotori forniscano prodotti medicinali sperimentali fabbricati nel rispetto dei principi della buona pratica di fabbricazione, secondo la direttiva 2003/94/CE⁷ e secondo l'allegato 13 alle GMP del luglio 2003⁸.</p> <p>A documentazione di ciò i promotori sono tenuti a presentare una copia dell'autorizzazione alla produzione dell'IMP, nel caso in cui l'IMP non abbia un'AIC nell'ambito dell'Unione e sia prodotto in Unione europea o in Paesi extra Unione europea con mutuo riconoscimento della produzione di medicinali sperimentali della stessa tipologia di quelli utilizzati nella sperimentazione.</p> <p>Nel caso in cui l'IMP non sia prodotto nell'Unione europea, non abbia un'AIC nell'ambito dell'Unione e non rientri nella tipologia di farmaci sperimentali</p> | <p>4.1.6.1.1 Dati di qualità</p> <p>Il promotore è tenuto ad inviare, a corredo della domanda, i riassunti dei dati chimici, farmaceutici e biologici su ogni IMP; deve inoltre fornire informazioni in merito alle tematiche elencate nell'Appendice 1, quando applicabile. Laddove applicabile il promotore deve fare altresì riferimento alla versione corrente delle linee guida EMA: "CHMP/QWP Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials" e "CHMP/BWP Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials."</p> <p>Il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e la direttiva 2001/20/CE prevedono che i promotori forniscano prodotti medicinali sperimentali fabbricati nel rispetto dei principi della buona pratica di fabbricazione, secondo la direttiva 2003/94/CE⁷ e secondo l'allegato 13 alle GMP del luglio 2003⁸.</p> <p>Per quanto concerne la conformità alle norme di buona pratica di fabbricazione (GMP), nei seguenti casi non è necessario presentare alcuna documentazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> — il medicinale sperimentale dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE o in un paese ICH, non è modificato ed è fabbricato nell'UE; oppure — il medicinale sperimentale non è fabbricato nell'UE ma dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE e non è modificato. <p>Qualora il medicinale sperimentale non disponga di un'autorizzazione all'immissione in commercio all'interno dell'UE o in un paese ICH e non sia fabbricato nell'UE, è necessario presentare la seguente documentazione:</p> |

~~oggetto di mutuo riconoscimento di produzione:~~

- ~~— certificazione della persona qualificata di uno Stato membro che attesti che:
 - a) il sito di produzione opera in accordo con norme di buona pratica di fabbricazione (GMP) per lo meno equivalenti alle norme di buona pratica di fabbricazione in vigore nell'Unione europea, oppure
 - b) che ogni lotto di produzione è stato sottoposto a tutte le analisi, test o controlli rilevanti e necessari per confermarne la qualità;~~
- ~~— certificato dello status GMP di ogni sostanza biologica attiva;~~
- ~~— copia dell'autorizzazione all'importazione nello Stato membro dell'autorizzazione alla produzione dell'officina del Paese terzo dalla quale viene importato l'IMP (ai sensi dell'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 e della direttiva 2001/20/CE).~~

Per quanto concerne la conformità alle norme di buona pratica di fabbricazione (GMP), nei seguenti casi non è necessario presentare alcuna documentazione:

— il medicinale sperimentale dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE o in un paese ICH, non è modificato ed è fabbricato nell'UE; oppure

— il medicinale sperimentale non è fabbricato nell'UE ma dispone di un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE e non è modificato.

Qualora il medicinale sperimentale non disponga di un'autorizzazione all'immissione in commercio all'interno dell'UE o in un paese ICH e non sia fabbricato nell'UE, è necessario presentare la seguente documentazione:

— copia dell'autorizzazione all'importazione a norma dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE (recepito nell'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211); e

— certificazione rilasciata da una persona qualificata nell'UE, redatta nel formato approvato dalla Commissione Europea, che attesta che la fabbricazione è conforme a norme di buona pratica di fabbricazione almeno

— copia dell'autorizzazione all'importazione a norma dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE (recepito nell'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211); e

— certificazione rilasciata da una persona qualificata nell'UE, redatta nel formato approvato dalla Commissione Europea, che attesta che la fabbricazione è conforme a norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti alle norme di buona pratica di fabbricazione in vigore nell'UE. Riguardo a questa certificazione esistono disposizioni specifiche stabilite negli accordi di riconoscimento reciproco, "Mutual Recognition Agreements", tra l'UE e i paesi terzi.

In tutti gli altri casi, al fine di documentare la conformità alla buona pratica di fabbricazione, come disposto dalla direttiva 2003/94/CE e dalle linee guida dettagliate di esecuzione riguardanti i medicinali sperimentali (allegato 13 alle norme di buona pratica di fabbricazione), il richiedente è tenuto a presentare una copia dell'autorizzazione alla fabbricazione/importazione come stabilito dall'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE (recepito nell'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211) che descrive l'ambito di applicazione dell'autorizzazione alla fabbricazione/importazione.

Inoltre, dove applicabile, è necessario presentare:

- il certificato di analisi, quando le impurezze non sono giustificate dalle specifiche oppure quando sono rilevate impurezze inattese (non riportate nelle specifiche);
- studi sulla sicurezza virale;
- certificato TSE nei casi in cui vengano utilizzati materiali di origine bovina, nonché quanto previsto dal decreto del Ministro della Sanità 20 gennaio 1999 "Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina", modificato dal decreto del Ministro della Sanità del 28 dicembre 2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale".

equivalenti alle norme di buona pratica di fabbricazione in vigore nell'UE. Riguardo a questa certificazione esistono disposizioni specifiche stabilite negli accordi di riconoscimento reciproco, "Mutual Recognition Agreements", tra l'UE e i paesi terzi.

In tutti gli altri casi, al fine di documentare la conformità alla buona pratica di fabbricazione, come disposto dalla direttiva 2003/94/CE e dalle linee guida dettagliate di esecuzione riguardanti i medicinali sperimentali (allegato 13 alle norme di buona pratica di fabbricazione), il richiedente è tenuto a presentare una copia dell'autorizzazione alla fabbricazione/importazione come stabilito dall'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/20/CE (recepito nell'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211) che descrive l'ambito di applicazione dell'autorizzazione alla fabbricazione/importazione.

Inoltre, dove applicabile, è necessario presentare:

- il certificato di analisi, quando le impurezze non sono giustificate dalle specifiche oppure quando sono rilevate impurezze inattese (non riportate nelle specifiche);
- studi sulla sicurezza virale;
- certificato TSE nei casi in cui vengano utilizzati materiali di origine bovina, nonché quanto previsto dal decreto del Ministro della Sanità 20 gennaio 1999 "Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina", modificato dal decreto del Ministro della Sanità del 28 dicembre 2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale".

4.1.6.2.1 Quando usare un IMPD semplificato

Un IMPD semplificato può essere utilizzato qualora le relative informazioni sull'IMP siano state valutate in precedenza quale parte di una AIC in un qualsiasi Stato membro dell'Unione europea o di un paese appartenente all'ICH, oppure in una precedente richiesta di autorizzazione all'Autorità competente destinataria della domanda. ~~Le informazioni sul placebo possono anche essere fornite con un IMPD semplificato.~~ Anche le informazioni sul

4.1.6.2.1 Quando usare un IMPD semplificato

Un IMPD semplificato può essere utilizzato qualora le relative informazioni sull'IMP siano state valutate in precedenza quale parte di una AIC in un qualsiasi Stato membro dell'Unione europea o di un paese appartenente all'ICH, oppure in una precedente richiesta di autorizzazione all'Autorità competente destinataria della domanda. Anche le informazioni sul placebo possono essere fornite con un IMPD semplificato. Il testo deve includere una

placebo possono essere fornite con un IMPD semplificato. Il testo deve includere una discussione sui potenziali rischi e benefici dello studio proposto (v. paragrafo 4.1.6.1.4). ~~La Tabella II~~ Le Tabelle II e III schematizzano la tipologia delle informazioni, per IMP noti, da presentare all'Autorità competente del centro dove opera lo sperimentatore coordinatore (del centro clinico in caso di monocentrica) o, nel caso di sperimentazione di competenza centrale, all'AIFA o all'ISS.

Le informazioni relative ai dati clinici (v. ~~Tabella II~~ Tabelle II e III) e alla discussione del rapporto beneficio/rischio debbono essere sottoposte anche alle Autorità competenti locali dei centri partecipanti alla sperimentazione, eccetto che nei casi di autorizzazione centrale.

Nei casi in cui si faccia riferimento a documentazione presentata da altro promotore è necessario allegare una lettera di autorizzazione di detto promotore per l'utilizzo dei dati in questione.

Tabella II. Informazioni semplificate per IMP noti

| Tipi di valutazioni precedenti | Dati di qualità da presentare | Dati non clinici da presentare | Dati clinici da presentare |
|---|-------------------------------|---|---|
| L'IMP ha una AIC in un qualsiasi Stato membro UE ed è usato nello studio: | | | |
| — 1. nell'ambito delle condizioni del RCP | RCP | RCP | RCP |
| — 2. al di fuori di quanto previsto dal RCP | RCP | IMPD oppure IB, se contiene i dati relativi all'uso sperimentale previsto | IMPD oppure IB, se contiene i dati relativi all'uso sperimentale previsto |
| — 3. se l'IMP è stato mascherato ("blinded") | P+A | Come indicato ai punti 1 e 2 a seconda del caso | Come indicato ai punti 1 e 2 a seconda del caso |
| L'IMP è di forma farmaceutica o dosaggio diversi da quelli previsti dalla | P+A | IMPD | IMPD |

discussione sui potenziali rischi e benefici dello studio proposto (v. paragrafo 4.1.6.1.4). Le Tabelle II e III schematizzano la tipologia delle informazioni, per IMP noti, da presentare all'Autorità competente del centro dove opera lo sperimentatore coordinatore (del centro clinico in caso di monocentrica) o, nel caso di sperimentazione di competenza centrale, all'AIFA o all'ISS.

Le informazioni relative ai dati clinici (v. Tabelle II e III) e alla discussione del rapporto beneficio/rischio debbono essere sottoposte anche alle Autorità competenti locali dei centri partecipanti alla sperimentazione, eccetto che nei casi di autorizzazione centrale.

Nei casi in cui si faccia riferimento a documentazione presentata da altro promotore è necessario allegare una lettera di autorizzazione di detto promotore per l'utilizzo dei dati in questione.

Tabella II

Contenuto del dossier semplificato relativo al medicinale sperimentale

| Tipi di valutazione precedente | Dati di qualità | Dati non clinici | Dati clinici |
|--|-----------------|------------------|---------------|
| Il medicinale sperimentale dispone dell'autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro UE o in un paese ICH ed è impiegato nella sperimentazione: | | | |
| — nelle condizioni previste dall'RCP | RCP | | |
| — al di fuori delle condizioni previste dall'RCP | RCP | Ove opportuno | Ove opportuno |
| — a seguito di modifica (ad es. mascheramento) | P+A | RCP | RCP |
| Un'altra forma farmaceutica o dosaggio del medicinale sperimentale è autorizzato all'immissione in commercio in uno Stato membro UE o in un paese ICH ed il medicinale | RCP+P+A | Si | Si |

| | | | |
|--|-----|----|----|
| AIC in un qualsiasi Stato membro UE ed è fornito dal titolare AIC | | | |
| L'IMP è un placebo | P+A | no | no |
| <p>N.B.: Nel caso di promotori no-profit è possibile far riferimento a documentazione relativa ad autorizzazioni per lo stesso IMP rilasciate ad altri promotori, dalla stessa Autorità competente destinataria della domanda, fatta salva la necessità di allegare una lettera di autorizzazione dell'azienda alla cui documentazione si fa riferimento. Nei casi in cui lo stesso promotore chiede l'autorizzazione ad una Autorità competente dalla quale aveva ottenuto precedente autorizzazione per lo stesso IMP è sufficiente far riferimento alla documentazione già presentata, trasmettendo solo eventuali nuovi dati.</p> <p>Legenda: RCP: riassunto delle caratteristiche del prodotto P: dati sul prodotto medicinale di cui all'appendice 1 A: supplementi di cui all'appendice 1</p> | | | |

Tabella II

Contenuto del dossier semplificato relativo al medicinale sperimentale

| <u>Tipi di valutazione precedente</u> | <u>Dati di qualità</u> | <u>Dati non clinici</u> | <u>Dati clinici</u> |
|---|------------------------|-------------------------|----------------------|
| <u>Il medicinale sperimentale dispone dell'autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro UE o in un paese ICH ed è impiegato nella sperimentazione:</u> | | | |
| <u>— nelle condizioni previste dall'RCP</u> | <u>RCP</u> | | |
| <u>— al di fuori delle condizioni previste dall'RCP</u> | <u>RCP</u> | <u>Ove opportuno</u> | <u>Ove opportuno</u> |
| <u>— a seguito di modifica (ad es. mascheramento)</u> | <u>P+A</u> | <u>RCP</u> | <u>RCP</u> |
| <u>Un'altra forma farmaceutica o dosaggio del medicinale sperimentale è autorizzato all'immissione in commercio in uno Stato membro UE o in un paese ICH ed il medicinale</u> | <u>RCP+P+A</u> | <u>Sì</u> | <u>Sì</u> |

| | | | |
|--|-------------------------------------|---------------|---------------|
| sperimentale è fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio | | | |
| Il medicinale sperimentale non dispone di autorizzazione all'immissione in commercio in nessuno degli Stati membri UE o dei paesi ICH, ma la sostanza attiva è contenuta in un medicinale con autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro UE ed | | | |
| — è fornita dallo stesso fabbricante | RCP+P+A | Sì | Sì |
| — è fornita da un altro fabbricante | RCP+S+P+A | Sì | Sì |
| Il medicinale sperimentale è stato oggetto di una precedente domanda di sperimentazione clinica autorizzata in Italia (1), non è stato modificato, e | | | |
| — non sono disponibili nuovi dati dall'ultimo emendamento alla domanda di sperimentazione clinica | Riferimento alla domanda precedente | | |
| — sono disponibili nuovi dati dall'ultimo emendamento alla domanda di sperimentazione clinica | Nuovi dati | Nuovi dati | Nuovi dati |
| — il medicinale in questione è utilizzato in condizioni diverse | Ove opportuno | Ove opportuno | Ove opportuno |
| <p>S: dati relativi alla sostanza attiva; P: dati relativi al prodotto medicinale sperimentale; A: appendici alla versione corrente delle linee guida EMA(2) relative a informazioni aggiuntive su impianti e attrezzature, valutazione della sicurezza degli</p> | | | |

| | | | |
|---|--|----------------------|----------------------|
| <u>sperimentale è fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u> | | | |
| <u>Il medicinale sperimentale non dispone di autorizzazione all'immissione in commercio in nessuno degli Stati membri UE o dei paesi ICH, ma la sostanza attiva è contenuta in un medicinale con autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro UE ed</u> | | | |
| <u>— è fornita dallo stesso fabbricante</u> | <u>RCP+P+A</u> | <u>Sì</u> | <u>Sì</u> |
| <u>— è fornita da un altro fabbricante</u> | <u>RCP+S+P+A</u> | <u>Sì</u> | <u>Sì</u> |
| <u>Il medicinale sperimentale è stato oggetto di una precedente domanda di sperimentazione clinica autorizzata in Italia (1), non è stato modificato, e</u> | | | |
| <u>—non sono disponibili nuovi dati dall'ultimo emendamento alla domanda di sperimentazione clinica</u> | <u>Riferimento alla domanda precedente</u> | | |
| <u>—sono disponibili nuovi dati dall'ultimo emendamento alla domanda di sperimentazione clinica</u> | <u>Nuovi dati</u> | <u>Nuovi dati</u> | <u>Nuovi dati</u> |
| <u>—il medicinale in questione è utilizzato in condizioni diverse</u> | <u>Ove opportuno</u> | <u>Ove opportuno</u> | <u>Ove opportuno</u> |
| <u>S: dati relativi alla sostanza attiva; P: dati relativi al prodotto medicinale sperimentale; A: appendici alla versione corrente delle linee guida EMA(2) relative a informazioni aggiuntive su impianti e attrezzature, valutazione della sicurezza</u> | | | |

| agenti avventizi, nuovi eccipienti, solventi per ricostituzione e diluenti | | | |
|---|-----------------|------------------|--------------|
| <i>Tabella III</i> | | | |
| Dossier relativo al medicinale sperimentale nel caso di placebo | | | |
| Dossier relativo al medicinale sperimentale in caso di placebo | Dati di qualità | Dati non clinici | Dati clinici |
| Il medicinale sperimentale è un placebo | P+A | No | No |
| Il medicinale sperimentale è un placebo, ha la stessa composizione del medicinale sperimentale testato (con l'eccezione della sostanza attiva), è prodotto dallo stesso fabbricante e non è sterile | No | No | No |
| Il medicinale sperimentale è un placebo ed è stato oggetto di una precedente domanda di sperimentazione clinica autorizzata in Italia | No | No | No |
| S: dati relativi alla sostanza attiva; P: dati relativi al prodotto medicinale sperimentale A: appendici alla versione corrente delle linee guida EMA(2) relative a informazioni aggiuntive su impianti e attrezzature, valutazione della sicurezza degli agenti avventizi, nuovi eccipienti, solventi per ricostituzione e diluenti | | | |
| <p>(1) Il promotore è tenuto a fornire una lettera di autorizzazione per rinviare ai dati presentati da un altro richiedente</p> <p>(2) "CHMP/QWP Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials" e "CHMP/BWP Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials"</p> | | | |

degli agenti avventizi, nuovi eccipienti, solventi per ricostituzione e diluenti

Tabella III

Dossier relativo al medicinale sperimentale nel caso di placebo

| <u>Dossier relativo al medicinale sperimentale in caso di placebo</u> | <u>Dati di qualità</u> | <u>Dati non clinici</u> | <u>Dati clinici</u> |
|--|------------------------|-------------------------|---------------------|
| <u>Il medicinale sperimentale è un placebo</u> | <u>P+A</u> | <u>No</u> | <u>No</u> |
| <u>Il medicinale sperimentale è un placebo, ha la stessa composizione del medicinale sperimentale testato (con l'eccezione della sostanza attiva), è prodotto dallo stesso fabbricante e non è sterile</u> | <u>No</u> | <u>No</u> | <u>No</u> |
| <u>Il medicinale sperimentale è un placebo ed è stato oggetto di una precedente domanda di sperimentazione clinica autorizzata in Italia</u> | <u>No</u> | <u>No</u> | <u>No</u> |

S: dati relativi alla sostanza attiva; P: dati relativi al prodotto medicinale sperimentale A: appendici alla versione corrente delle linee guida EMA(2) relative a informazioni aggiuntive su impianti e attrezzature, valutazione della sicurezza degli agenti avventizi, nuovi eccipienti, solventi per ricostituzione e diluenti

- (1) Il promotore è tenuto a fornire una lettera di autorizzazione per rinviare ai dati presentati da un altro richiedente
- (2) "CHMP/QWP Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials" e "CHMP/BWP Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials"

4.1.6.2.2 IMPD per prodotti commercializzati

Il promotore può sottoporre la versione corrente ~~del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto~~ dell'RCP al posto dell'IMPD, nel caso l'IMP abbia una AIC in un qualsiasi Stato membro della Comunità dell'Unione europea o in un paese ICH e sia utilizzato nella medesima forma farmaceutica e via di

4.1.6.2.2 IMPD per prodotti commercializzati

Il promotore può sottoporre la versione corrente dell'RCP al posto dell'IMPD, nel caso l'IMP abbia una AIC in un qualsiasi Stato membro dell'Unione europea o in un paese ICH e sia utilizzato nella medesima forma farmaceutica e via di somministrazione, per le stesse indicazioni e con un regime di

| | |
|--|--|
| <p>somministrazione, per le stesse indicazioni e con un regime di dosaggio descritto nell'RCP. L'RCP deve essere comprensibile, per cui potrebbe essere necessaria la traduzione in italiano o almeno in inglese. L'RCP sarà sufficiente per studi con regimi di dosaggio non contemplati nell'RCP qualora il promotore riesca a dimostrare che le informazioni contenute nell'RCP giustificano la sicurezza del nuovo regime proposto.</p> <p>(...)</p> | <p>dosaggio descritto nell'RCP. L'RCP deve essere comprensibile, per cui potrebbe essere necessaria la traduzione in italiano o almeno in inglese. L'RCP sarà sufficiente per studi con regimi di dosaggio non contemplati nell'RCP qualora il promotore riesca a dimostrare che le informazioni contenute nell'RCP giustificano la sicurezza del nuovo regime proposto.</p> <p>(...)</p> |
| <p>6.1.2.2 Informazioni relative al medicinale sperimentale (IMP / PeIMP)</p> <p>Ai comitati etici vanno inviate le seguenti informazioni:</p> <p>1) al comitato etico della struttura che deve esprimere il parere unico, ove opera lo sperimentatore coordinatore della sperimentazione (o lo sperimentatore principale, in caso di sperimentazione monocentrica), deve essere inviata la documentazione elencata di seguito, che fa riferimento a quanto riportato nell'allegato 1 (tra parentesi i riferimenti):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dossier per lo sperimentatore (v. paragrafo 4.1.5) • Dossier del medicinale sperimentale (IMPD) (v. paragrafi 4.1.6 e 4.1.6.1) <ul style="list-style-type: none"> - Dati di qualità (v. paragrafo 4.1.6.1.1) - Dati non clinici di farmacologia e tossicologia (v. paragrafo 4.1.6.1.2) - Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico (v. paragrafo 4.1.6.1.3) - Analisi rischio / beneficio assoluto (v. paragrafo 4.1.6.1.4) • IMPD semplificato, nei casi previsti (v. paragrafi 4.1.6 e 4.1.6.2). <p>Nei casi di utilizzazione di ulteriori prodotti medicinali non sperimentali (NIMP) è necessario attenersi quanto previsto dal paragrafo 4.1.7 dell'allegato 1.</p> <p>2) Agli altri comitati etici della sperimentazione multicentrica, che debbono accettare o rifiutare il parere unico, deve essere inviata la documentazione elencata di seguito, che fa riferimento a quanto riportato nell'allegato 1 (tra parentesi i riferimenti):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dossier per lo sperimentatore (IB) (v. paragrafo 4.1.5) • Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico, se non già compresi nell'IB (v. 4.1.6.1.3) • Analisi rischio / beneficio, se non già compresa nell'IB (v. 4.1.6.1.4) | <p>6.1.2.2 Informazioni relative al medicinale sperimentale (IMP / PeIMP)</p> <p>Ai comitati etici vanno inviate le seguenti informazioni:</p> <p>1) al comitato etico della struttura che deve esprimere il parere unico, ove opera lo sperimentatore coordinatore della sperimentazione (o lo sperimentatore principale, in caso di sperimentazione monocentrica), deve essere inviata la documentazione elencata di seguito, che fa riferimento a quanto riportato nell'allegato 1 (tra parentesi i riferimenti):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dossier per lo sperimentatore (v. paragrafo 4.1.5) • Dossier del medicinale sperimentale (IMPD) (v. paragrafi 4.1.6 e 4.1.6.1) <ul style="list-style-type: none"> - Dati di qualità (v. paragrafo 4.1.6.1.1) - Dati non clinici di farmacologia e tossicologia (v. paragrafo 4.1.6.1.2) - Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico (v. paragrafo 4.1.6.1.3) - Analisi rischio / beneficio assoluto (v. paragrafo 4.1.6.1.4) • IMPD semplificato, nei casi previsti (v. paragrafi 4.1.6 e 4.1.6.2). <p>Nei casi di utilizzazione di ulteriori prodotti medicinali non sperimentali (NIMP) è necessario attenersi quanto previsto dal paragrafo 4.1.7 dell'allegato 1.</p> <p>2) Agli altri comitati etici della sperimentazione multicentrica, che debbono accettare o rifiutare il parere unico, deve essere inviata la documentazione elencata di seguito, che fa riferimento a quanto riportato nell'allegato 1 (tra parentesi i riferimenti):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dossier per lo sperimentatore (IB) (v. paragrafo 4.1.5) • Precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico, se non già compresi nell'IB (v. 4.1.6.1.3) • Analisi rischio / beneficio, se non già compresa nell'IB (v. 4.1.6.1.4) |

Nel caso l'IMP ~~abbia una~~ **sia riferito ad un medicinale già dotato di** AIC in uno Stato membro della ~~Comunità europea~~ **dell'Unione europea o in un paese ICH** e il prodotto debba essere utilizzato in accordo all'autorizzazione, il dossier per lo sperimentatore (IB) potrà essere sostituito dall'RCP. Tale RCP dovrà essere tradotto in italiano o almeno in inglese.

Nel caso l'IMP sia riferito ad un medicinale già dotato di AIC in uno Stato membro dell'Unione europea o in un paese ICH e il prodotto debba essere utilizzato in accordo all'autorizzazione, il dossier per lo sperimentatore (IB) potrà essere sostituito dall'RCP. Tale RCP dovrà essere tradotto in italiano o almeno in inglese.