

## MINISTERO DELLA SANITA'

### CIRCOLARE 25 settembre 1996, n. 14

Buone pratiche di sperimentazione clinica negli animali dei medicinali veterinari.

Al Ministero dell'universita' e della ricerca scientifica e tecnologica  
Alle facolta' di medicina veterinaria  
All'Istituto superiore di sanita'  
Agli istituti zooprofilattici sperimentali  
Ai presidenti delle giunte delle regioni a statuto ordinario  
Ai presidenti delle giunte delle regioni a statuto speciale  
Al presidente della giunta provinciale di Bolzano  
Al presidente della giunta provinciale di Trento  
Alla Federazione nazionale ordini dei medici veterinari  
Al S.I.V.E.M.P.  
Al S.I.V.E.L.P.  
Alla SCIVAC - Societa' culturale italiana veterinaria per animali da compagnia  
All'A.I.S.A.  
Alla Vetindustria  
All'Assalzoo  
All'A.I.A. - Associazione italiana allevatori  
All'A.N.A.S.  
All'U.N.A.

Si richiama l'attenzione di tutte le figure professionali coinvolte nella conduzione delle sperimentazioni cliniche sulla definizione, da parte della commissione dell'Unione europea, delle allegate linee-guida sulla sperimentazione negli animali dei medicinali veterinari.

Tali linee direttrici prevedono che i medicinali veterinari, per i quali verra' presentata domanda di registrazione a partire dal 1 gennaio 1998, dovranno essere supportati da studi di efficacia in campo eseguiti secondo i principi di buona pratica clinica.

Pertanto tenendo conto dell'esigenza di individuare una procedura che garantisca la sicurezza del consumatore, il benessere dell'animale e la qualita' del prodotto, e' necessario che in Italia le sperimentazioni in campo dei medicinali veterinari vengano eseguite secondo i principi descritti nelle allegate linee-guida e si ottengano, quindi, risultati riconosciuti a livello europeo.

Cio' premesso, si sottolinea che la sperimentazione clinica in campo dei medicinali veterinari, fatta salva la disciplina che tutela il benessere degli animali impiegati a fini sperimentali e/o scientifici di cui al decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116 e i relativi indirizzi forniti con la circolare n. 8 del 22 aprile 1994, deve effettuarsi secondo le modalita' di seguito indicate.

Chiunque intenda condurre prove cliniche relative a medicinali veterinari deve presentare domanda di autorizzazione al Ministero della sanita' - Dipartimento degli alimenti e nutrizione e della sanita' pubblica veterinaria ed inviarne copia all'Istituto superiore di sanita' - Laboratorio di veterinaria.

La suddetta istanza da inviare al Ministero della sanita' ed all'Istituto superiore di sanita' dovra' essere corredata dai seguenti allegati:

1) comunicazione inoltrata almeno novanta giorni prima dell'inizio della sperimentazione all'assessorato alla sanita' della regione interessata dalla sperimentazione, alla A.S.L. competente per territorio, o, qualora la sperimentazione venga condotta in luoghi diversi, alle diverse AA.SS.LL. competenti;

2) protocollo sperimentale conforme alle linee-guida allegate, datato e sottoscritto dal responsabile della sperimentazione e dal richiedente la sperimentazione stessa, se diverso;

3) scheda tecnica che contenga sia per gli animali da reddito che per quelli da affezione le seguenti informazioni:

A) indicazione del responsabile della sperimentazione;

B) indicazione del sito o dei siti, o in alternativa almeno della A.S.L. competente o delle AA.SS.LL. competenti per territorio, in cui verra' effettuata la sperimentazione;

C) specie animali da sottoporre alla sperimentazione e numero indicativo degli animali da trattare;

D) durata indicativa del trattamento;

E) dati relativi all'impatto ambientale del prodotto in sperimentazione;

F) indicazione dei tempi di sospensione proposti (solo per gli animali da reddito);

G) curriculum vitae del responsabile della sperimentazione;

H) consenso del proprietario degli animali allo svolgimento della sperimentazione;

I) numero dei trattamenti previsti e quantita' di medicinali veterinari da utilizzare;

L) numero indicativo degli animali inclusi nella sperimentazione, specificando per ogni specie il numero dei controlli e dei trattati;

M) informazioni preliminari di farmaco-tossicologia. Per i soli animali da reddito tali informazioni devono anche essere idonee a giustificare i tempi di sospensione proposti ed il metodo utilizzato per la determinazione dei residui;

N) indicazione sulla destinazione degli animali sottoposti alla sperimentazione (distruzione o invio al macello) e dei loro prodotti;

O) dichiarazione del richiedente la sperimentazione sulla sicurezza del prodotto evidenziata a seguito dell'esecuzione di prove pre-cliniche.

Le comunicazioni da inoltrare all'assessorato alla sanita' della regione interessata dalla sperimentazione, alla A.S.L. competente per territorio o alle diverse AA.SS.LL. dovranno contenere, le informazioni elencate al punto 3), lettere A), B), C), D), E), F) e H).

Entro trenta giorni dal ricevimento della comunicazione di cui al punto 1) la A.S.L. competente per territorio o le AA.SS.LL. competenti devono inviare al Ministero della sanita' - Dipartimento degli alimenti e nutrizione e della sanita' pubblica veterinaria - gli eventuali rilievi ed osservazioni. Trascorso tale periodo questa amministrazione riterra' che non esistono fattori ostativi allo svolgimento della sperimentazione nell'ambito territoriale di competenza della A.S.L. interessata.

Il Ministero della sanita' - Dipartimento degli alimenti e nutrizione e della sanita' pubblica veterinaria - previa verifica del protocollo sperimentale, della scheda tecnica, degli eventuali rilievi ed osservazioni pervenuti dalle AA.SS.LL. e successivamente all'acquisizione del parere favorevole dell'Istituto superiore di sanita', entro novanta giorni dal ricevimento della domanda, procede all'invio della specifica autorizzazione, con eventuali modifiche apportate, al richiedente e ne informa la regione e la A.S.L. competente per territorio.

L'inizio della sperimentazione e' subordinato all'acquisizione

della suddetta autorizzazione da parte del richiedente, che dovra' comunicare la data di inizio della sperimentazione stessa al Ministero della sanita', alla regione ed alla A.S.L. competente per territorio o alle diverse AA.SS.LL. competenti, qualora tale data non sia gia' stata comunicata all'atto della presentazione della domanda.

Nel caso in cui, trascorsa una settimana dalla scadenza del termine dei previsti novanta giorni, il Ministero della sanita' non abbia rilasciato un parere sfavorevole alla sperimentazione, il richiedente puo' iniziare la sperimentazione previa comunicazione allo stesso Ministero della sanita' - Dipartimento degli alimenti e nutrizione e della sanita' pubblica veterinaria. In questo caso, tuttavia, rimane salva per il Ministero della sanita' la facolta' di intervenire nel merito anche durante la sperimentazione stessa, modificandone eventuali parametri che l'Istituto superiore di sanita', qualora abbia concluso l'esame del protocollo sperimentale oltre il tempo previsto, dovesse verificare non idonei a garantire la sicurezza degli animali.

Alle AA.SS.LL., in quanto Autorita' sanitarie locali, spettano i compiti di controllo e vigilanza sulla sperimentazione clinica di campo.

E' necessario, infine, porre l'attenzione sul fatto che la presente circolare rappresenta solo un primo intervento che fornisce indicazioni di carattere informativo e procedurale alle quali tutti i soggetti interessati sono tenuti ad uniformarsi. A questa circolare fara' seguito l'emanazione da parte del Ministro della sanita' di un provvedimento in materia. Tale provvedimento terra' conto anche delle procedure applicative che verranno eventualmente definite a livello comunitario in maniera armonizzata per tutti gli Stati membri.

Inoltre, al fine di avviare un'indagine conoscitiva, si invitano tutti coloro che - in qualita' di responsabili della sperimentazione intendano operare secondo le norme di buona pratica clinica allegate, a presentare al Ministero della sanita' - Dipartimento degli alimenti e nutrizione e della sanita' pubblica veterinaria, entro sei mesi dalla pubblicazione della presente circolare, una "dichiarazione di intenti" dalla quale si evincano almeno i seguenti dati:

organigramma del personale operante nell'attivita' di sperimentazione;

organizzazione operativa delle attivita' sperimentali;

modalita' di gestione ed elaborazione dei dati.

Il Ministro: BINDI

ALLEGATO

NORME DI BUONA PRATICA CLINICA PER LA SPERIMENTAZIONE NEGLI ANIMALI DEI MEDICINALI VETERINARI

#### I N T R O D U Z I O N E

Obiettivo di questo documento e' fornire una guida per lo svolgimento delle prove cliniche dei medicinali veterinari nella Comunita' europea.

Questa guida e' indirizzata a tutte le figure professionali coinvolte nella conduzione di tali sperimentazioni e si propone di assicurare che le stesse vengano svolte e documentate secondo quanto previsto dalla parte 4, capitoli II e III, e dalle parti 8 e 9 dell'allegato alla direttiva 92/18/CEE.

Per garantire l'attendibilita' dei dati e per aumentare il valore etico, scientifico e tecnico delle sperimentazioni cliniche sono necessarie procedure scritte in forma sistematica e prestabilita, sull'organizzazione delle prove, la loro condotta, la raccolta dei dati, la relativa documentazione e verifica.

Il benessere degli animali utilizzati nella prova dovra' essere in ogni momento responsabilita' primaria dello sperimentatore. Tutti gli sperimentatori dovranno dimostrare la massima professionalita' nell'osservazione degli animali durante le prove e nel riportare tali osservazioni. Ulteriori assicurazioni che gli animali in sperimentazione e la loro destinazione ad uso alimentare sono sicure

saranno garantite dalle procedure di autorizzazione alla sperimentazione della competente autorità e dalla procedura di consenso informato del proprietario degli animali.

Le prove pre-cliniche, compresi gli studi di farmacocinetica, esulano dagli obiettivi di questo documento dal momento che già esistono linee guida comunitarie in materia. Tuttavia, in quegli Stati membri in cui sia richiesto, dati derivanti dalle suddette prove dovranno essere forniti alle autorità competenti affinché le prove cliniche possano essere debitamente autorizzate in via preventiva.

Nello svolgimento di prove cliniche, particolare attenzione dovrà essere posta al possibile impatto del prodotto sull'ambiente, ai residui nelle derrate derivanti dai soggetti trattati e al destino degli animali eventualmente utilizzati per l'alimentazione umana.

## Capitolo 1 RESPONSABILITÀ

### SPONSOR.

1.1. Ciascuno sponsor definirà dettagliate Procedure Operative Standard (POS) per ogni voce del protocollo.

1.2. Nella stesura dei protocolli sperimentali dovranno essere attentamente seguite le raccomandazioni contenute nel capitolo 2 di queste linee guida.

1.3. Sia lo sponsor sia il responsabile/sperimentatore dovranno congiuntamente firmare il protocollo della sperimentazione in segno di accettazione di tutti i punti previsti.

Qualsiasi variazione al protocollo dovrà essere controfirmata sia dallo sponsor che dallo sperimentatore.

1.4. Inoltre, lo sponsor è tenuto a:

a) scegliere il responsabile/sperimentatore assicurandosi delle sue capacità e della sua disponibilità per l'intera durata dello studio; assicurarsi che sia d'accordo nel condurre lo studio secondo quanto previsto nel protocollo, in base a queste linee guida, inclusa l'accettazione delle procedure di verifica;

b) fornire al responsabile/sperimentatore tutti i dati chimico-farmaceutici, tossicologici e clinici essenziali per la predisposizione delle prove;

c) trasmettere alle autorità competenti notifica e/o richiesta di autorizzazione, secondo quanto previsto dalle norme in materia;

d) fornire il(i) medicinale(i) in conformita' con i principi di buone prassi di fabbricazione, in modo da garantire che le eventuali procedure "in cieco" non siano poi vanificate. L'etichetta dovrà prevedere la dicitura "Solo per prove cliniche veterinarie".

Un campione di ciascun lotto dovrà essere conservato per un anno oltre la data di scadenza.

Dovranno essere tenute registrazioni delle quantità del(i) medicinale(i) fornito/i complete di numero di lotto o di serie. Certificati di consegna del medicinale(i) controfirmati dallo sperimentatore devono specificare modalità e luogo di conservazione per consentire di verificare l'utilizzo del(i) prodotto(i) unicamente per la prova.

Dovranno essere date specifiche disposizioni per il prodotto non usato;

e) nominare un (o più) Monitor con qualifiche e competenze adeguate;

f) riportare tutte le sospette reazioni avverse al medicinale secondo quanto previsto dalle vigenti normative in materia;

g) aggiornare il responsabile/sperimentatore e, quando richiesto dalle normative in materia, anche l'autorità competente, su qualunque informazione importante dovesse rendersi disponibile durante una prova;

h) assicurare che un rapporto finale sulla sperimentazione idoneo a fini regolativi, venga preparato si anche lo studio sia

stato o meno completato;

i) remunerare adeguatamente il Monitor e il responsabile sperimentatore e indennizzare il proprietario dell'animale in caso di lesioni o di morte dell'animale o di perdita di produttività connesse dalla sperimentazione.

MONITOR.

1.5. Il Monitor è il principale tramite di comunicazione tra lo sponsor e il responsabile sperimentatore:

responsabilità del monitor:

a) collaborare con lo sponsor nella scelta dello sperimentatore;

b) operare secondo le Procedure operative standard (POS) prestabilite, incontrare il responsabile sperimentatore prima, durante e dopo la sperimentazione per verificare l'aderenza al protocollo e assicurare che tutti i dati siano correttamente e completamente registrati e riportati e che sia stato ottenuto e registrato il consenso informato del(i) proprietario(i) degli animali prima che gli stessi vengano inclusi nella sperimentazione;

c) assicurare che il luogo in cui sarà effettuata la sperimentazione sia dotato di spazi, strutture, attrezzature e personale idonei e che un numero adeguato di animali sia disponibile per tutta la durata dello studio;

d) assicurare che il personale coinvolto nella sperimentazione sia stato adeguatamente informato sui termini della prova;

e) garantire una sufficiente disponibilità del responsabile sperimentatore, di persona o per telefono, fax, telex, posta elettronica, ecc.;

f) verificare che la conservazione, la consegna e la documentazione delle forniture di medicinali sperimentazione siano sicure e idonee, e assicurare che qualsiasi medicazione non utilizzata sia restituita dal proprietario allo sponsor o a una struttura autorizzata;

g) presentare allo sponsor, a intervalli concordati, un rapporto scritto che informi su tutte le telefonate, visite, lettere ed altri contatti avuti con il responsabile sperimentatore (concetto di "audit paper trial"). Questi rapporti faranno parte della documentazione sulla sperimentazione.

RESPONSABILE SPERIMENTATORE.

1.6. Responsabile sperimentatore:

a) concordare il protocollo con lo sponsor tramite il monitor e confermare per iscritto che opererà secondo il protocollo e in base a queste linee guida;

b) presentare un curriculum vitae aggiornato e altre credenziali allo sponsor;

c) ottenere il consenso informato dei proprietari degli animali per le prove. Il proprietario degli animali deve essere informato in anticipo e per iscritto dal responsabile sperimentatore;

d) fornire tutte le informazioni necessarie a tutto il personale coinvolto nella sperimentazione e in genere addetto alla gestione degli animali in sperimentazione; incluso il locale veterinario che segue normalmente gli animali;

e) assicurarsi che il(i) medicinale(i) usato(i) nella sperimentazione sia(no) correttamente conservato(i) e venga(no) maneggiato(i) in modo sicuro. Assicurarsi che il(i) medicinale(i) studiato(i) venga(no) somministrato(i) ai soggetti in sperimentazione secondo quanto previsto dal protocollo e che venga mantenuto un rendiconto completo dei prodotti ricevuti, utilizzati e delle rimanenze. Alla fine della sperimentazione i quantitativi di prodotto consegnati devono corrispondere alla somma di quelli utilizzati e delle rimanenze, e ogni eventuale discrepanza dovrà essere motivata;

f) gestire, con il massimo scrupolo, ogni procedura e documentazione prevista da queste linee guida (per esempio le liste della randomizzazione) e assicurarsi che ci si discosti da esse solo in accordo al protocollo e che lo sponsor e lo sperimentatore ne

siano a conoscenza e consenzienti;

g) raccogliere e registrare i dati secondo quanto previsto nel protocollo;

h) in caso di reazioni avverse darne immediatamente notizia allo sponsor e al monitor e, quando previsto, alle autorità competenti;

i) mettere tutti i dati a disposizione dello sponsor e del Monitor per le verifiche;

j) assicurare l'accuratezza di ogni relazione;

k) inviare le schede al monitor. Anche gli sperimentatori che collaborano e i responsabili delle analisi (incluse quelle statistiche) e dell'interpretazione dei risultati devono controfirmare le schede che li riguardano. Dovunque sia opportuno, ogni registrazione dovrà chiaramente riportare che l'animale(i) il proprietario stanno partecipando ad una sperimentazione clinica;

l) attenersi ai seguenti punti, che si riferiscono in modo particolare al benessere animale:

il responsabile/sperimentatore deve poter garantire tempo sufficiente da dedicare allo studio, nonché personale e strutture adeguate, e che siano immediatamente disponibili, in caso di emergenza, idonee attrezzature;

lo sperimentatore è responsabile degli animali a lui affidati durante la sperimentazione e nel caso questi non sia un medico veterinario, dovrà assicurare la cura degli animali durante e dopo la sperimentazione.

Il medico veterinario del luogo dovrà essere tenuto informato.

## Capitolo 2

### GUIDA ALLO SVOLGIMENTO DI PROVE CLINICHE

Una sperimentazione ben progettata dipende essenzialmente da un protocollo accuratamente preparato, ben strutturato e completo in ogni sua parte, che deve essere definito e approvato dallo sponsor e dal responsabile/sperimentatore prima dell'inizio della stessa.

Il protocollo deve contenere, quando rilevanti, le informazioni secondo lo schema seguente. In ogni caso questo schema dovrà essere comunque tenuto presente, ogni qualvolta si preveda una sperimentazione, e dovranno essere indicati i motivi di ogni omissione.

#### 2.1. Informazioni generali:

a) titolo dello studio;

b) ogni studio deve avere una identificazione unica data dallo sponsor;

c) nomi e reperibilità degli sperimentatori che si prevede saranno responsabili delle prove; devono essere indicati anche i nomi degli altri possibili partecipanti e il loro profilo professionale (ad esempio veterinario, biochimico, parassitologo, sorvegliante degli animali coinvolti nelle sperimentazioni, statistico, etc);

d) nome e reperibilità dello sponsor;

e) se conosciuti, i dati identificativi dell'allevamento, dell'istituto, del gruppo di veterinari presso cui la sperimentazione avrà luogo (loro relazioni e indirizzi).

#### 2.2. Giustificazione e obiettivi:

a) l'obiettivo dello studio deve essere chiaramente definito;

b) devono essere indicate le informazioni essenziali sulla problematica da affrontare, lo stato delle conoscenze generali su tale problematica, i riferimenti, se utili, alla letteratura più significativa.

#### 2.3. Programma cronologico:

a) descrizione della tempistica delle prove, per esempio data e orario previsto di inizio, durata della prova, durata delle osservazioni, data prevista di conclusione, se conosciuta;

b) motivi della tempistica, per esempio alla luce di quanto sia già stata sperimentata la sicurezza del medicinale, del decorso della malattia in questione, della durata prevista del trattamento;

c) motivi dei tempi di sospensione prima della macellazione

indicati, ecc. Anche se il periodo di osservazione a fine trattamento dell'animale supera il tempo di sospensione, un periodo di sospensione deve essere comunque proposto per tutti gli animali in sperimentazione produttori di derrate alimentari.

#### 2.4. Disegno sperimentale:

- a) descrizione del tipo di prova, per esempio studio controllato, studio pilota;
- b) descrizione dei metodi di randomizzazione, incluse le procedure adottate e gli accorgimenti pratici che vengono seguiti;
- c) descrizione del disegno sperimentale (per esempio gruppi paralleli, schemi incrociati) e delle tecniche in cieco prescelte;
- d) indicazione dei parametri adottati per ridurre gli errori sistematici (bias);
- e) descrizione e giustificazione dell'(e) unita' di sperimentazione.

#### 2.5. Scelta degli animali:

- a) descrizione del tipo di animale utilizzato, inclusa specie, eta', sesso, razza, categoria, stato riproduttivo, fattori prognostici, ecc.;

b) stabulazione e cura degli animali.

#### 2.6. Criteri di inclusione/esclusione:

- a) chiara enunciazione dei criteri diagnostici per l'ammissione;
- b) lista dettagliata dei criteri di inclusione e, se possibile, di esclusione prima dell'ammissione, e di ritiro dopo l'ammissione, di animali dalla sperimentazione.

#### 2.7. Trattamenti:

a) chiara, precisa e dettagliata descrizione dei medicinali da usare. I prodotti in esame devono essere utilizzati in formulazioni uguali a quelle destinate alla commercializzazione. Devono essere date indicazioni sui dosaggi usati;

b) descrizione dei trattamenti previsti per il(i) gruppo(i) di controllo oppure per il(i) periodo(i) di controllo (placebo, altri prodotti, solo veicolo, nessun trattamento, ecc);

c) via di somministrazione, dosaggi previsti, durata del(i) trattamento(i) con il prodotto contenente il principio attivo da esaminare e con il(i) prodotto(i) di confronto;

d) precise indicazioni relative ad eventuali trattamenti concomitanti;

e) precauzioni da adottare per garantire la sicurezza dell'operatore prima e durante la somministrazione del prodotto;

f) criteri per promuovere e controllare la stretta osservanza alle istruzioni/prescrizioni stabilite (controllo della "compliance").

#### 2.8. Valutazione dell'efficacia:

a) definizione degli effetti da ottenere affinche' la sostanza in esame possa essere considerata efficace;

b) descrizione di come tali effetti dovranno essere misurati e registrati;

c) fasi e tempi che devono intercorrere tra la osservazione e le relative registrazioni degli effetti;

d) descrizione di analisi particolari e/o esami da compiere con l'indicazione dei tempi previsti per il prelievo dei campioni e degli intervalli prima delle analisi e degli esami.

#### 2.9. Eventi avversi:

a) metodi per la registrazione e il controllo di sospetti eventi avversi;

b) provvedimenti da attuare in caso di tali eventi, per esempio trattamenti, cambiamento della via di somministrazione;

c) informazione sui punti del progetto di sperimentazione che devono essere comunque rispettati e su cosa possa invece essere modificato in caso di emergenza;

d) modalita' per la segnalazione di sospette reazioni avverse e di tutti gli effetti collaterali, e in particolare il nome della

persona designata a ricevere tali rapporti.

#### 2.10. Aspetti operativi:

a) deve essere compilato un piano dettagliato dei vari passaggi e delle procedure necessarie per controllare e sorvegliare la sperimentazione con la massima efficacia;

b) definizione delle istruzioni necessarie per apportare modifiche al protocollo;

c) obblighi e responsabilita' del gruppo addetto alla sperimentazione e loro coordinamento;

d) istruzioni per il personale, inclusa una descrizione della prova;

e) indirizzi, numeri di telefono, ecc, che consentano ad ogni componente del gruppo di contattare i responsabili del gruppo stesso in qualsiasi momento.

#### 2.11. Gestione dei dati:

a) devono essere definite procedure per la gestione e l'elaborazione dei risultati, compresi i casi di sospetta reazione avversa, in relazione all'uso del(i) prodotto(i) sottoposto(i) a sperimentazione;

b) devono essere disponibili procedure per la conservazione di tutte le registrazioni dei dati relativi ad ogni singolo animale - o gruppo di animali - sottoposto a sperimentazione. Se gli animali sono trattati singolarmente, le registrazioni devono permettere l'individuazione del singolo soggetto;

c) deve essere inclusa una copia della scheda contenente la registrazione dei dati relativi all'animale sottoposto a sperimentazione.

#### 2.12. Valutazione:

a) definizione dell'unita' di misura per la valutazione della risposta al trattamento degli animali sottoposti a sperimentazione, per esempio un sistema a punti, e altri parametri per valutare la risposta clinica;

b) definizione dei metodi di rilevazione e di calcolo dell'efficacia del medicinale;

c) descrizione di come trattare gli animali rimossi o comunque esclusi dalla sperimentazione, e di come relazionarne.

#### 2.13. Statistica:

a) precisa descrizione dei metodi statistici che vengono impiegati;

b) deve essere fornito il numero di animali che si ritiene saranno utilizzati e spiegazioni sulla scelta delle dimensioni del campione, includendo una valutazione (o le dimensioni) del significato statistico dello studio e le motivazioni cliniche;

c) descrizione dell'unita' statistica/unita' sperimentale;

d) il livello prestabilito di significativita'.

#### 2.14. Allegati:

Il protocollo deve comprendere un sommario completo e gli allegati piu' importanti (per esempio l'informazione ai proprietari degli animali, il modello per il consenso informato, le istruzioni per il personale, la descrizione di procedure particolari).

#### 2.15. Bibliografia:

Un elenco della letteratura piu' importante, citata nel protocollo, deve essere incluso.

### Capitolo 3

#### GESTIONE DEI DATI

##### 3.1. Informazioni generali:

a) chiunque registri un'osservazione deve firmare e apporre la data; in caso di supervisione dovra' essere firmato e datato ogni pagina di osservazioni;

b) i dati devono essere riportati su apposite schede prestabilite. Le schede cliniche devono essere diligentemente compilate con inchiostro indelebile o a penna a sfera, con tutti i dati registrati come richiesto nel protocollo. Qualora osservazioni

addizionali vengano considerate necessarie da parte dello sperimentatore, queste devono essere riportate nelle schede con un commento sul significato che si attribuisce;

c) le unita' di misura devono sempre essere riportate e le unita' di conversione devono sempre essere chiaramente indicate;

d) tutte le correzioni su una scheda e su altro per i dati grezzi, devono essere effettuate tracciando una linea retta sui valori da correggere che devono rimanere leggibili. I dati corretti devono essere inseriti con la data e la firma o le iniziali, e se possibile con le ragioni della correzione. In alternativa a questa procedura, puo' essere previsto un modello apposito per le correzioni;

e) i valori di laboratorio devono sempre essere registrati su una scheda o allegati ad essa. I valori che non rientrano in un range prestabilito devono essere certificati dal responsabile/sperimentatore. I valori normali di riferimento del laboratorio devono essere indicati;

f) nel caso in cui i dati vengano direttamente immessi in computer, va predisposto un adeguato sistema di sicurezza per assicurarne la validazione, inclusa una stampa dei dati stessi firmata e datata. In questo caso le registrazioni elettroniche o la stampa possono essere considerati dati grezzi;

g) nel caso in cui, per esempio gia' durante l'inserimento diretto in computer, i dati vengano elaborati dal programma utilizzato, l'elaborazione deve risultare documentata;

h) in caso di elaborazione elettronica dei dati, solo persone autorizzate devono poter accedere ai dati o modificare quelli inseriti nel computer e tutte le modifiche o cancellazioni devono essere registrate.

### 3.2. Sperimentatore:

lo sperimentatore garantisce la correttezza e la completezza dei dati con la firma e la data su ciascuna scheda clinica.

### 3.3. Sponsor:

a) lo sponsor deve far uso di sistemi di inserimento dei dati ben documentati e validati e di adeguati sistemi di analisi e/o programmi;

b) lo sponsor deve essere in grado di identificare ogni unita' sperimentale (singolo animale o gruppo di animali) con riferimenti che non si prestino a confusione;

c) le Procedure operative standard (POS) devono includere sistemi per la gestione dei dati su supporto elettronico;

d) lo sponsor deve assicurare la maggiore accuratezza possibile nel riportare i dati su supporto elettronico. Deve essere possibile ottenere la stampa dei dati inseriti in modo da poterli confrontare con i dati grezzi;

e) i sistemi computerizzati di registrazione devono consentire correzioni dopo l'inserimento dei dati, ma le correzioni devono essere documentate e rintracciabili attraverso la verifica della data e dell'identita' della persona responsabile della correzione;

f) lo sponsor deve predisporre una lista di persone autorizzate ad effettuare correzioni e proteggere i dati attraverso appropriati sistemi basati su chiavi di accesso.

### 3.4. Archiviazione dei dati:

a) quando possibile, il centro sperimentale deve inoltrare tutti i dati grezzi allo sponsor per l'archiviazione. Qualora questo risulti impraticabile, il centro sperimentale deve predisporre strutture per l'archiviazione e prevedere copie per lo sponsor. Lo sponsor deve assicurare che l'archivio principale dello studio contenga l'elenco di tutte le informazioni disponibili e l'indicazione della loro localizzazione;

b) il protocollo, la documentazione (inclusi i dati sui sospetti eventi avversi), le autorizzazioni e tutti gli altri documenti, in originale, inerenti la sperimentazione devono essere custoditi da

parte dello sponsor nell'archivio principale dello studio per un periodo di cinque anni dopo la scadenza definitiva dell'autorizzazione del prodotto;

c) tutti i dati e i documenti devono essere disponibili, per eventuali ispezioni delle autorità competenti.

#### Capitolo 4 STATISTICA

4.1. E' obbligatorio poter disporre di competenze di biostatistica. E' responsabilità dello sponsor decidere dove e da chi sarà realizzata la elaborazione statistica.

4.2. Il tipo di elaborazione statistica che verrà utilizzata deve essere specificato nel protocollo e qualsiasi cambiamento successivo rispetto al piano deve essere descritto e giustificato nel rapporto finale dello studio. I calcoli e le analisi devono essere controfirmati da un esperto di statistica.

4.3. L'esperto di statistica e il monitor assicurano l'elevata qualità dei dati al momento della loro raccolta e successiva elaborazione. L'esperto di statistica deve garantire la validità delle elaborazioni successive dei dati tramite procedure statistiche sperimentate e scientificamente riconosciute. Bisogna fare un resoconto dei dati che sono risultati smaltiti, non utilizzati o anomali durante le analisi statistiche. Tutte le eccezioni devono essere documentate per eventuali revisioni supplementari.

#### Capitolo 5 VERIFICA DEI DATI

5.1. Vanno previste procedure per la verifica dei dati in ciascuna fase della raccolta, della registrazione e dell'elaborazione degli stessi.

5.2. Lo sponsor e il monitor, prima, durante e al termine della sperimentazione, devono:

a) controllare che, nel sito della sperimentazione, il(i) prodotto(i) da sperimentare e la registrazione dei dati venga(n) gestito(i) in modo corretto e che gli eventi avversi siano correttamente registrati e riportati;

b) fornire un rendiconto delle forniture e dell'utilizzazione dei prodotti in sperimentazione e di controllo;

c) controllare che le procedure utilizzate dallo sperimentatore e le strutture disponibili siano in linea con il protocollo e le Procedure operative standard (POS). Qualsiasi discrepanza deve essere documentata e giustificata;

d) verificare i dati in ogni passaggio elaborativo;

e) tenere un elenco di tutta la documentazione relativa alla sperimentazione rendendola disponibile in caso di eventuali controlli;

f) verificare tutte le metodologie statistiche, i calcoli e le conclusioni. I riferimenti a software validati dal punto di vista statistico sono sufficienti;

g) assicurarsi che il rapporto finale della sperimentazione rispecchi le metodiche utilizzate per lo studio e che sia i risultati che gli eventuali sospetti eventi avversi riportati, trovino accurato riscontro nei dati riportati sui registri;

h) riportare tutte le discrepanze evidenziate durante la verifica dei dati;

i) controllare gli archivi in funzione della possibilità di rintracciare i dati predeterminati;

l) assicurarsi che tutti i suddetti elementi siano disponibili per un eventuale audit da parte di un organismo indipendente. Possono essere verificati anche il laboratorio e altre procedure della sperimentazione.

#### Capitolo 6 RAPPORTO FINALE DELLA SPERIMENTAZIONE

Così come descritto nel capitolo 1 di questo documento, lo sponsor ha la responsabilità di preparare il rapporto finale della

sperimentazione, ai fini della registrazione del prodotto, sia che la sperimentazione sia stata portata a termine o meno, nel modo come era stato deciso.

Il rapporto finale della sperimentazione costituisce la principale documentazione delle osservazioni cliniche, previste dall'allegato alla direttiva 92/18/CEE (parte 4, capitolo III, sezione 2.1 e parte 9, sezioni B e C), recepita in Italia con decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66. La struttura del rapporto finale della sperimentazione deve seguire quella del protocollo così come definita dal capitolo 2 di questo documento, e una copia del protocollo della sperimentazione deve essere allegata al rapporto finale.

6.1. In ossequio alla direttiva più sopra citata, il rapporto finale della sperimentazione deve fornire le seguenti informazioni:

a) i nomi di tutte le persone coinvolte nello svolgimento della sperimentazione, inclusi sperimentatore, monitor, responsabile di sperimentazioni locali, assistenti tecnici, esperti della statistica e veterinari;

b) gli indirizzi delle strutture in cui si effettua la sperimentazione (per esempio allevamenti, istituti, ambulatori veterinari) e i nomi del(i) proprietario(i) degli animali. Nel caso la sperimentazione si sia svolta su animali da compagnia, può essere sufficiente usare adeguati codici identificativi sulle schede che permettano di risalire ai proprietari;

c) informazioni sulle condizioni di stabulazione e alimentazione, indicando tipo e quantità degli additivi eventualmente contenuti nel mangime;

d) l'evoluzione della malattia, con riguardo alle condizioni di sperimentazione, specialmente nel caso di specifici problemi in quell'allevamento;

e) la diagnosi della malattia che viene trattata, inclusa una descrizione dei segni clinici secondo i criteri convenzionali. I risultati delle analisi di laboratorio o gli esami post-mortem, devono essere riassunti nel rapporto finale della sperimentazione e allegati;

f) la precisa identificazione della formulazione usata nelle prove inclusi i numeri di lotto e di serie;

g) la posologia del medicinale, modalità, vie e frequenza di somministrazione ed eventuali precauzioni prese durante la somministrazione;

h) la durata del trattamento e del successivo periodo di osservazione;

i) una descrizione completa delle metodiche usate, e delle osservazioni e delle rilevazioni effettuate;

j) una descrizione completa degli animali utilizzati nella sperimentazione, composizione in base al sesso di ogni gruppo trattato, e informazioni sulle tecniche di randomizzazione e di raggruppamento utilizzate per la ripartizione degli animali nei gruppi di trattamento;

k) informazioni complete sugli animali rimossi dalle prove;

l) notizie su qualsiasi altro medicinale somministrato durante la sperimentazione, sia prima, che durante o dopo la somministrazione del prodotto in esame, e informazioni su qualsiasi interazione osservata;

m) una completa descrizione dei risultati della sperimentazione, siano essi favorevoli o sfavorevoli incluse tabelle contenenti tutti i dati registrati durante la sperimentazione. I risultati di analisi di laboratorio o gli esami post-mortem condotti durante la sperimentazione devono essere allegati al rapporto finale della sperimentazione;

n) precisazioni su qualsiasi sospetta reazione avversa al prodotto o altri eventi indesiderati che si sono manifestati durante la sperimentazione, e su tutte le misure prese di conseguenza;

o) incidenza sulle rese degli animali (per esempio ovodeposizione, produzione del latte, funzioni riproduttive);

p) considerazioni conclusive su ciascun caso individuale o, per i trattamenti di gruppo, su trattamento di gruppo;

q) un riassunto della sperimentazione, comprendente una valutazione degli obiettivi, dei materiali e delle metodologie, dei risultati e delle principali conclusioni che possono essere tratte.

6.2. Il rapporto finale della sperimentazione deve essere firmato dallo sponsor e dal monitor, con l'esplicita indicazione che rappresenta un completo e accurato resoconto della sperimentazione clinica.

#### GLOSSARIO

Reazione avversa del farmaco (ADR): una reazione dannosa e non voluta, e che insorge alle dosi normalmente usate negli animali per la profilassi, la diagnosi e la terapia di malattie o per modificare funzioni fisiologiche.

Evento indesiderato (AE): qualsiasi evento indesiderato che si manifesti in un animale nel corso di una sperimentazione clinica, riconducibile o meno al prodotto in esame.

Audit (di uno studio clinico): un confronto tra i dati grezzi, e relativi documenti con il rapporto provvisorio o finale, per determinare se i dati grezzi sono stati accuratamente registrati, se la sperimentazione e' stata eseguita in accordo con il protocollo e con le procedure operative standard, per ottenere informazioni addizionali non previste nel rapporto finale, e per stabilire se siano state utilizzate nella elaborazione dei dati procedure che possano averne compromesso la validita'. L'audit deve essere condotto o da una struttura dello sponsor, ma indipendente da quella responsabile della ricerca clinica, o attraverso un organismo esterno.

Studio clinico: piu' prove cliniche condotte secondo protocolli simili.

Prove cliniche: studi sistematici in specie bersaglio o in particolari categorie di tali animali, allo scopo di stabilire gli effetti terapeutici che possono comprendere una conferma degli studi di farmacodinamica e/o la verifica di eventuali sospette reazioni avverse a medicinali veterinari.

Documentazione: tutti i documenti in qualsiasi forma (cartacea, magnetica, ottica) che descrivono le metodologie e la conduzione della sperimentazione, i fattori che la influenzano ed i provvedimenti presi. Sono inclusi nella documentazione il protocollo, i dati grezzi, i rapporti dello sperimentatore e del monitor, la corrispondenza, i dati di riferimento biochimici, il rapporto finale della sperimentazione, ecc.

Rapporto finale: completa ed esauriente descrizione della sperimentazione redatta alla fine della stessa dallo sponsor, dallo sperimentatore o dal monitor, comprendente una descrizione dei materiali e delle metodologie, una presentazione e valutazione dei risultati, le analisi statistiche e un giudizio critico sia dal punto di vista clinico che statistico.

Consenso informato: la conferma dell'accettazione da parte del proprietario a partecipare ad una particolare sperimentazione. Questa conferma deve essere richiesta solo dopo che sia stata data informazione sui diritti e le responsabilita' del proprietario, sui rischi e gli inconvenienti legati alla sperimentazione e i relativi obiettivi e benefici. Nel caso di animali produttori di derrate alimentari, il proprietario deve essere informato per iscritto delle conseguenze della partecipazione alla sperimentazione, ai fini del successivo destino degli animali trattati e delle derrate alimentari che derivano da loro. Una copia di questa comunicazione datata e controfirmata dal proprietario degli animali o dal responsabile/sperimentatore deve essere compresa nella documentazione della sperimentazione.

Centro sperimentale: struttura commerciale o scientifica alla quale lo sponsor puo' delegare alcuni compiti e doveri. Ciascuna delega deve essere documentata per iscritto con la descrizione di ogni obbligo assunto dal centro sperimentale.

Prodotto in studio: qualsiasi principio attivo, prodotto medicinale o placebo saggiato o utilizzato come confronto in uno studio clinico.

Responsabile della sperimentazione: persona responsabile dell'attuazione pratica della sperimentazione nonche' della salute e del benessere degli animali durante la sperimentazione. Lo sperimentatore deve:

avere le necessarie competenze;

possedere esperienza nell'esecuzione di sperimentazioni cliniche;

avere familiarita' con i presupposti e le esigenze dello studio.

Assistenti tecnici esperti possono collaborare nella raccolta dei dati e nella successiva elaborazione.

Monitor: persona nominata dallo sponsor o dal centro sperimentale come responsabile verso lo sponsor o il centro sperimentale del controllo e dell'informazione periodica sulla sperimentazione nonche' della verifica dei dati. Il monitor deve avere competenze ed esperienza per garantire una accorta supervisione di quel particolare studio.

Protocollo: un documento che definisce il razionale e gli obiettivi dello studio insieme alle condizioni in cui sara' condotto e gestito. Un elenco degli elementi da includere nel protocollo viene dato al capitolo 2 di questa guida.

Dati grezzi: registrazioni dei dati clinici o di laboratorio originali, emersi durante la sperimentazione, o copie certificate degli stessi.

Scheda di registrazione: una registrazione dei dati e delle altre informazioni su ciascuna unita' sperimentale come definito nel protocollo. Si trattera' di una scheda individuale nel caso di trattamenti singoli, o di una scheda di gruppo nel caso di trattamenti di gruppo. I dati possono essere registrati con qualunque mezzo che assicuri una immissione e una presentazione accurata e ne permetta la verifica.

Autorita' competenti per l'autorizzazione: un organismo indipendente o istituzionale la cui responsabilita' e':

verificare che siano rispettati l'integrita' degli animali utilizzati nella sperimentazione e i diritti dei loro proprietari, fornendo cosi' una assicurazione sulla tutela del benessere degli animali cui vengono somministrati i prodotti da sperimentare;

stabilire la sicurezza delle derrate che derivano da animali utilizzati nella sperimentazione;

garantire la sicurezza per l'operatore e per l'ambiente a seguito dell'utilizzo dei prodotti oggetto dello studio.

Responsabile locale della sperimentazione: qualora lo studio comprenda sperimentazioni effettuate in diverse sedi e' prevista la figura del "responsabile locale" che svolgera' le funzioni, limitatamente alla sede indicata dal responsabile della sperimentazione.

Sponsor: individuo o organizzazione che si assume la responsabilita' di avviare, gestire e finanziare una sperimentazione clinica. Qualora uno sperimentatore inizi di sua volonta' e si assuma la responsabilita' di uno studio che puo' successivamente diventare parte di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, lo sperimentatore ricopre allora anche il ruolo di sponsor.

Procedure operative standard: dettagliate istruzioni scritte che descrivono le procedure pratiche, le metodologie delle prove e le operazioni di gestione che devono essere effettuate ed eseguite, nonche' le precauzioni che devono essere prese e le misure da adottare.

Animale sottoposto a sperimentazione: un animale d'allevamento o

da compagnia, o gruppi degli stessi, utilizzati in una sperimentazione clinica.

Archivio principale dello studio clinico: documenti comprendenti protocollo, dati grezzi, registrazioni originali di strumentazioni automatizzate, rapporti di laboratorio, registrazioni o dischi ottici, documentazioni nonche' il rapporto finale.

Verifica/validazione dei dati: le procedure intraprese per assicurare che i dati contenuti nel rapporto finale della sperimentazione corrispondano alle osservazioni originali. Tali procedure possono essere applicate a dati grezzi, a copie cartacee o su supporto elettronico, a stampe di computer e ad analisi statistiche e a tabelle.