

DECRETO 12 novembre 2011

Buone pratiche di sperimentazione clinica dei medicinali veterinari sugli animali. (GU n. 291 del 15-12-2011)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto ministeriale 14 febbraio 1991, e successive modificazioni, recante determinazione delle tariffe e dei diritti spettanti al Ministero della sanita', all'Istituto superiore di sanita' e all'Istituto per la prevenzione e sicurezza del lavoro, per prestazioni rese a richiesta ed utilita' dei soggetti interessati da parte del Ministero della salute sulla base di quanto disposto dall'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407;

Visto il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116, concernente l'attuazione della direttiva 86/609/CEE in materia di protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici;

Vista la direttiva 92/18/CEE della Commissione del 20 marzo 1992, che modifica l'allegato della direttiva 81/852/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari;

Vista la circolare del Ministro della sanita' 25 settembre 1996, n. 14, concernente le buone pratiche di sperimentazione clinica dei medicinali veterinari sugli animali;

Viste le Linee guida comunitarie di armonizzazione delle procedure applicative Veterinary International Chemical Harmonisation - Good Clinical Practice (VICH GL9 - GCP) del giugno 2000 - VICH Topic GL9 (GCP);

Visto il decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, e successive modificazioni, concernente l'attuazione della direttiva 2004/28/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/82/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari, e in particolare gli articoli 9 e 116;

Ritenuto necessario procedere ad una modificazione dei requisiti e delle procedure richiesti per lo svolgimento della sperimentazione clinica dei medicinali veterinari sugli animali al fine di ridurre i tempi e i costi e agevolare lo sviluppo di nuovi farmaci veterinari;

Acquisito il parere della Commissione consultiva del farmaco veterinario, espresso nella seduta del 24 giugno 2009;

Acquisito il parere favorevole della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, espresso nella seduta del 5 maggio 2011;

Decreta:

Art. 1

1. Lo svolgimento della sperimentazione clinica dei medicinali veterinari sugli animali e ogni sua modifica sono autorizzate dal

Ministero della salute, secondo le modalita' e le procedure di cui agli allegati I, II, III, IV e V, che sono parte integrante del presente decreto.

2. Alla domanda per il rilascio dell'autorizzazione di cui al comma 1, occorre allegare l'originale dell'attestazione del versamento della tariffa di cui all' allegato I del decreto ministeriale 14 febbraio 1991 e successive modificazioni.

3. Qualora l'autorizzazione di cui al comma 1, riguardi specialita' medicinali veterinarie immunologiche o autorizzate tramite procedura centralizzata, la domanda deve essere inviata anche all'Istituto Superiore di Sanita', al fine dell'acquisizione del parere tecnico, allegando l'originale dell'attestazione del versamento della tariffa di cui all'allegato 1 del decreto ministeriale 14 febbraio 1991, e successive modificazioni.

4. Il presente decreto non si applica alla sperimentazione finalizzata alla verifica della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali veterinari che hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia e negli altri paesi membri, ai sensi della direttiva 2004/28/CE.

Il presente decreto e' trasmesso ai competenti organi di controllo e successivamente pubblicato nella Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 12 novembre 2011

Il Ministro: Fazio

Registrato alla Corte dei conti il 5 dicembre 2011

Ufficio di controllo sugli atti del MIUR, MIBAC, Ministero della salute e Ministero del lavoro, registro n. 14, foglio n. 181.

ALLEGATO I

PROCEDURE AUTORIZZATIVE

I soggetti interessati allo svolgimento di prove cliniche relative a medicinali veterinari negli animali devono presentare domanda di autorizzazione al Ministero della salute, Dipartimento per la sanita' pubblica veterinaria, la nutrizione e la sicurezza degli alimenti, Direzione Generale della sanita' animale e del farmaco veterinario, Ufficio IV (di seguito denominato "Ministero"). Nel caso di prove cliniche relative a specialita' medicinali veterinarie immunologiche o autorizzate tramite procedura centralizzata, la domanda deve essere presentata anche all'Istituto Superiore di Sanita', Dipartimento Sanita' Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (di seguito denominato "Istituto"), al fine di acquisirne il parere tecnico.

La sperimentazione e' subordinata all'acquisizione della suddetta autorizzazione da parte del richiedente, che dovra' comunicare la data iniziale e finale al Ministero, alla Regione ed all'Azienda Sanitaria Locale competente per territorio.

La domanda, compilata secondo il modello riportato nell'allegato III

ed inviata su supporto cartaceo ed informatico, deve essere corredata dei seguenti documenti:

1. copia della comunicazione inoltrata sessanta giorni prima dell'inizio della sperimentazione all'Assessorato alla sanità della regione interessata alla sperimentazione, all'Azienda Sanitaria Locale competente per territorio, o, in caso di studio multicentrico, a tutte le Aziende Sanitarie Locali e Regioni competenti;

2. protocollo sperimentale conforme a quanto indicato negli allegati al presente decreto, datato e sottoscritto dal responsabile della sperimentazione e dallo sponsor richiedente la sperimentazione stessa;

3. dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi del responsabile della sperimentazione redatta secondo il modello riportato nell'Allegato IV;

4. dettagliato progetto sperimentale che contenga, per tutte le specie animali, almeno le seguenti informazioni:

a) nominativo del responsabile della sperimentazione e relativo curriculum vitae;

b) nominativo dello sponsor e del monitor;

c) durata indicativa della sperimentazione;

d) descrizione degli animali da sottoporre alla sperimentazione: numero degli animali inseriti nella sperimentazione, specie, razza, attitudine, età, sesso, stato fisiologico, identificazione degli animali, se prevista, ai sensi della normativa vigente, modalità di allevamento e conduzione, numero degli animali trattati e numero degli animali che costituiscono il gruppo di controllo;

e) descrizione del medicinale veterinario da utilizzare: dati relativi all'impatto ambientale ed ai requisiti di qualità del prodotto in sperimentazione ai sensi delle linee guida (EMEA) vigenti, dichiarazione sulla sicurezza del prodotto evidenziata a seguito dell'esecuzione di prove pre-cliniche, descrizioni rilevanti ai fini della farmacovigilanza, eventuale prima stesura del sommario delle caratteristiche del prodotto;

f) indicazione del luogo dove verrà condotta la sperimentazione: indicazione del sito o dei siti, dell'eventuale codice aziendale previsto dalla normativa vigente e ruolo della relativa all'Azienda Sanitaria Locale o delle alle Aziende Sanitarie Locali competenti per territorio e delle Regioni in cui verrà effettuata la sperimentazione; indicazione e ruolo di mangimifici eventualmente coinvolti;

g) modalità di trattamento: numero dei trattamenti previsti, posologia e quantità di medicinali veterinari da utilizzare;

h) consenso informato del o dei proprietari degli animali allo svolgimento della sperimentazione;

i) per i soli animali destinati al consumo umano: indicazione motivata dei tempi di attesa proposti, identificazione del laboratorio incaricato della determinazione dei residui; indicazione della destinazione degli animali sottoposti alla sperimentazione (distruzione o invio al macello) e dei loro prodotti e sottoprodotti.

j) Originale dell'attestazione di pagamento della tariffa.

Qualora nella sperimentazione vengano utilizzati farmaci destinati alla profilassi o alla terapia di malattie infettive, al fine di consentirne l'avvio nel momento in cui le patologie si verificano, e' possibile comunicare i siti di svolgimento della stessa e dei consensi informati in tempi successivi, comunque entro dieci giorni dall'inizio del trattamento sperimentale.

In ogni caso, tutti i siti dove si prevede lo svolgimento della sperimentazione devono essere comunicati entro i termini stabiliti al punto 1.

Le comunicazioni, da inoltrare all'Assessorato alla sanita' della regione o delle regioni interessate alla sperimentazione e alla A.S.L. competente per territorio, devono contenere le seguenti informazioni: specie animale da sottoporre alla sperimentazione e numero degli animali da trattare, dati relativi all'impatto ambientale del prodotto in sperimentazione e dati elencati al punto 4 lettere, a), b), c), d), f), h).

La documentazione trasmessa ai fini del rilascio dell'autorizzazione ad effettuare la sperimentazione deve essere trattata in maniera confidenziale, e non deve essere accessibile a soggetti non coinvolti nella gestione, nell'esecuzione e nel controllo della sperimentazione. Qualora nella sperimentazione clinica debbano essere utilizzati medicinali veterinari di provenienza estera, la richiesta di autorizzazione alla sperimentazione deve essere corredata della richiesta di cui all'allegato V.

Entro quindici giorni dal ricevimento della comunicazione di cui al punto 1 la A.S.L. competente, qualora sussistano fattori ostativi, comunica le proprie motivate osservazioni e prescrizioni al richiedente, al Ministero, alla Regione ed a tutti i soggetti coinvolti nella sperimentazione. Qualora decorra tale periodo senza che la Asl si sia espressa, nulla osta allo svolgimento della sperimentazione nell'ambito territoriale di cui trattasi.

Il Ministero, previa verifica del disegno sperimentale, delle schede tecniche, degli eventuali rilievi ed osservazioni pervenuti dalle Aziende Sanitarie Locali, e successivamente all'acquisizione del parere favorevole dell'Istituto, o di altro centro tecnico autorizzato dal Ministero, entro cinquantacinque giorni dal ricevimento della domanda rilascia l'autorizzazione alla sperimentazione, apportando eventuali modifiche o prescrizioni, e ne informa la Regione e la A.S.L. competente per territorio.

Il Ministero puo' in qualsiasi momento sospendere i termini del procedimento al fine di acquisire ulteriore documentazione integrativa, anche nel caso di richiesta di variazione del protocollo sperimentale da parte del richiedente.

Entro cinquanta giorni dal ricevimento della domanda di autorizzazione, l'Istituto esprime il proprio motivato parere in merito. La mancata emissione di tale parere nel suddetto termine costituisce assenso al rilascio dell'autorizzazione.

Il Ministero adotta il provvedimento finale, previa comunicazione all'Istituto medesimo.

Nel caso in cui, trascorso il termine di cinquantacinque giorni, il Ministero non abbia espresso il proprio diniego al rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione, il richiedente puo' darvi inizio, previa comunicazione al Ministero stesso.

Entro centottanta giorni dal rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione i soggetti destinatari della stessa devono ritirare la documentazione cartacea presentata all'Istituto a corredo della domanda.

Al fine di ridurre i tempi necessari all'espletamento dell'iter istruttorio, le comunicazioni intercorrenti tra le Pubbliche Amministrazioni coinvolte nelle procedure avvengono preferibilmente mediante posta elettronica, come previsto dall'art. 14 del DPR 18.12.2000, n. 445, e successive modificazioni, e dall'art. 47 del decreto legislativo 7.3.2005, n. 82 e successive modificazioni. A tal fine ciascuna di esse comunica preventivamente i propri punti di contatto.

I medicinali impiegati nella sperimentazione devono essere inviati dallo sponsor al responsabile della sperimentazione, che provvede alla loro registrazione e conservazione ai sensi del decreto legislativo n. 193/2006 e successive modificazioni.

La specialita' medicinale veterinaria utilizzata nella sperimentazione deve riportare sull'etichetta almeno le seguenti indicazioni:

- 1 "per uso esclusivo del medico veterinario nelle sperimentazioni cliniche";
- 2 nome del fabbricante o dello sponsor;
- 3 numero di codice dello studio;
- 4 codice identificativo del medicinale veterinario (nome, codice o simili);
- 5 specie animali a cui e' destinato;
- 6 data di scadenza;
- 7 numero di lotto.

Lo sponsor della sperimentazione trasmette al Ministero e all'Istituto, al termine della sperimentazione, la relazione finale, come previsto al Cap.6 dell'allegato II.

Alle Aziende Sanitarie Locali spettano i compiti di controllo e vigilanza sulla sperimentazione clinica di campo.

Al fine di ridurre i tempi autorizzativi ed operare secondo le norme di buona pratica clinica allegate, i responsabili della sperimentazione, presentano al Ministero, entro sei mesi dalla pubblicazione del presente decreto, una relazione nella quale siano riportati almeno i seguenti dati:

- 1 indirizzo numero di telefono e-mail;
- 2 organigramma del personale operante nell'attivita' di sperimentazione;
- 3 organizzazione operativa delle attivita' sperimentali;
- 4 modalita' di gestione ed elaborazione dei dati.

ALLEGATO II

1 GLOSSARIO

1.1 ANIMALE DELLO STUDIO

Qualsiasi animale che partecipa ad uno studio clinico come animale di controllo o trattato con il prodotto veterinario sperimentale.

1.2 ANIMALE TARGET

L'animale specifico per specie, razza e attitudine, individuato come soggetto sul quale si intende impiegare il prodotto veterinario sperimentale.

1.3 ASSICURAZIONE DI QUALITA' (AQ)

Un processo pianificato e sistematico, approntato in modo da garantire che lo svolgimento dello studio, la raccolta, la documentazione e la relazione dei dati rispettino questa guida ed i requisiti normativi applicabili.

1.4 AUDIT

Un controllo sistematico ed indipendente delle attività relative allo studio e della documentazione per verificare se uno studio è, o è stato condotto, correttamente, e se i dati sono, o sono stati, registrati, analizzati e riportati in modo accurato, in base al protocollo sperimentale, alle procedure operative standard (POS), alle Buone Pratiche Cliniche (BPC) ed ai requisiti normativi applicabili.

1.5 AUTORITA' REGOLATORIE

Enti aventi potere normativo, i quali in tale contesto revisionano i dati clinici presentati ed eseguono le ispezioni.

1.6 BUONE PRATICHE CLINICHE (BPC)

Uno standard per la progettazione, lo svolgimento, il monitoraggio, la documentazione, il controllo, l'analisi e la relazione degli studi clinici. La conformità con lo standard garantisce che i dati ed i risultati riportati siano completi, corretti ed accurati, che il benessere degli animali e la sicurezza del personale coinvolti nello studio siano garantiti, e che l'ambiente e le filiere alimentari umana e animale siano protette.

1.7 CONFORMITA' (in relazione agli studi)

Osservanza del protocollo di studio, delle pertinenti POS, BPC e dei requisiti di legge applicabili.

1.8 CONSENSO INFORMATO

Documento tramite il quale il proprietario, o un suo rappresentante autorizzato, dopo essere stato informato su tutti gli aspetti inerenti lo studio e rilevanti per la sua decisione, manifesta la propria volontà di mettere a disposizione il suo animale(i) per un determinato studio.

1.9 CONTROLLO DI QUALITA' (CQ)

Le tecniche operative e le attività intraprese nell'ambito del sistema di assicurazione qualità per verificare che i requisiti di qualità delle attività relative allo studio siano rispettati.

1.10 COPIA AUTENTICATA

Una copia, integralmente fedele al documento originale, contenente una dichiarazione firmata e datata dal soggetto(i) che la produce, che certifica che si tratta di una copia completa ed accurata.

1.11 DATI GREZZI

Tutti i documenti originali (fogli di lavoro, dati di calibrazione, registri, memorandum e note) delle osservazioni "di prima mano" e delle attività di uno studio, che sono necessarie per la ricostruzione e la valutazione dello studio stesso. I dati grezzi comprendono, tra l'altro, materiali fotografici, supporti magnetici, ottici o elettronici, informazioni registrate con strumenti automatizzati e fogli di dati compilati a mano. Fax e dati trascritti non sono considerati dati grezzi.

1.12 DESTINO DEGLI ANIMALI COINVOLTI NELLO STUDIO

La sorte degli animali dello studio o dei loro prodotti commestibili, durante uno studio o dopo la sua conclusione. Ad esempio, dopo aver ottemperato alle restrizioni imposte dall'eventuale impatto sulla salute pubblica, gli animali possono essere macellati, reinseriti nel gruppo d'origine, venduti o resi al proprietario.

1.13 DESTINO DEI PRODOTTI VETERINARI SPERIMENTALI

Il destino dei prodotti veterinari sperimentali e di controllo, durante uno studio o dopo la sua conclusione. Ad esempio, dopo aver ottemperato alle restrizioni imposte dall'eventuale impatto sulla salute pubblica, i prodotti possono essere restituiti allo sponsor, inceneriti o smaltiti con altri metodi approvati.

1.14 DEVIAZIONE DAL PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Una deviazione rispetto alle procedure descritte nel protocollo sperimentale. Deve essere documentata sotto forma di relazione, firmata e datata dallo sperimentatore, nella quale sia descritta la deviazione e i motivi per i quali si è verificata (se identificabili).

1.15 EMENDAMENTO AL PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Una modifica scritta al protocollo sperimentale stilata prima dell'implementazione del protocollo o dell'esecuzione dell'attività modificata. Gli emendamenti al protocollo sperimentale devono essere firmati e datati dallo sperimentatore e dallo sponsor, ed incorporati nel protocollo sperimentale.

1.16 ISPEZIONE

L'attività di un'autorità competente a condurre una revisione ufficiale della documentazione dello studio, delle strutture, delle attrezzature, dei materiali finiti e non (e relativa documentazione), della etichettatura, e di qualsiasi altro elemento relativo alla registrazione di un prodotto veterinario sperimentale, custodito in qualsiasi luogo inerente lo studio.

1.17 MONITOR

Soggetto responsabile della supervisione di uno studio clinico, il quale garantisca che il medesimo sia svolto, documentato e relazionato secondo le Procedure Operative Standard (POS), le Buone Pratiche Cliniche (BPC) e la normativa vigente.

1.18 ORGANIZZAZIONE DI RICERCA A CONTRATTO (ORC)

Un soggetto, o un'organizzazione, impegnati per contratto dallo sponsor o dallo sperimentatore a svolgere una o più funzioni spettanti allo sponsor o allo sperimentatore.

1.19 PROCEDURA OPERATIVA STANDARD (POS)

Istruzione dettagliata e scritta per l'esecuzione di una determinata operazione, al fine di agevolare la conformità alle procedure prestabilite.

1.20 PRODOTTO DI CONTROLLO

Qualsiasi prodotto autorizzato, impiegato nel rispetto delle indicazioni riportate sull'etichetta, o qualsiasi placebo utilizzato come prodotto di riferimento in uno studio clinico per il confronto con il prodotto veterinario sperimentale oggetto di valutazione.

1.21 PRODOTTO VETERINARIO

Qualsiasi prodotto con indicazioni approvate, dotato di un effetto protettivo, terapeutico o diagnostico, o in grado di influire sulle funzioni fisiologiche, quando somministrato o applicato ad un animale. Il termine si riferisce a prodotti terapeutici, biologici, diagnostici e a modificatori delle funzioni fisiologiche.

1.22 PRODOTTO VETERINARIO SPERIMENTALE

Qualsiasi forma biologica, farmaceutica o qualsiasi alimento per animali, contenente uno o più principi attivi, che siano in corso di valutazione durante uno studio clinico, per ricercare qualsiasi effetto protettivo, terapeutico diagnostico o fisiologico, quando vengono somministrati o applicati ad un animale.

1.23 PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Un documento firmato e datato dallo sperimentatore e dallo sponsor che descrive interamente gli obiettivi, la progettazione, i metodi, le analisi statistiche e l'organizzazione dello studio. Il protocollo sperimentale può inoltre fornire le premesse ed il razionale dello studio che possono essere anche forniti come riferimenti ad altri documenti. In questa guida il termine protocollo sperimentale comprende anche gli emendamenti al protocollo sperimentale.

1.24 RANDOMIZZAZIONE

Il processo di assegnazione degli animali dello studio (o di gruppi di animali dello studio) al gruppo di trattamento o di controllo, che utilizzi un elemento di casualità per determinare il gruppo di appartenenza, in modo da ridurre l'errore sistematico.

1.25 REAZIONE AVVERSA (RA)

Qualsiasi evento, sfavorevole e indesiderato, osservato sugli animali in seguito all'utilizzo di un prodotto veterinario o di un prodotto veterinario sperimentale, indipendentemente dal fatto che possa essere messo in relazione al prodotto stesso.

1.26 RELAZIONE FINALE DELLO STUDIO (RFS)

Descrizione completa di uno studio su un prodotto veterinario sperimentale redatta dopo aver completato la raccolta di tutti i dati grezzi, o dopo l'interruzione dello studio, che descrive integralmente gli obiettivi, i materiali ed i metodi sperimentali (compresa l'analisi statistica), la quale riporta i risultati dello studio e ne contiene una valutazione critica.

1.27 REQUISITO NORMATIVO APPLICABILE

Qualsiasi legge e regolamento concernente l'esecuzione di studi che prevedono l'utilizzo di prodotti veterinari sperimentali.

1.28 SCHEDA RACCOLTA DATI/ REGISTRI

Documenti stampati, ottici, elettronici o magnetici progettati specificatamente per registrare le informazioni richieste dal protocollo di studio, ulteriori osservazioni sugli animali o i risultati di laboratorio.

1.29 SPERIMENTATORE

Individuo responsabile per tutti gli aspetti relativi allo svolgimento di uno studio in un sito sperimentale. Qualora in un sito sperimentale lo studio sia condotto da un gruppo di individui lo sperimentatore e' il responsabile del gruppo.

1.30 SPONSOR

Soggetto, societa', istituzione o organizzazione che assume la responsabilita' dell'avvio, la gestione e il finanziamento di uno studio clinico su un prodotto veterinario in corso di sperimentazione.

1.31 STUDIO CLINICO

Esperimento scientifico singolo, svolto su una specie-bersaglio, per verificare almeno un'ipotesi attinente all'obiettivo di efficacia proposto, o la sicurezza di impiego nell'animale-bersaglio, di un prodotto veterinario sperimentale. Il termine "studio clinico" e "studio" sono da considerarsi sinonimi.

1.32 STUDIO MULTICENTRICO

Studio condotto in piu' di un sito, in base ad un singolo protocollo sperimentale.

1.33 TEST CIECO

Procedura per ridurre eventuali interferenze su uno studio, la quale prevede che il personale coinvolto sia mantenuto all'oscuro dell'assegnazione ai trattamenti.

2 I PRINCIPI DELLE BPC-VICH

2.1 L'obiettivo delle BPC-VICH e' quello di stabilire una guida per l'esecuzione degli studi clinici, che garantisca l'accuratezza, l'integrita' e la correttezza dei dati. Particolare attenzione deve essere riservata al benessere degli animali dello studio, all'impatto sull'ambiente e sul personale dello studio, ai residui negli alimenti

derivati dagli animali dello studio.

2.2 Per garantire la validita' dei dati e per assicurare la qualita', scientifica e tecnica, e l'eticita' degli studi sono necessarie procedure prestabilite, scritte e sistematiche, relative all'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica degli studi clinici. I dati raccolti da studi progettati, eseguiti, monitorati, registrati, controllati, analizzati e relazionati, possono facilitare il processo di revisione delle autorità competenti.

2.3 Il rispetto delle suddette procedure scritte assicura allo sponsor maggiori possibilità di evitare ripetizioni inutili di studi definitivi. Qualsiasi requisito per gli studi locali di efficacia, eventualmente da condursi per confermare i risultati degli studi definitivi, non è influenzato dal presente allegato. Per categorie specifiche di prodotti veterinari possono esistere altre guide che definiscono la progettazione di uno studio e i criteri di efficacia.

Anche per questi studi devono essere rispettati i principi delle BPC.

2.4 Ogni individuo coinvolto nell'esecuzione di uno studio clinico deve essere adeguatamente qualificato per istruzione, formazione e competenza a svolgere le proprie mansioni. Tali soggetti devono comprovare, attraverso la documentazione dello studio, il più elevato livello di professionalità possibile nel registrare e riportare le osservazioni dello studio.

2.5 Le autorità competenti devono fornire procedure indipendenti per garantire la protezione degli animali dello studio e della filiera alimentare umana ed animale. Esse devono, inoltre, verificare l'ottenimento del consenso informato del proprietario degli animali dello studio.

2.6 Tra le finalità non sono compresi gli studi di Buona Pratica di Laboratorio (BPL), quelli esplorativi di base o quelli non destinati all'utilizzo come supporto a fini regolatori. I dati derivanti da studi preclinici e di sicurezza possono essere richiesti dalle autorità competenti per fornire le autorizzazioni necessarie prima dell'inizio di uno studio.

2.7 I prodotti veterinari sperimentali devono essere preparati, manipolati e conservati secondo i concetti delle "Buone Pratiche di Fabbricazione" (BPF) definite dalle autorità competenti. I dettagli sulla preparazione, manipolazione e conservazione dei prodotti veterinari sperimentali, devono essere documentati ed i prodotti devono essere utilizzati secondo il protocollo sperimentale.

2.8 La garanzia della qualità di ogni aspetto dello studio è una componente fondamentale di pratiche scientifiche consolidate. I principi delle BPC sostengono l'adozione di procedure di AQ per gli studi clinici. Lo sponsor dovrebbe svolgere funzioni di AQ. Tutti i partecipanti agli studi clinici dovrebbero adottare ed aderire a pratiche consolidate e riconosciute di AQ.

3 LO SPERIMENTATORE

3.1 DEFINIZIONE

- 3.1.1 Lo sperimentatore e' responsabile di tutti gli aspetti relativi all'esecuzione dello studio. Essi comprendono: la distribuzione e la somministrazione dei prodotti veterinari sperimentali e di controllo, l'applicazione del protocollo sperimentale, la raccolta e la relazione dei dati dello studio, nonche' la salvaguardia della salute e del benessere del personale e degli animali coinvolti nello studio.
- 3.1.2 Per poter svolgere studi clinici di efficacia e di sicurezza di impiego di prodotti veterinari sperimentali nelle specie-bersaglio, lo sperimentatore deve essere laureato in Medicina Veterinaria, avere adeguate competenze, formazione scientifica ed esperienza, comprovate da un curriculum vitae aggiornato e da altre credenziali. Lo sperimentatore deve aver maturato esperienza con il razionale e i requisiti dello studio prima di ricevere il prodotto veterinario sperimentale.
- 3.1.3 Se uno studio viene condotto da un gruppo di soggetti, lo sperimentatore e' il responsabile del gruppo.
- 3.1.4. Per la raccolta, la registrazione e la successiva elaborazione dei dati, lo sperimentatore puo' avvalersi della collaborazione di uno staff competente.
- 3.1.5 Un soggetto non puo' ricoprire il ruolo di sperimentatore e di monitor nell'ambito di uno stesso studio.

3.2 RESPONSABILITA'

Lo sperimentatore deve:

- 3.2.1 Fornire allo sponsor, prima dell'inizio dello studio, un curriculum vitae aggiornato ed altre credenziali appropriate.
- 3.2.2 Impegnarsi con lo sponsor, firmando il protocollo sperimentale, a condurre lo studio in base al protocollo ed alle BPC, nonche' nel rispetto della normativa vigente.
- 3.2.3 Garantire che lo studio sia svolto rispettando il protocollo sperimentale, le POS pertinenti, le BPC ed i requisiti normativi vigenti.
- 3.2.4 Conservare nella documentazione dello studio una copia firmata e datata del protocollo sperimentale comprendente qualsiasi suo emendamento. Ogni emendamento al protocollo sperimentale, preparato dallo sponsor o dallo sperimentatore, deve essere firmato e datato da entrambi, e deve specificare che cosa e' stato modificato e le ragioni di tale modifica.
- 3.2.5 Registrare, attraverso una dichiarazione firmata e datata da conservare nella documentazione dello studio, qualsiasi deviazione dal protocollo sperimentale ed il motivo per cui si e' verificata (se identificabile).
- 3.2.6 Informare tempestivamente lo sponsor in merito a qualsiasi deviazione dal protocollo sperimentale.
- 3.2.7 Fornire personale adeguatamente qualificato per la corretta e puntuale esecuzione dello studio, compreso, se necessario, un veterinario che controlli gli animali; informare ed addestrare esaurientemente il personale coinvolto nello studio o nella gestione

degli animali, al fine di garantire il rispetto del protocollo sperimentale e dei requisiti normativi applicabili.

3.2.8 Delegare qualsiasi competenza e attivita', compresi gli incarichi in subappalto, soltanto a soggetti qualificati per formazione ed esperienza.

3.2.9 Fornire al personale dello studio i materiali e le informazioni pertinenti ottenuti dallo sponsor.

3.2.10 Garantire che siano utilizzate per l'esecuzione dello studio strutture ed attrezzature adeguate e mantenute in buono stato, sia di proprieta' che noleggiate.

3.2.11 Utilizzare Procedure Operative Standard (POS) per tutte le attivita' pratiche per le quali siano opportune.

3.2.12 Attenersi ai requisiti normativi che disciplinano la salvaguardia del benessere degli animali dello studio.

3.2.13 Ottenere, prima dell'inizio dello studio, il consenso di ciascun proprietario, o del rappresentante autorizzato dal proprietario, alla partecipazione allo studio del proprio animale, previa adeguate informazioni in merito.

3.2.14 Sovrintendere al ricovero, all'alimentazione e alla cura di tutti gli animali dello studio posti nella sede sperimentale ed informare i proprietari degli animali, ricoverati al di fuori della sede sperimentale, dei loro obblighi, in base a quanto specificato nel protocollo sperimentale.

3.2.15 Documentare qualsiasi procedura, cura veterinaria, variazione dello stato di salute dell'animale o significativo cambiamento delle condizioni ambientali.

3.2.16 Attenersi al protocollo sperimentale per quanto concerne l'utilizzo di prodotti edibili derivati da animali, produttori di derrate alimentari, trattati con prodotti veterinari sperimentali o di controllo, nonche' l'appropriato destino degli animali dello studio.

3.2.17 Informare tempestivamente lo sponsor della comparsa di reazioni avverse (RA).

3.2.18 Gestire con professionalita' qualsiasi procedura e documentazione codificate (es. buste di randomizzazione, informazioni "in cieco"); garantire che qualsiasi codice di trattamento venga violato solo nel rispetto del protocollo sperimentale e dopo averlo notificato allo sponsor ed averne ricevuto il consenso. Il personale coinvolto nello studio che non e' "in cieco" deve ridurre quanto piu' possibile la partecipazione all'esecuzione dello studio.

3.2.19 Essere responsabile della ricezione, del controllo, della conservazione, della distribuzione e successiva miscelazione, nonche' di eventuali analisi (se previste) dei prodotti veterinari sperimentali o di controllo inviati o consegnati allo sperimentatore per l'esecuzione dello studio.

3.2.20 Fornire un deposito sicuro ad accesso controllato per i prodotti veterinari sperimentali o di controllo, in base a quanto specificato nel protocollo sperimentale e nelle istruzioni riportate sulle etichette.

3.2.21 Conservare un registro dettagliato del ricevimento,

dell'impiego e degli eventuali risultati delle analisi sui prodotti veterinari sperimentali o di controllo, sui mangimi e sull'acqua (se e' prevista la miscelazione da parte dello sperimentatore), nonche' dei prodotti veterinari sperimentali o di controllo non utilizzati.

3.2.22 Garantire che i prodotti veterinari sperimentali o di controllo vengano somministrati agli animali dello studio, secondo il protocollo sperimentale.

3.2.23 Non ridistribuire i prodotti veterinari sperimentali o di controllo a persone non autorizzate a riceverli.

3.2.24 Al termine dello studio, verificare la corrispondenza tra la documentazione del ricevimento dei prodotti veterinari sperimentali o di controllo con quella relativa all'impiego ed alla restituzione, fornendo giustificazione di eventuali discrepanze.

3.2.25 Al termine o all'interruzione dello studio documentare in maniera appropriata lo smaltimento sicuro e definitivo dei prodotti sperimentali veterinari e di controllo, compresi i mangimi per animali contenenti il prodotto veterinario sperimentale e di controllo, attraverso la restituzione allo sponsor dei prodotti oppure tramite altri metodi di smaltimento idonei.

3.2.26 Raccogliere e conservare la documentazione dello studio.

3.2.27 Documentare gli eventi imprevisti, che possono avere un impatto sulla qualita' e sull'integrita' dello studio, nel momento in cui dovessero verificarsi, nonche' le eventuali azioni correttive intraprese.

3.2.28 Raccogliere e registrare i dati, comprese le osservazioni impreviste, secondo il protocollo sperimentale e la normativa vigente, in maniera obiettiva e che rispecchi accuratamente e completamente le osservazioni dello studio.

3.2.29 Predisporre e tenere aggiornato un registro dettagliato e completo di tutti i contatti, comprese le telefonate, le visite, le lettere ed i contatti di altro tipo, con rappresentanti dello sponsor, rappresentanti delle autorita' competenti ed altro personale (ad es. personale dell'organizzazione di ricerca a contratto) sulla progettazione, esecuzione, documentazione e relazione dello studio. Un registro dei contatti deve comprendere: la data, l'ora ed il tipo di contatto, il nome e l'affiliazione di tutte le persone coinvolte, un riassunto dell'obiettivo del contatto e l'oggetto discusso. La registrazione deve fornire giustificati motivi di ogni eventuale azione che lo sperimentatore e/o lo sponsor devono intraprendere in seguito al contatto.

3.2.30 Garantire che tutti i campioni da conservare, secondo quanto richiesto dal protocollo sperimentale e da eventuali norme, siano identificati in maniera completa, accurata, leggibile e tale da evitare la perdita dell'identificazione dei campioni.

3.2.31 Preservare dal deterioramento, dalla distruzione, dalla manomissione o dal vandalismo, per un periodo di tempo stabilito dalle specifiche autorita' competenti, tutta la documentazione dello studio o le copie autenticate di tale documentazione.

3.2.32 Fornire, su richiesta dello sponsor, la documentazione originale dello studio firmata o una copia autenticata. Qualora tutta

o una parte della documentazione originale dello studio sia consegnata allo sponsor, lo sperimentatore deve conservarne una copia autenticata.

3.2.33 Partecipare, quando previsto, alla stesura della relazione finale dello studio.

3.2.34 Consentire il controllo della qualità ed il monitoraggio dello studio clinico.

3.2.35 Permettere alle autorità competenti, al fine di verificare la validità dei dati, l'ispezione delle strutture utilizzate dallo sperimentatore per lo studio, nonché la verifica e la copia parziale o totale della documentazione dello studio prodotta o conservata dallo sperimentatore in quanto inerente allo studio.

4 LO SPONSOR

4.1 DEFINIZIONE

Individuo, società, istituzione od organizzazione che assume la responsabilità per l'avvio, la gestione ed il finanziamento di uno studio clinico su un prodotto veterinario sperimentale.

4.2 RESPONSABILITÀ.

Lo sponsor deve:

4.2.1 Verificare che esistano sufficienti informazioni scientificamente valide sull'efficacia e sulla sicurezza del prodotto veterinario sperimentale, tali da giustificare lo svolgimento dello studio clinico. Lo sponsor deve inoltre stabilire, sulla base di queste informazioni, che non esistano elementi ambientali di benessere, etici o scientifici, che possano impedire l'esecuzione di uno studio clinico.

4.2.2 Garantire che sia stata presentata alle autorità competenti la notifica o la richiesta di autorizzazione per lo svolgimento dello studio.

4.2.3 Scegliere gli sperimentatori, verificarne le qualifiche, la disponibilità per l'intera durata dello studio e ratificarne l'impegno a svolgere lo studio secondo il protocollo sperimentale concordato, le BPC ed i requisiti normativi vigenti.

4.2.4 Nominare uno o più responsabili del monitoraggio con qualifiche e formazione adeguate.

4.2.5 Organizzare, se necessario, la preparazione di POS relative agli elementi tecnici e procedurali dello studio.

4.2.6 Preparare, se necessario, in collaborazione con lo sperimentatore, un protocollo sperimentale, tenendo conto delle considerazioni summenzionate e rispettando i principi delle BPC.

4.2.7 Firmare, insieme allo sperimentatore, il protocollo sperimentale a conferma dell'impegno che lo studio clinico verrà eseguito secondo il protocollo sperimentale. Qualsiasi emendamento al protocollo sperimentale deve riportare il consenso firmato sia dello sponsor che dello sperimentatore.

4.2.8 Per gli studi multicentrici, garantire che:

4.2.8.1 Tutti gli sperimentatori eseguano lo studio in completa conformita' al protocollo sperimentale concordato con lo sponsor e con l'autorita' competente.

4.2.8.2 Il sistema di raccolta dati sia progettato per raccogliere i dati richiesti in tutti i siti dello studio multicentrico. Agli sperimentatori che raccolgono dati supplementari, richiesti dallo sponsor, deve essere fornito un sistema aggiuntivo di raccolta di tali dati, progettato per la raccolta dei dati supplementari.

4.2.8.3 A tutti gli sperimentatori siano fornite istruzioni identiche su come seguire il protocollo sperimentale, rispettando una serie uniforme di standard per la valutazione dei risultati clinici, di laboratorio e per la raccolta dei dati.

4.2.8.4 Sia favorita la comunicazione fra gli sperimentatori.

4.2.9 Informare lo sperimentatore delle caratteristiche chimiche, farmacologiche, tossicologiche, di sicurezza, di efficacia ed altri dati rilevanti sul prodotto sperimentale come elemento essenziale per l'esecuzione dello studio. Lo sponsor deve inoltre informare lo sperimentatore e, qualora richiesto, l'autorita' competente, di qualsiasi notizia pertinente che emerga durante lo studio stesso.

4.2.10 Riferire tutte le reazioni avverse secondo i requisiti normativi applicabili.

4.2.11 Garantire il corretto destino di tutti gli animali oggetto dello studio e di qualsiasi prodotto edibile derivato, secondo i requisiti normativi applicabili.

4.2.12 Garantire che i prodotti sperimentali e di controllo siano stati preparati, etichettati e spediti secondo quanto previsto dall'autorita' competente.

4.2.13 Preparare e mantenere la documentazione della spedizione dei prodotti veterinari sperimentali e di controllo. Al termine o all'interruzione dello studio, garantire il corretto e definitivo smaltimento di tutte le forniture dei prodotti veterinari sperimentali e di controllo, compreso eventualmente il mangime, contenente i prodotti veterinari sperimentali e di controllo.

4.2.14 Conservare la documentazione dello studio in maniera che sia protetta dal deterioramento, dalla distruzione, dalla manomissione o dal vandalismo, per un periodo sufficientemente lungo da soddisfare i requisiti di legge dei Paesi nei quali lo studio e' stato presentato per la registrazione del prodotto veterinario sperimentale.

4.2.15 Qualora ad un animale venga somministrato un prodotto veterinario sperimentale, preparare una relazione finale scritta, indipendentemente dal fatto che lo studio sia terminato come previsto o meno.

4.2.16 Garantire la qualita' e l'integrita' dei dati provenienti dagli studi clinici attraverso l'adozione di procedure di verifica della qualita', che rispettino i principi riconosciuti ed accettati dell'A.Q.

4.2.17 Rispettare i requisiti regolatori applicabili in tema di gestione del benessere degli animali in studio.

4.3 DELEGHE AD UNA ORGANIZZAZIONE DI RICERCA A CONTRATTO (ORC)

4.3.1 Lo sponsor puo' delegare tutti o parte dei compiti e delle funzioni relativi allo studio a una ORC, pur mantenendo la responsabilita' per la qualita' e la completezza dei dati dello studio.

4.3.2 Qualsiasi compito o funzione relativo allo studio delegato ad una ORC deve essere formalizzato per iscritto. La ORC assume la responsabilita' di osservare i requisiti normativi prescritti.

4.3.3 Lo sponsor e' responsabile di ogni compito o funzione relativi allo studio non delegati specificamente a una ORC.

4.3.4 Tutti riferimenti allo sponsor sono validi anche per la ORC che ha assunto gli incarichi relativi allo studio e le funzioni dello sponsor.

5 IL MONITOR

5.1 DEFINIZIONE

Soggetto incaricato dallo sponsor, responsabile verso lo sponsor stesso, di monitorare e riferire l'andamento dello studio, verificare i dati e confermare che lo studio clinico sia eseguito, documentato e riferito secondo le BPC, e nel rispetto dei requisiti normativi applicabili. Il monitor deve avere formazione scientifica ed esperienza tali da poter sovrintendere ad uno specifico studio clinico, deve essere preparato sui metodi di controllo della qualita' e sulle procedure di verifica dei dati, deve conoscere tutti i requisiti del protocollo ed essere in grado di stabilire se lo studio e' stato eseguito secondo il protocollo e le relative POS. Uno stesso soggetto non puo' operare sia come monitor che come sperimentatore in un determinato studio. Il monitor e' il principale canale di comunicazione fra lo sponsor e lo sperimentatore.

5.2 RESPONSABILITA'.

Il monitor deve:

5.2.1 Assistere lo sponsor nella scelta dello sperimentatore, se necessario.

5.2.2 Fornire consulenza allo sperimentatore.

5.2.3 Stabilire se lo sperimentatore ed il suo staff dispongono di tempo sufficiente per lo studio, determinare se il sito sperimentale ha spazio, strutture, attrezzature e personale adeguati, e se sia presente un numero sufficiente di animali per l'intera durata dello studio.

5.2.4 Confermare che lo staff e' stato adeguatamente informato sui dettagli dello studio.

5.2.5 Assicurare che lo sperimentatore accetti la responsabilita' legata all'esecuzione dello studio, la condizione sperimentale del prodotto veterinario da testare, la natura e i dettagli del

protocollo sperimentale, i requisiti normativi che disciplinano il benessere degli animali sottoposti allo studio, le condizioni per l'autorizzazione all'utilizzo dei prodotti edibili derivati da animali produttori di derrate alimentari a cui è stato somministrato il prodotto veterinario sperimentale o di controllo, nonché qualsiasi altra restrizione allo smaltimento o al successivo utilizzo degli animali dello studio.

5.2.6 Lavorare secondo i requisiti definiti dallo sponsor, visitare lo sperimentatore con sufficiente periodicità, prima, durante e dopo lo studio, per verificare il rispetto del protocollo sperimentale, le BPC ed i requisiti normativi vigenti.

5.2.7 Non influenzare in alcun modo il processo di raccolta dei dati o i risultati dello studio, a meno che non si renda necessario per assicurare che siano rispettati il protocollo sperimentale, le appropriate POS, le BPC e la normativa vigente.

5.2.8 Garantire che sia stato ottenuto il consenso informato scritto del proprietario o di un suo rappresentante autorizzato, prima della partecipazione degli animali allo studio.

5.2.9 Garantire che tutti i dati siano interamente e correttamente registrati.

5.2.10 Giustificare e chiarire ogni correzione o modifica apportata alla documentazione dello studio.

5.2.11 Confermare che la conservazione, la distribuzione e la documentazione della fornitura dei prodotti veterinari sperimentali e di controllo siano idonee e sicure, e che i prodotti non utilizzati vengano restituiti dallo sperimentatore allo sponsor o correttamente smaltiti.

5.2.12 Revisionare i dati grezzi ed il resto della documentazione dello studio per verificare se il protocollo sperimentale sia stato rispettato, e se le informazioni raccolte o conservate dallo sperimentatore siano accurate e complete.

5.2.13 Predisporre e tenere aggiornato un registro dettagliato e completo di tutti i contatti, comprese le telefonate, le visite, le lettere e i contatti di altro tipo con lo sperimentatore, i rappresentanti dello sponsor, i rappresentanti delle autorità competenti, altro personale (ad es. personale della organizzazione di ricerca a contratto) sulla progettazione, esecuzione, documentazione e relazione dello studio. Un registro dei contatti deve comprendere: la data e l'ora del contatto, il tipo di contatto, il nome e l'affiliazione di tutte le persone coinvolte, un riassunto dell'obiettivo del contatto e l'oggetto discusso. Il registro deve garantire dettagli sufficienti per descrivere le basi di ogni azione da intraprendere da parte dello sperimentatore e/o dello sponsor in conseguenza del contatto.

5.2.14 Documentare il rispetto, da parte dello sperimentatore, dei principi delle BPC attraverso la stesura di una relazione riassuntiva firmata e datata, dei contatti, delle visite svolte e delle attività osservate durante lo svolgimento dello studio. Tale relazione finale deve essere presentata allo sponsor al termine dello studio.

6 IL PROTOCOLLO SPERIMENTALE

6.1 DEFINIZIONE

6.1.1 Il protocollo sperimentale e' un documento che specifica gli obiettivi dello studio e definisce le condizioni nelle quali lo studio deve essere svolto e gestito.

6.1.2 Uno studio progettato correttamente si basa, principalmente, su un protocollo accuratamente concepito, completo e ben strutturato, redatto e firmato dallo sponsor e dallo sperimentatore prima dell'inizio dello studio.

6.1.3 Un protocollo sperimentale esauriente, facilmente comprensibile dallo sperimentatore che esegue lo studio e dall'autorita' competente che verifica il protocollo stesso ed i risultati dello studio, facilita il processo di registrazione per i prodotti veterinari.

6.2 REVISIONE DEL PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Nei principi delle BPC e' incoraggiata la revisione del protocollo sperimentale da parte delle autorita' competenti, prima dell'avvio di uno studio clinico, soprattutto qualora esistano incertezze di qualsiasi tipo sulla progettazione dello studio o vi siano pareri differenti sulla validita' delle diverse opzioni per l'esecuzione dello studio. La revisione del protocollo sperimentale da parte dell'autorita' competente non vincola l'ente ad accettare i dati raccolti da uno studio eseguito utilizzando tale protocollo sperimentale. Presumibilmente sia lo sponsor che l'autorita' competente traggono beneficio da questo tipo di revisione, in termini di migliore comprensione reciproca sui requisiti normativi e sull'importanza degli obiettivi del protocollo sperimentale.

6.3 LISTA DI CONTROLLO DEL PROTOCOLLO SPERIMENTALE

Il protocollo sperimentale deve contenere le informazioni riportate in questo elenco, e comunque esso deve essere tenuto in considerazione quando si pianifica uno studio. La lista di seguito descritta non e' esaustiva, ma costituisce una guida.

6.3.1 Titolo dello Studio

6.3.2 Identificazione univoca dello Studio

L'identificazione univoca dello studio e' costituita dal numero di protocollo sperimentale, dallo stato del protocollo sperimentale (cioe' bozza, testo definitivo, emendato) e dalla data della versione del protocollo sperimentale, che devono essere riportati chiaramente nell'intestazione della pagina del titolo.

6.3.3 Contatti dello Studio

I contatti dello studio comprendono lo sperimentatore, i rappresentanti dello sponsor e tutti gli altri responsabili delle fasi principali dello studio. Per ogni contatto occorre riportare il titolo, le qualifiche, la formazione professionale, nonche' l'indirizzo, il numero di telefono ed eventuali altri mezzi di

comunicazione.

6.3.4 Identificazione dei Siti

I siti identificati per la sperimentazione, qualora siano noti, devono essere citati nel protocollo sperimentale.

6.3.5 Obiettivo(i)/Scopo dello Studio

6.3.6 Giustificazione

Descrivere tutte le informazioni utili per la comprensione dell'obiettivo dello studio (dati preclinici o clinici pubblicati oppure disponibili altrove), che ne giustificano l'esecuzione.

6.3.7 Calendario delle operazioni

Il calendario delle operazioni chiave, da svolgere durante la fase animale dello studio, comprende: la data e l'ora previste per l'inizio della fase animale, il periodo nel quale sono somministrati i prodotti veterinari sperimentali e di controllo, il periodo di osservazione dopo la somministrazione, i tempi di sospensione (quando applicabili) e la data di conclusione se conosciuta.

6.3.8 Disegno sperimentale.

Il disegno sperimentale descrive:

6.3.8.1 Il disegno complessivo dello studio (ad es. uno studio clinico di efficacia in campo con controllo trattato con placebo, o un disegno randomizzato a blocchi con controllo positivo in cieco).

6.3.8.2 Il trattamento, se previsto, cui va sottoposto il gruppo(i) di controllo oppure per il periodo(i) di controllo.

6.3.8.3 Il metodo di randomizzazione, comprese le procedure da adottare e gli accorgimenti pratici da rispettare nell'assegnazione degli animali ai gruppi di trattamento e dei gruppi di trattamento alle unità sperimentali.

6.3.8.4 La/le unità sperimentali, motivandone la scelta.

6.3.8.5 I limiti e i metodi di "test cieco" (mascheratura) e delle altre misure adottate per ridurre l'errore sistematico e per specificare le clausole d'accesso ai codici di trattamento includendo procedure e personale.

6.3.9 SELEZIONE E IDENTIFICAZIONE DEGLI ANIMALI

Descrizione dettagliata dell'origine, del numero, dell'identità e del tipo degli animali dello studio. Ad esempio, specie, razza, attitudine, età, sesso, peso, stato fisiologico e fattori prognostici.

6.3.10 INCLUSIONE/ESCLUSIONE E CRITERI DI RIMOZIONE POST-INSERIMENTO

Specificare criteri e obiettivi per l'inserimento, l'esclusione e la rimozione dopo l'inserimento nello studio.

6.3.11 GESTIONE E RICOVERO DEGLI ANIMALI.

La gestione e ricovero degli animali descrivono:

6.3.11.1 Il ricovero degli animali dello studio, ad esempio pascoli,

recinti, canili, stabulari.

6.3.11.2 Lo spazio a disposizione per animale (da confrontare con quello previsto dalle pratiche gestionali standard).

6.3.11.3 Il controllo della temperatura ambientale (riscaldamento/raffreddamento) e della ventilazione del ricovero degli animali.

6.3.11.4 Le cure veterinarie e le terapie concomitanti ammesse e non.

6.3.11.5 La gestione dell'alimentazione (compresa la gestione dei pascoli, la preparazione e lo stoccaggio degli alimenti miscelati) e dell'acqua (compresa la fornitura, la disponibilit  e la qualit ) e le rispettive modalit  di somministrazione agli animali oggetto dello studio.

6.3.12 Mangimi per gli animali

Autorevoli fonti di riferimento possono essere utili come guide per stabilire le esigenze nutrizionali degli animali dello studio e per la preparazione dei mangimi. La documentazione dello studio relativa alle razioni dovrebbe essere sufficiente per stabilire se le esigenze nutrizionali degli animali siano soddisfatte in modo da non compromettere gli obiettivi dello studio e garantire il rispetto dei requisiti sul benessere degli animali. Nel caso in cui lo stato nutrizionale sia fondamentale per la raccolta dei dati, devono essere registrate le caratteristiche dettagliate degli alimenti. Se opportuno:

6.3.12.1 Stabilire le esigenze nutrizionali degli animali dello studio e preparare alimenti che soddisfino questi requisiti.

6.3.12.2 Fornire la composizione quantitativa (ad esempio, mangime, vitamine, minerali e, se previsto, eventuali additivi alimentari autorizzati) e le densit  nutrizionali calcolate per tutti gli alimenti impiegati nello studio.

6.3.12.3 Descrivere le procedure per campionare i mangimi utilizzati nello studio e le successive analisi di questi campioni per le sostanze nutritive selezionate.

6.3.12.4 Sviluppare ed applicare criteri obiettivi per stabilire se i mangimi impiegati nello studio, in base ai risultati delle analisi sui nutrienti effettuate in laboratorio, raggiungono i requisiti calcolati prestabiliti.

6.3.12.5 Approntare un programma alimentare (programma di alimentazione).

6.3.12.6 Registrare i dati sulle quantit  di alimenti somministrati ed avanzati.

6.3.13 Prodotti Veterinari Sperimentali e Prodotti di Controllo

6.3.13.1 Identificare precisamente e chiaramente il prodotto veterinario sperimentale per poter individuare, rapidamente e senza ambiguit , la specifica formulazione. Devono essere riportate anche le istruzioni necessarie per la miscelazione (se prevista), il confezionamento e lo stoccaggio di questi prodotti.

6.3.13.2 Se il prodotto veterinario sperimentale   da somministrarsi attraverso l'alimento o l'acqua, descrivere le procedure per stabilire la concentrazione del prodotto veterinario sperimentale nell'alimento o nell'acqua, compresi i metodi di campionatura e le

metodologie analitiche da utilizzare (ad esempio, il laboratorio utilizzato, il metodo analitico, il numero di repliche, le tolleranze, le variazioni analitiche accettabili). Sviluppare e seguire criteri obiettivi per stabilire se la concentrazione del prodotto veterinario sperimentale nell'alimento o nell'acqua sia adeguata.

6.3.13.3 Identificare i prodotti di controllo con il nome generico o commerciale, il tipo di formulazione, la composizione (componenti), la concentrazione, il numero di lotto e la data di scadenza. Conservare ed utilizzare questi prodotti secondo le istruzioni riportate sulle etichette.

6.3.14 Trattamenti

Per i prodotti veterinari sperimentali e di controllo occorre:

6.3.14.1 Giustificare il dosaggio da utilizzare.

6.3.14.2 Descrivere la modalità di somministrazione (via, sito di inoculo, dose, frequenza e durata del trattamento).

6.3.14.3 Specificare criteri obiettivi per l'eventuale somministrazione di trattamenti veterinari concomitanti.

6.3.14.4 Descrivere i metodi e le precauzioni da adottare per garantire la sicurezza del personale che utilizza questi prodotti, prima e durante la somministrazione.

6.3.14.5 Descrivere le misure per garantire che questi prodotti vengano somministrati secondo il protocollo sperimentale ed in base ai contenuti delle etichette.

6.3.15 Indicare la destinazione degli animali utilizzati nello studio, i prodotti degli animali dello studio e i prodotti veterinari sperimentali e di controllo.

6.3.15.1 Descrivere la procedura proposta per lo smaltimento degli animali dello studio.

6.3.15.2 Descrivere le cure da prestare agli animali rimossi dallo studio, secondo criteri prestabiliti.

6.3.15.3 Specificare le condizioni per l'utilizzo dei prodotti commestibili, provenienti da animali produttori di derrate alimentari, che devono essere rispettate per attenersi all'autorizzazione concessa dalle autorità competenti.

6.3.15.4 Descrivere la procedura di destinazione dei prodotti veterinari sperimentali e di controllo.

6.3.16 Valutazione dell'efficacia

Ai fini della valutazione dell'efficacia occorre:

6.3.16.1 Definire gli effetti da ottenere e gli obiettivi clinici da raggiungere per poter dichiarare l'efficacia.

6.3.16.2 Descrivere come debbano essere misurati e registrati questi effetti e gli obiettivi clinici.

6.3.16.3 Specificare la tempistica e la frequenza delle osservazioni dello studio.

6.3.16.4 Descrivere le analisi speciali e/o le prove da effettuare, indicando i tempi di campionamento, gli intervalli tra il campionamento, lo stoccaggio dei campioni e l'analisi o la prova.

6.3.16.5 Definire tutti i metodi di assegnazione dei punteggi e di misurazione, necessari per misurare, obiettivamente, le reazioni

dell'animale dello studio e valutare la risposta clinica.

6.3.16.6 Definire i metodi per calcolare l'effetto del prodotto veterinario sperimentale.

6.3.17 Statistica/biometria

Ai fini statistici/biometrici occorre descrivere dettagliatamente i metodi statistici da utilizzare per valutare l'efficacia del prodotto veterinario sperimentale, includendo le ipotesi da comprovare, i parametri da stimare, le assunzioni da fare, il livello di significatività, l'unità sperimentale ed il modello statistico da utilizzare. La scelta della dimensione campionaria deve essere giustificata in base alle caratteristiche della popolazione degli animali dello studio, la potenza dello studio e le opportune considerazioni cliniche.

6.3.18 Gestione delle Registrazioni

Occorre specificare le procedure per la registrazione, l'elaborazione, la gestione e la conservazione dei dati grezzi dello studio e della documentazione di altro tipo, richiesti dall'autorità competente.

6.3.19 Reazioni Avverse (RA) Descrivere le procedure per:

6.3.19.1 Osservare gli animali oggetto dello studio con frequenza sufficiente da poter rilevare le RA.

6.3.19.2 Adottare idonei provvedimenti conseguenti alle RA osservate, i quali possono comprendere, fra le altre cose, l'individuazione e la violazione dei codici per il "test cieco", in modo da poter fornire le appropriate cure veterinarie.

6.3.19.3 Registrare le RA nella documentazione dello studio.

6.3.19.4 Comunicare le RA allo sponsor.

6.3.20 Supplementi da allegare al protocollo

6.3.20.1 Elencare tutte le POS specifiche, sulla gestione, monitoraggio e stesura della relazione dello studio.

6.3.20.2 Allegare una copia di tutti moduli di raccolta dati e di registrazione degli avvenimenti, da utilizzare durante lo studio.

6.3.20.3 Inserire qualsiasi altro supplemento rilevante, ad esempio le informazioni da fornire ai proprietari degli animali e le istruzioni al personale coinvolto nello studio.

6.3.21 Modifiche al protocollo sperimentale

Devono essere fornite tutte le istruzioni per la stesura degli emendamenti e delle relazioni delle deviazioni dal protocollo sperimentale.

6.3.22 Bibliografia

Fornire le citazioni ricavate dalla letteratura di riferimento nel protocollo dello studio.

7 LA RELAZIONE FINALE DELLO STUDIO

7.1 DEFINIZIONE

7.1.1 La relazione finale dello studio (RFS) è una descrizione completa e dettagliata dello studio, redatta dopo la sua conclusione. Comprende una descrizione dei materiali e dei metodi, la

presentazione e la valutazione dei risultati, l'analisi statistica ed una valutazione critica clinica, scientifica e statistica. La relazione finale deve rispettare il formato del protocollo sperimentale.

7.1.2 Lo sponsor fornisce una RFS per qualsiasi studio nel quale un animale è stato trattato con un prodotto veterinario sperimentale, sia se lo studio è terminato che interrotto.

7.2 STESURA

7.2.1 La preparazione di questa relazione può essere realizzata secondo quanto segue:

7.2.1.1 Lo sponsor può redigere la RFS;

7.2.1.2 Lo sperimentatore può redigere la RFS per lo sponsor, oppure

7.2.1.3 Lo sponsor e lo sperimentatore possono preparare la RFS in collaborazione.

7.2.2 Tutte le persone coinvolte nella preparazione della RFS devono essere considerate come autori.

7.2.3 Qualora uno sperimentatore rinunci ad essere autore della RFS, deve fornire agli autori:

7.2.3.1 Tutta la documentazione necessaria dello studio riferita al sito nel quale lo sperimentatore ha condotto lo studio.

7.2.3.2. Un documento firmato e datato, da inserire nella RFS, che descriva adeguatamente la documentazione dello studio fornita all'autore(i), attestante la completezza e l'accuratezza della documentazione fornita.

7.2.4 Gli autori della RFS firmano e datano la relazione finale, sono consapevoli che le autorità competenti considerano queste firme come una dichiarazione che tutti i dati sono stati raccolti secondo il protocollo sperimentale, le POS pertinenti, le BPC e i requisiti normativi vigenti, che tutte le dichiarazioni rappresentano descrizioni precise e complete delle attività dello studio, e che i risultati sono integralmente supportati dalla documentazione dello studio. Gli autori possono allegare alla relazione finale una breve dichiarazione nella quale descrivono i rispettivi ruoli nella stesura della stessa.

7.3 CONTENUTO DELLA RELAZIONE FINALE DELLO STUDIO

La RFS comprende le informazioni pertinenti elencate nella seguente lista. La lista costituisce una guida e non è esaustiva. Non tutte le voci riportate sono applicabili a tutte le RFS. La sezione del protocollo sperimentale deve essere consultata per una spiegazione dettagliata del significato dei punti di questo elenco:

7.3.1 Titolo ed identificazione dello studio;

7.3.2 Obiettivi dello studio;

7.3.3 Titoli, nomi, qualifiche e ruoli di tutte le persone coinvolte nei punti chiave dello studio;

7.3.4 Dati identificativi del sito(i) nel quale si è svolto lo studio;

7.3.5 Date dei momenti piu' significativi dello studio;

7.3.6 Materiali e metodi;

7.3.6.1 Disegno sperimentale;

7.3.6.2 Selezione degli animali ed identificazione.

7.3.6.2.1 Tutti i dettagli degli animali dello studio in ogni gruppo, compreso, ma non limitato, a: numeri, razza, eta', sesso e stato fisiologico.

7.3.6.2.2 Anamnesi degli animali, quando disponibile ed appropriata, con particolare riferimento alla condizione oggetto dello studio, soprattutto nel caso di problemi specifici legati ad un'unita' animale.

7.3.6.2.3 Quando indicato, diagnosi dell'entita' patologica da trattare o prevenire, con una descrizione dei segni clinici o di altri metodi diagnostici basata su criteri convenzionali.

7.3.6.2.4 Criteri dettagliati di inclusione e di esclusione utilizzati per la selezione degli animali dello studio.

7.3.6.2.5 Informazioni complete su qualunque animale dello studio rimosso dopo l'inserimento nello studio.

7.3.6.3 Gestione degli animali e ricovero.

7.3.6.3.1 Dettagli sulla gestione e sul ricovero degli animali.

7.3.6.3.2 Composizione degli alimenti, tipo e quantita' degli additivi negli alimenti.

7.3.6.3.3 I dettagli di qualunque trattamento concomitante somministrato durante lo studio, sia prima, che durante o dopo il trattamento con il prodotto veterinario sperimentale o di controllo, ed i dettagli di qualsiasi interazione osservata.

7.3.6.4 Destino degli animali.

Un riassunto delle modalita' del destino degli animali dello studio o dei prodotti commestibili da loro derivati.

7.3.6.5 Trattamenti

7.3.6.5.1 L'identificazione della formulazione sperimentale utilizzata nello studio riportando concentrazione, purezza, composizione, quantita' e numero di lotto o il codice identificativo.

7.3.6.5.2 La dose del prodotto veterinario sperimentale, il metodo, la via e la frequenza di somministrazione e le precauzioni, se previste, da osservare durante la somministrazione.

7.3.6.5.3 Dettagli del prodotto(i) di controllo utilizzato con una giustificazione per la sua selezione.

7.3.6.5.4 La durata del trattamento e del periodo di osservazione.

7.3.6.5.5 Un riassunto dell'utilizzo e dello smaltimento di tutti i prodotti veterinari sperimentali o di controllo, inviati o consegnati allo sperimentatore.

7.3.6.6 Procedure dello studio

Una descrizione completa di tutti i metodi impiegati compresi, se previsti, i metodi analitici utilizzati per stabilire la concentrazione del prodotto veterinario sperimentale in mangimi, acqua, fluidi e tessuti corporei.

7.3.6.7 Metodi Statistici

Una descrizione delle trasformazioni, dei calcoli o delle operazioni eseguite sui dati grezzi e di qualsiasi metodo statistico impiegato

per analizzare i dati grezzi. Se i metodi statistici impiegati si differenziano da quelli proposti nel protocollo sperimentale, deve essere fornita spiegazione.

7.3.7 Risultati e loro valutazione

Una descrizione completa dei risultati dello studio, siano essi favorevoli o sfavorevoli, comprendente le tabelle di tutti i dati raccolti durante lo studio.

7.3.8 Conclusioni basate su ciascun caso singolo o sui gruppi di trattamento.

7.3.9 Aspetti amministrativi e di conformità

7.3.9.1 Una descrizione delle procedure seguite per registrare, elaborare, gestire e conservare i dati grezzi e la restante documentazione dello studio.

7.3.9.2 Una descrizione di qualunque deviazione dal protocollo e/o degli eventuali emendamenti ed una valutazione del loro impatto sul risultato dello studio.

7.3.9.3 Una descrizione delle circostanze che potrebbero aver influito sulla qualità o sull'integrità dei dati, specificando il contesto temporale e l'importanza dell'accaduto.

7.3.9.4 Dettagli di qualsiasi RA verificatasi durante lo studio e delle misure intraprese di conseguenza. Per tutti gli studi in cui non è stato rilevato o registrato alcun RA, deve essere inserita nella RFS una dichiarazione specifica.

7.3.9.5 L'ubicazione di tutta la documentazione dello studio.

7.3.10 Informazioni aggiuntive

Informazioni aggiuntive, come quelle sotto elencate, possono essere incluse nella relazione finale o come allegato:

1.3.10.1 Protocollo sperimentale;

7.3.10.2 Date delle visite di monitoraggio;

7.3.10.3 Certificazione delle verifiche da parte di un revisore, contenenti le date delle visite ai siti, i controlli e la data della consegna della relazione allo sponsor;

7.3.10.4 Relazioni supplementari, ad esempio analitiche, statistiche, etc.;

7.3.10.5 Copie della documentazione dello studio a supporto delle conclusioni dello stesso.

7.4 EMENDAMENTI ALLA RELAZIONE FINALE

Qualsiasi integrazione, modifica o correzione alla RFS deve essere apportata sotto forma di emendamento redatto dagli autori. Esso identifica chiaramente quale parte della RFS è stata integrata, cancellata o corretta e le motivazioni di tali modifiche. Il documento è firmato e datato dagli autori. Errori minori, ad es. errori tipografici, osservati dopo la chiusura della relazione, possono essere indicati direttamente sulle RFS, se accompagnati dalla firma o dalla sigla degli autori, dalla data di modifica e dalle sue ragioni.

8 DOCUMENTAZIONE DELLO STUDIO

8.1 DEFINIZIONE

8.1.1 La documentazione dello studio consiste in registri che, singolarmente o collettivamente, permettono la valutazione della conduzione dello studio e la qualità dei dati prodotti. L'archiviazione tempestiva della documentazione dello studio o delle copie autenticate della stessa presso lo sperimentatore o lo sponsor contribuisce ad una gestione efficace dello studio da parte degli stessi.

8.1.2 Tutta la documentazione dello studio deve essere conservata per il periodo di tempo richiesto dalle autorità competenti. Tutta o parte della documentazione dello studio descritta è soggetta a controllo e deve essere disponibile per la verifica da parte dello sponsor. La documentazione dello studio è controllata attraverso le procedure di verifica della qualità dello sponsor, coerenti con i principi adottati e riconosciuti di verifica della qualità. Quando viene condotta una verifica di qualità, il revisore deve preparare una relazione per lo sponsor, contenente i dettagli del processo di revisione, che attesti che la verifica è stata effettuata.

8.1.3 Una parte o tutta la documentazione dello studio descritta può essere ispezionata, controllata e copiata da parte dell'autorità competente come parte del processo di conferma della validità dell'esecuzione dello studio e dell'integrità dei dati raccolti.

8.1.4 I requisiti per la presentazione della documentazione dello studio devono essere stabiliti dalle autorità competenti.

8.2 CATEGORIE DELLA DOCUMENTAZIONE DELLO STUDIO

La documentazione dello studio comprende, tra l'altro:

8.2.1 Protocollo sperimentale

Documento contenente il protocollo originale dello studio, tutti i suoi emendamenti e le registrazioni di tutte le deviazioni dal medesimo.

8.2.2 Dati grezzi

Comprendono varie classi di dati. Ne' le classi riportate di seguito, ne' gli esempi forniti per ogni classe si intendono come esaustivi.

8.2.2.1 Registri degli animali.

Comprendono tutti i dati relativi agli animali dello studio, quali i registri di acquisto, la documentazione dell'esclusione di un animale, dell'inserimento, della rimozione successiva all'inserimento nello studio, il consenso informato del proprietario, l'assegnazione del trattamento, tutte le registrazioni delle osservazioni (compresi i risultati delle analisi sui campioni biologici), la scheda raccolta dati, le reazioni avverse, le osservazioni sanitarie generali, la composizione e le analisi dei componenti degli alimenti ed il destino finale degli animali.

8.2.2.2 Registrazioni del prodotto veterinario sperimentale e di controllo.

Comprendono tutte le registrazioni relative all'ordine, ricevimento,

inventario, analisi, utilizzo o somministrazione (documentanti il dosaggio, es. la dose, la concentrazione, la frequenza, la via e la durata del trattamento), restituzione e/o smaltimento di tutti i prodotti veterinari sperimentali e di controllo, compreso qualsiasi alimento per animali contenente il prodotto veterinario sperimentale o di controllo.

8.2.2.3 Registrazione dei contatti.

Comprendono le registrazioni da parte del monitor e dello sperimentatore di tutti i contatti (es. visite, telefonate, scritti ed elettronici) relativi alla progettazione, conduzione, documentazione e relazione di uno studio.

8.2.2.4 Registri delle strutture e delle attrezzature.

Descrizioni del sito dello studio, es. diagrammi e fotografie, identificazione e caratteristiche delle attrezzature, registri di manutenzione e taratura delle attrezzature, registri dei guasti e delle riparazioni, registri dei dati meteorologici e delle osservazioni ambientali.

8.2.3 Relazioni

Le relazioni consistono in:

8.2.3.1 Relazioni relative alla sicurezza. Relazioni di RA.

8.2.3.2 Relazione finale dello studio.

8.2.3.3 Altre relazioni, ad esempio, report statistici, analitici e di laboratorio.

8.2.4 Procedure operative standard e materiali di riferimento

Comprendono qualsiasi materiale di riferimento e le POS relative agli elementi chiave dello studio.

8.3 REGISTRAZIONE E GESTIONE DELLA DOCUMENTAZIONE DELLO STUDIO

8.3.1 I dati grezzi, scritti a mano o elettronici, devono essere attribuibili (contrassegnati da una firma o sigla e datati dalla persona che osserva e registra i dati, se più di una persona osserva o registra i dati grezzi, ciò deve essere riscontrabile dall'inserimento dei dati. Nel caso di una raccolta automatica dei dati, la persona(e) responsabile dell'inserimento degli stessi deve registrare il proprio nome, la data e l'orario del loro inserimento); originali e accurati (corrispondenti alle osservazioni di prima mano); contemporanei (registrati al momento dell'osservazione) e leggibili e registrati in modo permanente, ad esempio con inchiostro per registri scritti, o con registri elettronici inalterabili.

8.3.2 I dati grezzi sono conservati in modo organizzato e, se necessario, registrati su un allegato o su moduli progettati per la registrazione della specifica osservazione. I registri sono compilati con cura in ogni punto, come richiesto nel protocollo di studio. Eventuali e necessarie osservazioni supplementari, ad esempio per fornire informazioni aggiuntive alle osservazioni prestabilite o nel caso di osservazioni di avvenimenti imprevisti, sono registrate.

8.3.3 Le unità di misura utilizzate per le osservazioni sono sempre dichiarate, e le trasformazioni delle unità sono dichiarate e

documentate. I valori delle analisi di laboratorio sono registrati su un registro o allegate ad esso. Se disponibili, sono inclusi i valori di riferimento normali del laboratorio che analizza i campioni.

8.3.4 Se una parte dei dati grezzi deve essere copiata o trascritta per essere leggibile, deve esserne fatta una copia autenticata. Il motivo della copia o della trascrizione deve essere chiarito attraverso un promemoria datato o in un'annotazione datata sulla registrazione trascritta, firmata dal soggetto che ha prodotto la copia o la trascrizione. In tal caso, i dati grezzi copiati, la copia o la trascrizione dei dati grezzi ed il promemoria devono essere conservati con la documentazione dello studio.

8.3.5 Qualsiasi correzione della documentazione dello studio scritta a mano deve essere eseguita tracciando una linea dritta sopra il dato originale. Quest'ultimo deve rimanere leggibile. La correzione è siglata e datata dalla persona che la esegue nel momento stesso in cui viene effettuata, e deve essere descritto il motivo della modifica.

8.3.6 Se i dati sono inseriti direttamente in un sistema computerizzato, i dati elettronici sono considerati dati grezzi. Il sistema computerizzato deve garantire che i metodi di inserimento ed archiviazione forniscano lo stesso livello di garanzie del sistema cartaceo. Per esempio, ogni dato inserito, comprese eventuali modificazioni, deve essere documentato tramite la firma elettronica della persona che ha fatto la registrazione o la modifica. Qualsiasi modifica dei dati archiviati in maniera informatica deve essere tracciabile in ogni passaggio per proteggere l'integrità e l'autenticità dei registri elettronici.

8.4 CONSERVAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE DELLO STUDIO

8.4.1 Tutta la documentazione dello studio deve essere conservata in modo da preservarla dal deterioramento, dalla manomissione o dal vandalismo, in funzione della natura delle registrazioni. La documentazione deve essere facilmente reperibile.

8.4.2 Il luogo in cui viene conservata la documentazione dello studio e qualsiasi copia autenticata deve essere specificato nella relazione finale dello studio.

8.4.3 Tutta la documentazione dello studio deve essere conservata per un periodo di tempo appropriato per soddisfare i requisiti delle autorità competenti, alle quali lo studio è stato presentato o alle quali si prevede di presentarlo, come supporto per la registrazione del prodotto sperimentale veterinario.

