

GRUPPO DI STUDIO INTEGRATORI (GDS)- AFI

Sottogruppo Sperimentazione Clinica (SSC)

Sperimentazione clinica nel campo degli alimenti

Documento introduttivo

Gli ultimi decenni sono stati contraddistinti da una rilevante crescita a livello globale e nazionale dell'area di mercato caratterizzata dall'utilizzo salutistico di prodotti per cui è stato coniato il termine "nutraceutici" (in Italia più comunemente denominati integratori alimentari) ed il cui assetto regolatorio presenta notevoli disomogeneità a livello internazionale (Santini A. et al. , Br J Clin Pharmacol 84, 659-672, 2018). Questa situazione è stata accompagnata da una importante crescita dell'attività innovativa e della sperimentazione clinica a supporto della dimostrazione di sicurezza, della indicazione sulla salute (*health claim*) e della validità biomedica di questi prodotti / ingredienti alimentari ponendo inevitabilmente, soprattutto per gli Operatori del Settore Alimentare (OSA), notevoli problematiche di tipo procedurale.

Senza volere entrare nel merito degli aspetti squisitamente regolatori, il SSC si è quindi posto l'obiettivo di stilare un documento tecnico-scientifico "facilitativo" che, nel rispetto delle pur complesse e talvolta contraddittorie norme esistenti, possa essere di aiuto agli OSA che sempre più numerosi si affacciano a questo mercato e che intendano supportare i loro prodotti con sperimentazioni cliniche. Il documento si rivolge, con particolare riguardo, ad OSA che ritengono la dimostrazione di validità clinica, ancorché non obbligatoria per prodotti che dispongono di claim già autorizzati, un ineludibile servizio per il consumatore oltre che una garanzia di successo commerciale dei prodotti in sviluppo, con particolare riferimento a quelli con carattere di innovatività o che necessitino d'approvazione di un claim nuovo, cioè non ancora autorizzato.

In questo contesto, il SSC ha ritenuto opportuno mettere a punto il presente documento introduttivo per semplificare, per quanto possibile, l'inquadramento iniziale che qualunque OSA deve necessariamente considerare quando decide di iniziare lo sviluppo documentativo, pre-clinico e soprattutto di studi clinici nell'uomo, di un integratore o ingrediente alimentare. Questa valutazione iniziale è dirimente per quanto concerne il secondo *step* che l'Operatore deve poi affrontare relativamente all'allestimento più specifico della documentazione necessaria per lo svolgimento degli studi clinici. Quanto necessario per lo svolgimento di questo secondo *step* è riassunto nella seconda parte del documento e consiste in una *check-list* documentativa redatta in forma semplificata.

I testi ufficiali di riferimento irrinunciabili per la preparazione di questo documento non potevano ovviamente non includere le "Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari" del Ministero della Salute italiano nella forma revisionata di novembre 2018. A questa linea di indirizzo del Ministero, che per brevità indicheremo nel testo seguente come GL-MinSal, si aggiungono poi i documenti inerenti, emanati sia da Associazioni di categoria nazionali (FederSalus) che dell'Agenzia Europea (EFSA), ritenuti necessari per la preparazione e conduzione di una corretta sperimentazione clinica che possa permettere un orizzonte di sviluppo nazionale ed internazionale del prodotto / ingrediente alimentare.

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

Caratteristiche del prodotto

Il primo aspetto critico è proprio relativo alla corretta interpretazione delle definizioni di alimento e di integratore alimentare e sulla rilevanza che ciò esercita sulle successive interpretazioni ed applicazioni delle norme previste in merito a studi/sperimentazioni pre-cliniche e soprattutto cliniche.

La GL-MinSal fa sua la definizione di alimento derivante dalla legislazione corrente e quindi nella sua accezione più generale dove appunto il termine alimento è onnicomprensivo di: prodotti finiti, ingredienti e sostanze di uso alimentare. Queste ultime poi comprendono sia sostanze nutritive che sostanze con effetto nutritivo e fisiologico. In questo contesto, quindi, l'integratore alimentare che contiene ingredienti di tipo alimentare ed eventuali eccipienti ammessi nel settore alimentare rientra a pieno titolo nella definizione di prodotto alimentare e quindi come tale si integra in modo sostenibile alla famiglia di prodotti regolati dalla stessa GL-MinSal. Vedremo più avanti la rilevanza di queste delucidazioni apparentemente solo di carattere semantico.

Useremo qui di seguito la terminologia generica di "prodotto" per indicare un qualsivoglia alimento (definito come riportato nel precedente paragrafo) oggetto della sperimentazione clinica che si vuole andare a programmare. In questo contesto quindi il prodotto in esame, come sommariamente riportato dalla GL-MinSal (pag. 2), *"deve essere chiaramente caratterizzato, per quanto concerne la composizione, e, quando opportuno, per le proprietà fisiche e chimiche, per il processo di fabbricazione, nonché per la stabilità e per la biodisponibilità..."*. Il prodotto così identificato e caratterizzato deve poi essere valutato dall'OSA per la sua ammissibilità in commercio ad uso alimentare ed eventualmente per la sua possibilità di sperimentazione clinica. Questo è un passaggio critico e garantito in via preliminare soltanto dalla notorietà del prodotto stesso e dai claim a lui associati e cioè dalla sua presenza in mercato prima del 15 maggio 1997. Se questo requisito non è soddisfatto, si rende necessario, prima della immissione in commercio e della eventuale sperimentazione clinica nell'uomo, l'accertamento della sua sicurezza alle dosi e alle modalità d'uso previste.

Questo complesso di attività sopra descritto è stato recentemente affrontato da FederSalus per i prodotti di origine vegetale ed è disponibile come Linea Guida (Applicazione del DM 10/08/2018) <https://www.federsalus.it/linea-guida-federsalus-applicativa-del-dm-10-agosto-2018/>.

Nella Linea Guida, se pur riferita ai prodotti di origine vegetale, viene riportata in modo esaustivo una sorta di *format* al quale potersi riferire per tutte le tematiche inerenti le caratteristiche di base dell'ingrediente, il processo di preparazione, i dettagli relativi alla sua storia di consumo ed infine il passaggio di inserimento in un prodotto finito che definisce il preparato da immettere in mercato e caratterizzato, a sua volta, da un suo rationale e dagli elementi disponibili inerenti rischi e sicurezza nelle condizioni d'impiego consigliate (dose, effetti attesi, eventuali indesiderati...ecc.).

Come sopra ricordato, l'ingrediente e/o il prodotto finito che lo contiene se sono caratterizzati da un certo grado di innovatività potrebbero non superare la dimostrazione d'uso antecedente la data del 15 maggio 1997. In questo caso si apre uno scenario complesso che necessariamente deve prevedere un convincente quantitativo di dati pre-clinici, a testimonianza della sicurezza, che accompagnino poi il prodotto fino alle prove nell'uomo, a controprova dell'efficacia e a supporto della sicurezza, e sino all'immissione in commercio.

Studi di sicurezza

Come riportato nella GL-MinSal, un prodotto o un ingrediente ad uso alimentare che non abbiano dimostrazione d'uso antecedente il 15 maggio 1997 possono automaticamente ricadere nella legislazione

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

novel food oppure essere sottoposti da parte della Commissione Europea all' applicazione dell'articolo 8 del Regolamento (CE) 1925/2006, che comunque richiede dati di sicurezza aggiuntivi. Dall'articolo 8 sono esentati sia vitamine che minerali per i quali sono già previsti a livello europeo specifici limiti di apporto quotidiano. Sulla base di quanto sopra riportato è evidente che l'OSA che è interessato alla immissione in commercio di un ingrediente/prodotto caratterizzato da un certo grado di innovatività debba ragionevolmente considerare l'opportunità di includere prove di sicurezza nel dossier di sviluppo.

A questo scopo la tipologia di studi di sicurezza "*in vitro*"/"*in vivo*" deve essere valutata caso per caso in considerazione delle caratteristiche del prodotto, fermo restando che i riferimenti ineludibili debbono necessariamente includere le norme EFSA riportate nella *Guideline* (EU) 2015/2283 sia per il *novel food* che per ingredienti/prodotti alimentari di paesi terzi. Per completezza si suggerisce anche di includere nei riferimenti la *Guideline* EFSA sulla sicurezza degli additivi alimentari (*EFSA Journal* 10/7, 2760, 2012).

Le prove di sicurezza previste dalle *Guidelines* di riferimento potrebbero includere studi di: metabolismo e tossicocinetica, tossicità acuta e sub-cronica, genotossicità, tossicità cronica/cancerogenicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. In questo contesto di complessità e senza voler qui entrare nei dettagli, il suggerimento è, come già sopra riportato, che il pacchetto appropriato di studi da assemblare debba essere ragionevolmente valutato caso per caso con l'aiuto di esperti tossicologi di settore avvalendosi però in parallelo anche di una attenta valutazione di tipo regolatorio.

Sperimentazioni cliniche nell'uomo

La premessa indispensabile è che nel campo della sperimentazione clinica nell'uomo con alimenti, così come definiti e caratterizzati in questo documento, oltre agli eventuali studi di farmacocinetica e sicurezza (ADME e tollerabilità), per quanto riguarda l'efficacia le uniche possibilità ammesse di sperimentazione clinica riguardano da un lato il mantenimento "omeostatico" di una determinata funzione dell'organismo e dall'altro la riduzione di un fattore di rischio di malattia. La seconda premessa è che gli studi condotti su animali o in vitro possono solo essere utilizzati a supporto (p.e. definizione del meccanismo d'azione) ma non costituiscono una documentazione valida per la dimostrazione di efficacia.

Le finalità degli studi nell'uomo sull'alimento, quindi, devono sostanzialmente guidare la scelta stessa della tipologia di studio, la selezione dei soggetti e la scelta delle cosiddette *outcome measures* in modo da consentire una corretta indicazione sulla salute (*health claim*) di cui si voglia eventualmente chiedere l'autorizzazione a livello europeo e il parere dell'EFSA (Regolamento CE 1924/2006).

In questo contesto quindi, il suggerimento per l'OSA è che l'organizzazione della sperimentazione clinica, anche in assenza di una esplicita volontà di richiesta di autorizzazione per un *health claim*, debba comunque, con equilibrata valutazione, fare riferimento alle diverse linee guida, generali e per funzioni dell'organismo, validate da EFSA e disponibili sul suo sito ufficiale www.efsa.europa.eu.

Alcune imprescindibili annotazioni relative alla conduzione di studi nell'uomo anche in campo alimentare vengono riportate qui di seguito:

- Conformità alle GCP, per quanto applicabile in funzione della tipologia di studio e di prodotto;
- Parere del Comitato Etico di riferimento come requisito necessario;
- Scelta degli studi da effettuare in considerazione dell'ambito delle gerarchie di validità individuate da EFSA (*EFSA Journal* 9/5, 2170, 2011);
- L'alimento oggetto dello studio deve essere lo stesso su cui formulare la richiesta di *claim*;

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

- Uno studio di intervento controllato e randomizzato è preferito nell'ambito di richiesta del *claim*;
- Devono essere utilizzati campioni rappresentativi tali da consentire poi la traslazione dei risultati alla popolazione target (p.e. uno studio su pazienti con IBS - sindrome dell'intestino irritabile - può essere traslato al *claim* di riduzione del *discomfort* intestinale nella popolazione generale; al contrario uno studio nel paziente con OA – osteoartrite - non può essere utilizzato per *claim* su miglioramento funzione articolare nella popolazione generale poiché le cellule e i tessuti di un paziente con OA sono diversi da quelli non patologici);
- Le scelte delle *outcome measures* devono essere le più adatte per validare l'effetto indicato;
- Non da ultimo, deve essere pianificata la Fitovigilanza all'interno del Protocollo di studio per sperimentazioni cliniche nell'uomo con prodotti già in commercio o comunque altri prodotti di origine naturale (vedi link <https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/vigierbe>);
- Studi con AFMS (Alimenti a Fini Medici Speciali) e con prodotti per la prima infanzia devono seguire linee guida dedicate specificatamente a questa indicazione d'uso.

Una volta soddisfatte tutte le condizioni riportate nel documento finora stilato si può quindi entrare nello specifico della *check-list* di tutti i requisiti necessari per: la stesura definitiva del protocollo di studio clinico, la sottomissione della richiesta di autorizzazione al CE (Comitato Etico), la registrazione dello studio, e tutte le altre procedure di monitoraggio, di gestione ed utilizzo dei risultati. Questo complesso di attività verranno riviste in dettaglio nella seconda parte del documento redatto dal SSC.

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

NOTA INTRODUTTIVA:

- Le sperimentazioni pre-cliniche e cliniche su alimenti (quindi anche con gli integratori) devono rispettare le GLP e le GCP per quanto possibile in funzione della tipologia di studio e di prodotto;
- Prima di pianificare uno studio devono essere chiaramente definiti i *claim*, la popolazione oggetto dello studio e l'utilizzo dei risultati ottenuti ossia:
 - Pubblicazioni;
 - Sottomissione ad EFSA;
 - Scopo pubblicitario;
 - Fornire informazioni aggiuntive sul prodotto in funzione del target (medici, consumatori, TV..).

Le fasi principali per la conduzione di una Sperimentazione Clinica sono:

1. Verifica delle procedure per l'avvio dello studio;
2. Allestimento della documentazione regolatoria per l'autorizzazione alla sperimentazione;
3. Gestione della conduzione dello studio;
4. Gestione della conclusione delle attività e allestimento della documentazione completa di studio.

Per ogni fase di seguito vengono dettagliati attraverso check-list i requisiti necessari.

(Per check-list, l'acronimo NN = non necessario)

1. CHECK-LIST DELLE PROCEDURE PER L'AVVIO DI UNO STUDIO NELL'UOMO IN CAMPO ALIMENTARE

#	CHECK-LIST	FONTE	SI	NO	NN
1	Verifica regolatoria del profilo di sviluppo del prodotto o ingrediente alimentare: dimostrazione d'uso antecedente la data del 15 maggio 1997 oppure di <i>novel food</i> .				
2	Verifica regolatoria degli <i>health claims</i> registrati relativi alla pianta di provenienza, al prodotto o l'ingrediente in studio.				
3	Valutazione del rationale per l'avvio della sperimentazione nell'uomo: mantenimento omeostatico/fisiologico di una determinata funzione dell'organismo oppure riduzione di un fattore di rischio di malattia.				
4	Selezione del disegno di studio da condurre secondo le tipologie indicate da EFSA, selezione dei soggetti e delle cosiddette <i>outcome measures</i> in modo da consentire una corretta indicazione sulla salute.				

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

5	Accertamento della qualità, sicurezza e modalità d'uso proposte per il prodotto o ingrediente alimentare da includere nel protocollo di studio.				
6	Verifica delle licenze d'uso dei questionari indicati negli <i>outcome measures</i> specificati nel protocollo di studio.				
7	Pianificazione della Fitovigilanza durante la conduzione dello studio; le modalità d'esecuzione e di segnalazione dovranno essere riportate nel protocollo di studio.				
8	Nel corso della stesura del protocollo, prevedere un risk assesment mirato alla gestione della sperimentazione in caso di epidemia.				

2. CHECK-LIST DELLA DOCUMENTAZIONE NECESSARIA ALLA RICHIESTA DI AUTORIZZAZIONE AL COMITATO ETICO PER L'AVVIO DI UNO STUDIO NELL'UOMO IN CAMPO ALIMENTARE

#	CHECK-LIST	FONTE	SI	NO	NN
1	Lettera d'intenti (Richiesta di rilascio Parere Etico) con Elenco dei documenti inviati in formato Word o sottomissione cartacea in funzione delle richieste specifiche.				
2	Notifica Ministero (foodtrials@sanita.it). In caso di Novel food con claim da approvare occorre prima ottenere il parere di EFSA e l'autorizzazione della commissione EU.				
3	Protocollo clinico firmato dal coordinatore dello studio e dallo Sponsor con data e numero di versione.				
4	Sinossi del protocollo in italiano, con data e numero di versione, coerenti con il protocollo.				
5	Modulo di Consenso Informato, e Foglio Informativo per il soggetto con indicazione di numero di versione, data e firma.				
6	Modulo di Consenso al trattamento dei dati personali.				

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

7	Lettera informativa per il Medico Curante con indicazione di numero di versione e data (se prevista).				
8	Scheda raccolta dati (CRF)				
9	Questionari e scale in lingua locale, se l'uso è previsto .				
10	Diari per il paziente in cui registrare le informazioni richiesta dallo studio, se applicabile.				
11	Foglietto illustrativo del Prodotto/Scheda Tecnica (se prodotto già in commercio o ha già ottenuto l'approvazione per la commercializzazione), chiaramente caratterizzato per composizione, proprietà fisiche e chimiche, processo di fabbricazione, stabilità e biodisponibilità, indicando la categoria di appartenenza (alimento, integratore alimentare,..).				
12	Esempio di Etichette, se applicabile.				
13	Bozza Contratto / Convenzione con CRO / Centro Clinico (da finalizzare dopo approvazione del CE) ed eventuali deleghe sottoscritte.				
14	Polizza assicurativa per lo studio clinico (se applicabile).				
15	Elenco di tutti i Centri Clinici partecipanti allo studio compreso il Centro Coordinatore.				
16	Per la sottomissione : <ul style="list-style-type: none"> • Curriculum Vitae (CV) aggiornati datati e firmati del PI di ogni Centro Clinico Per l'avvio dello studio: <ul style="list-style-type: none"> • Curriculum Vitae (CV) aggiornati datati e firmati di tutto il personale coinvolto nella sperimentazione in ogni Centro Clinico. 				
17	Dichiarazione sul conflitto di interesse dello sperimentatore: (Appendice 15, D.M. 21/12/2007)				
18	Ricevuta di pagamento al CE per il rilascio di parere sulle sperimentazioni cliniche (a seconda della tipologia di				

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

	sperimentazione e se centro coordinatore o satellite)				
--	---	--	--	--	--

3. CHECK-LIST PER LA CONDUZIONE DOPO L'APPROVAZIONE DEL CE DI UNO STUDIO NELL'UOMO IN CAMPO ALIMENTARE

#	CHECK-LIST	FONTE	SI	NO	NN
1	Allestimento di un File dello studio o Trial Master File (Investigator's File/Site File/Country File) in cui inserire: i documenti essenziali dello studio tra cui la Richiesta e l'Approvazione dello Studio datata del Comitato Etico (CE) a cui afferisce il Centro Clinico, anche relative a eventuali emendamenti al protocollo ed eventuali altri documenti (es: delibera amministrativa) che esprimano parere favorevole al proseguimento dello studio e ai suoi eventuali emendamenti.				
2	Notifica al CE, da parte dello Sperimentatore, dopo apertura del centro, della data di arruolamento del primo soggetto.				
3	Documentazione relativa all'invio e ricezione al centro del prodotto/ingrediente alimentare in sperimentazione.				
4	Ogni documento e le eventuali modifiche, relativo allo studio (Protocollo, Consensi/Informative, lotti prodotto sperimentale, etichette, staff ecc.)				
5	Visita di apertura centro: Visita di Inizio Studio (SIV) da parte del Monitor incaricato.				
6	Monitoraggio dello studio: Visite di monitoraggio (da parte del monitor incaricato)/TC/comunicazioni dell'andamento dello studio e safety, includendo: i contatti tra Centri, procedure per la risoluzioni di richieste e problematiche sorte durante lo studio, gestione di eventuali AEs e SAEs, revisione delle eCRF.				

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

7	Attività di monitoraggio: Verifica dei documenti originali (CI firmati dai pazienti, cartelle cliniche, referti, ecc...) verso la CRF (database per raccolta dei dati dello studio), compresa la risoluzione delle query (per dati incongruenti o mancanti).				
8	Verifica delle segnalazioni dello Sperimentatore di Eventi Avversi Seri (SAE) e relative comunicazioni, incluso ISS per la Fitovigilanza.				
9	Gestione DATI e CRF prima dell'attivazione dei centri: <ul style="list-style-type: none"> - Data Management Plan (se applicabile) - Struttura del Database - Manuale per Edit check - Quality Control plan 				
10	Gestione DATI e CRF durante il corso dello studio: <ul style="list-style-type: none"> - Pulizia dei dati/query - Codifica di AEs e trattamenti concomitanti - Gestione e aggiornamento database 				

4. CHECK-LIST PER LA CONCLUSIONE DI UNO STUDIO NELL'UOMO IN CAMPO ALIMENTARE

#	CHECK-LIST	FONTE	SI	NO	NN
1	Revisione della completezza dei documenti essenziali di studio presso CRO / Centro Clinico e raccolta dei documenti mancanti per l'archiviazione nell'Investigator's Study file (ISF) e/o TMF.				
2	Contabilità finale del prodotto / ingrediente alimentare sperimentale utilizzato e documentazione distruzione o restituzione dei lotti clinici residui.				
3	Assegnazione del trattamento e documentazione per l'apertura del cieco (se applicabile).				
4	Lista delle segnalazioni dello Sperimentatore sugli Eventi Avversi Seri (SAE) e relative comunicazioni, incluse quelle di Fitovigilanza all'ISS.				
5	CRFs complete, datate e firmate (cartacee o				

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

	elettroniche).				
6	Contabilità secondo i Contratti sottoscritti (lista spese e fatture).				
7	Visita di chiusura centro: Site Close Out Visit (COV) da parte del Monitor.				
8	Notifica al CE da parte dello Sperimentatore della data di fine arruolamento (ultimo soggetto incluso) e chiusura centro.				
9	Notifica di Chiusura Studio (o End of Study -EOS) al Comitato Etico (CE) a cui afferisce il Centro Clinico.				
10	Notifica di chiusura studio al Ministero (foodtrials@sanita.it).				
11	Gestione DATI e CRF a fine studio: <ul style="list-style-type: none"> - Pulizia dei dati/query - Lock del database dello studio - Analisi statistica dei dati grezzi e report statistico. 				
12	Clinical Study Report (CRS) Finale.				

RIFERIMENTI:

- Santini A. et al. , Br J Clin Pharmacol 84, 659-672, 2018
- “Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari” del Ministero della Salute italiano nella forma revisionata di novembre 2018
- Linea Guida (Applicazione del DM 10/08/2018) <https://www.federsalus.it/linea-guida-federsalus-applicativa-del-dm-10-agosto-2018/>
- Commissione Europea Regolamento (CE) 1925/2006
- www.efsa.europa.eu.
- Guideline EFSA (EU) 2015/2283 sia per il *novel food* che per ingredienti/prodotti alimentari di paesi terzi.
- Linee Guida EFSA sulla sicurezza degli additivi alimentari (EFSA Journal 10/7, 2760, 2012).
- Linee Guida EFSA per la selezione del disegno di studio (EFSA Journal 9/5, 2170, 2011)
- Autorizzazione di *Health claim* EU e EFSA (Regolamento CE 1924/2006).
- Riferimenti Normativi per le procedure di Buona Pratica di Laboratorio – GLPRiferimenti Normativi per le procedure di Buona Pratica Clinica – GCP.
- D.M. 21/12/2007
- D.M. 14/07/2009
- Fitovigilanza <https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/vigierbe>

AFI - GDS – SSC. Sperimentazione Clinica nel Campo degli Alimenti

- Riferimento per Notifica Ministero (foodtrials@sanita.it)