



*Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali*

DIPARTIMENTO SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, NUTRIZIONE E SICUREZZA ALIMENTI
DIREZIONE GENERALE SICUREZZA ALIMENTI E NUTRIZIONE
UFFICIO IV
DELL'EX MINISTERO DELLA SALUTE

**LINEE DI INDIRIZZO SUGLI STUDI CONDOTTI PER VALUTARE LA SICUREZZA E
LE PROPRIETA' DI PRODOTTI ALIMENTARI**

Premessa

In campo alimentare è possibile effettuare sperimentazioni *in vitro*, *in vivo* (su animali da laboratorio) e sull'uomo, che devono essere programmate sulla base di un rationale scientifico correttamente formulato.

Introduzione

L'evoluzione della legislazione alimentare ha favorito una maggiore frequenza di studi sugli alimenti per testarne la sicurezza, come ad esempio nel caso dei nuovi prodotti o nuovi ingredienti alimentari (*novel food*) disciplinati dal regolamento (CE) 258/97, o per dimostrarne gli effetti sulla salute o sulla riduzione di un fattore di rischio di malattia ai sensi del regolamento (CE) 1924/2006.

Alla luce di quanto sopra esposto, la Commissione unica per la dietetica e la nutrizione ha ritenuto opportuno esprimere con le presenti linee guida un parere orientativo per il settore industriale, della ricerca scientifica e i Comitati etici (per la valutazione di eventuali protocolli di sperimentazione), in materia di conduzione di studi in campo alimentare, in primo luogo per integratori e prodotti destinati ad una alimentazione particolare.

Con tale strumento si intendono fornire elementi sui criteri da seguire per assicurare l'adeguatezza degli studi in questione e la loro conformità agli orientamenti scientificamente riconosciuti validi per quanto concerne le modalità di progettazione ed effettuazione.

Si premette che:

- 1) gli studi sugli effetti sulla salute di un alimento devono essere svolti conformemente alle linee guida messe a punto dall'EFSA sulla documentazione da presentare a supporto della domanda di autorizzazione di *claims* ai sensi del regolamento (CE) 1924/2006 e del regolamento (CE) 353/2008;
- 2) la valutazione della sicurezza di nuovi alimenti o nuovi ingredienti alimentari (*novel food*) e gli studi da presentare a supporto della domanda di autorizzazione vanno svolti secondo quanto indicato dalla Raccomandazione della Commissione del 29 luglio 1997 (97/618/CE).

Per studi diversi da quelli citati ai punti precedenti non aventi l'obiettivo di fornire prove di sicurezza valutabili dalle Autorità competenti è facoltà del promotore seguire le indicazioni delle presenti linee guida, ferma restando l'esigenza della programmazione e del relativo svolgimento secondo criteri di adeguatezza.

In questo tipo di studi, in linea generale, la finalità può essere quella di attestare:

- a) la sicurezza di prodotti e/o ingredienti alimentari con storia di pregresso consumo significativo in ambito UE;
- b) effetti già riconosciuti ed elencati nel registro comunitario dei *claims* sulla salute, ai sensi del regolamento (CE) 1924/2006.

Le presenti linee guida si applicano anche alla sperimentazione non interventistica e osservazionale

STUDI DI SICUREZZA

I prodotti alimentari presenti e in uso sul mercato comunitario sono da considerarsi sicuri, ai sensi del regolamento (CE) 178/2002.

In ogni caso possono comunque essere condotti studi di sicurezza in questo ambito, come ad esempio nell'ipotesi prevista dall'art. 8 del regolamento (CE) 1925/2006 sull'aggiunta di vitamine, minerali e talune altre sostanze agli alimenti per quanto concerne le sostanze alimentari da sottoporre a monitoraggio.

Sul tema degli studi di sicurezza, oltre a quanto già evidenziato in relazione ai *novel food*, si richiama anche la "Guida per la valutazione di additivi alimentari" predisposta dal Comitato scientifico per l'alimentazione umana (cui è subentrata l'EFSA dal 2002) nel luglio del 2001.

Test sugli animali

In merito alle prove condotte sugli animali, si riassumono brevemente alcuni protocolli concordati a livello internazionale:

a) Tossicità subcronica:

in due specie di animali da laboratorio (di norma roditore e non roditore), per un periodo di almeno 90 giorni.

Tale studio può essere preceduto da studi di durata più breve (condotti per 14 o 28 giorni) che siano in grado di fornire indicazioni relative agli organi da valutare e di selezionare le dosi adeguate per lo studio a 90 gg. Questi studi brevi non sono, in genere, sufficienti per la valutazione del potenziale di tossicità subcronica.

b) Tossicità cronica e/o cancerogenicità:

in due specie di animali da laboratorio (di solito di ratto e topo), per un periodo che copre la maggior parte della durata della vita degli animali, in genere di 24 mesi nel ratto e 18 o 24 mesi nel topo.

STUDI CONDOTTI SULL'UOMO

Aspetti generali

Ferme restando le già citate linee guida dell'EFSA sulla preparazione e la presentazione delle domande di autorizzazione di un *claim* sulla salute (Request N. EFSA-Q-2007-066), e quanto definito in merito all'identificazione dei dati scientificamente rilevanti, la conduzione di studi sull'uomo deve tener conto dei principi generali delle norme della buona pratica clinica (GCP).

Ciò garantisce sia la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, sia l'attendibilità dei dati relativi allo studio.

Il parere preventivo e vincolante del comitato etico di riferimento è da considerarsi un requisito necessario per l'effettuazione dello studio.

Il Comitato è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità dello sperimentatore e delle strutture, ai metodi ed al materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio.

Aspetti specifici

1. *Caratteristiche dei Centri che possono condurre degli studi clinici*

Gli studi possono essere condotti presso le strutture sanitarie pubbliche (o ad esse equiparate), presso le strutture sanitarie private, presso i medici di Medicina Generale e/o Pediatri di Libera Scelta, presso i Medici che svolgono attività libero-professionale, i centri riconosciuti dall'EFSA, nella lista delle organizzazioni degli Stati membri che possono assistere la stessa EFSA nel suo mandato, ai sensi del regolamento (CE) 178/2002, art. 36 e del regolamento (CE) 2230/2004, art. 1.

Nel caso dei Medici di Medicina Generale e/o Pediatri di Libera Scelta non si prevede la necessità che tali operatori, per poter condurre gli studi oggetto delle presenti linee guida, siano iscritti negli appositi registri previsti dal DM 10 maggio 2001 sulla "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta".

2. *Qualifica dello sperimentatore*

Il coordinatore della sperimentazione (sperimentatore responsabile) deve possedere idonea esperienza, istruzione e formazione, comprovata da un curriculum vitae aggiornato e da altra documentazione pertinente.

3. Comitato etico

Gli studi possono essere proposti da Società, Istituzioni, individui od organizzazioni che diano loro inizio, li gestiscano e/o li finanzino sotto la propria responsabilità.

Per garantire la sicurezza e il benessere dei soggetti coinvolti, gli studi devono essere approvati dai Comitati etici delle strutture sanitarie o di ricerca scientifica o del territorio in cui sono condotti.

4. Razionale e obiettivo

Il razionale che giustifica lo studio deve basarsi su evidenze risultanti da pubblicazioni scientifiche accettate da riviste nazionali o internazionali *peer-reviewed*. Va inoltre indicato il costituente alimentare oggetto dello studio e il relativo apporto proposto, che deve ragionevolmente poter essere parte di una dieta variata ed equilibrata.

Gli studi volti a testare effetti sulla salute, in particolare nel caso di integratori alimentari, devono essere disegnati individuando, ove possibile, i parametri più idonei su cui testare la “efficacia” del prodotto in senso “fisiologico”.

5. Caratteristiche dello studio

Gli studi possono essere randomizzati controllati versus placebo in doppio cieco, randomizzati (non controllati) controllati non randomizzati, ed eventualmente multicentrici.

Per i prodotti destinati ad una alimentazione particolare, come gli alimenti dietetici a fini medici speciali, va indicato: il razionale secondo cui il prodotto, per il suo contenuto nutrizionale, risulta idoneo al trattamento dietetico di una specifica patologia, la razione del prodotto da consumare giornalmente (a parte il caso in cui il prodotto rappresenti l'intera razione alimentare), le caratteristiche nutrizionali della razione alimentare in cui il prodotto stesso si colloca.

6. Impostazione metodologica

Deve essere definito il tipo di studio scelto e l'impostazione metodologica.

7. Aspetti statistici

Devono essere individuati i criteri per definire la significatività statistica dello studio (numero di pazienti età, sesso, patologie fondamentali e associate, ecc.), considerando l'importanza che i gruppi individuati nello studio siano omogenei e comparabili, nonché costituiti da un numero significativo di soggetti.

8. Valutazione dei risultati

Va prevista la valutazione di parametri oggettivi oltre a eventuali parametri soggettivi o eventuali eventi avversi.

9. Valutazione delle conclusioni

Nella valutazione dei risultati e nelle conclusioni deve chiaramente risultare l'ammissibilità della nuova indicazione o della idoneità dei prodotti alla particolare destinazione loro attribuita.

10. Bibliografia

Devono essere indicate le referenze bibliografiche aggiornate.

Monitoraggio degli studi

Per finalità di monitoraggio, il promotore di uno studio condotto conformemente alle presenti linee guida ne notifica al Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali l'inizio e i risultati seguendo le modalità di seguito elencate.

1) Modalità di trasmissione

La trasmissione va fatta esclusivamente per via elettronica tramite la casella di posta dedicata foodtrials@sanita.it.

Il soggetto proponente invia:

- all'inizio della sperimentazione, il modello di scheda debitamente compilato, di cui all'allegato 1;
- alla fine della sperimentazione, i risultati dello studio, seguendo lo schema di cui all'allegato 2.

ALLEGATO 1

SCHEMA PER LA TRASMISSIONE DEI DATI SU STUDI CONDOTTI SULL'UOMO

Codice dello studio autorizzato:

Data di approvazione del comitato etico:

Titolo dello studio e costituente alimentare coinvolto:

1) CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

- Data di inizio prevista
- Prodotto oggetto dello studio
- Strutture coinvolte nella sperimentazione
- Apporti e modalità d'uso del prodotto oggetto dello studio
- Tipo di studio (doppio cieco, cieco, ecc...)
- Razionale
- Numero e tipo di soggetti arruolati (volontari sani, uomini/donne, ecc)
- Durata
- Criteri statistici scelti per la valutazione dei risultati

2) GENERALITA' DEL PROMOTORE DELLO STUDIO

- Nome
- Indirizzo
- Ragione Sociale
- Principali attività (produzione integratori, ecc.)
- Sperimentatore responsabile

3) GENERALITA' DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE

- Nome
- Qualifica professionale (laurea, studi post laurea)

4) COMITATO ETICO CHE HA VALUTATO LO STUDIO

ALLEGATO 2

SCHEMA PER LA TRASMISSIONE DEI RISULTATI DELLO STUDIO CONDOTTO SULL'UOMO CODICE, NOTIFICATO AL MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI IN DATA

Codice dello studio autorizzato:

Data di approvazione del comitato etico:

Titolo dello studio e costituente alimentare coinvolto:

- 1) CRITERI ADOTTATI PER VALUTARE I RISULTATI**
- 2) EVENTUALI SOGGETTI ESCLUSI DALLO STUDIO, CON INDICAZIONE DEI
MOTIVI**
- 3) EVENTUALI EFFETTI AVVERSI REGISTRATI**
- 4) VALUTAZIONE DEI RISULTATI**
(breve descrizione dei risultati ottenuti, in relazione anche al razionale dello studio)
- 5) CONCLUSIONI**
(breve descrizione delle conclusioni, correlate con le finalità dello studio)

Roma, 30 aprile 2009