

Edizione  
in lingua italiana

## Comunicazioni ed informazioni

<u>Numero d'informazione</u>	Sommario	Pagina
<b>I Comunicazioni</b>		
<b>Commissione</b>		
86/C 122/01	ECU.....	1
86/C 122/02	Nota della Commissione in base all'articolo 115 del trattato .....	2
86/C 122/03	Comunicazione delle decisioni prese nell'ambito di varie procedure di gara nel settore agricolo (prodotti lattiero-caseari) .....	2
<b>Corte di giustizia</b>		
86/C 122/04	Sentenza della Corte, del 17 aprile 1986, nella causa 59/85 (domanda di pronunzia pregiudiziale proposta dallo Hoge Raad dei Paesi Bassi): Stato dei Paesi Bassi contro Ann Florence Reed ( <i>Diritto di soggiorno del partner non coniugato di un lavoratore cittadino di un altro Stato membro</i> ).....	3
86/C 122/05	Causa 55/86: Ricorso della Asociación Provincial de Armadores de Buques de Pesca de Gran Sol de Pontevedra «ARPOSOL» contro il Consiglio delle Comunità europee, presentato il 26 febbraio 1986.....	3
<b>II Atti preparatori</b>		
<b>Consiglio</b>		
86/C 122/06	Parere conforme n. 19/86 dato dal Consiglio nella 1078ª sessione del 6 maggio 1986	5
86/C 122/07	Parere conforme n. 20/86 dato dal Consiglio nella 1078ª sessione del 6 maggio 1986	5
<b>Commissione</b>		
86/C 122/08	Emendamento della proposta della direttiva del Consiglio per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia .....	6

<u>Numero d'informazione</u>	Sommarlo ( <i>segue</i> )	Pagina
86/C 122/09	Emendamento della proposta di direttiva del Consiglio che modifica la direttiva 75/318/CEE relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici tossico-farmacologici e clinici in materia di prove delle specialità medicinali . . . . .	6
86/C 122/10	Emendamento della proposta di direttiva del Consiglio che modifica la direttiva 81/852/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relativi alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari . . . . .	7
86/C 122/11	Emendamento della proposta di raccomandazione del Consiglio relativa alle prove dell'immissione sul mercato delle specialità medicinali . . . . .	7
<b>Rettifiche</b>		
86/C 122/12	Rettifica alla comunicazione della Commissione ai sensi dell'articolo 9, paragrafo 9, del regolamento (CEE) n. 3420/83 del Consiglio del 14 novembre 1983 (GU n. C 74 del 3. 4. 1986) . .	19

## I

(Comunicazioni)

## COMMISSIONE

ECU (\*)

21 maggio 1986

(86/C 122/01)

Importo in moneta nazionale per una unità:

Franco belga e lussemburghese convertibile	43,9450	Peseta spagnola	136,786
Franco belga e lussemburghese finanziario	44,2661	Scudo portoghese	144,071
Marco tedesco	2,15292	Dollaro USA	0,958556
Fiorino olandese	2,42543	Franco svizzero	1,79490
Sterlina inglese	0,632501	Corona svedese	6,89201
Corona danese	7,97039	Corona norvegese	7,30228
Franco francese	6,86086	Dollaro canadese	1,31130
Lira italiana	1476,89	Scellino austriaco	15,1308
Sterlina irlandese	0,706899	Marco finlandese	4,96052
Dracma greca	134,773	Yen giapponese	161,708
		Dollaro australiano	1,32948
		Dollaro neozelandese	1,71938

La Commissione ha installato una telescrivente con meccanismo di risposta automatica capace di trasmettere ad ogni richiedente, su semplice chiamata per telex, i tassi di conversione nelle principali monete. Questo servizio opera ogni giorno dalle ore 15,30 alle ore 13 del giorno dopo.

Il richiedente deve procedere nel seguente modo:

- chiamare il numero di telex 23789 a Bruxelles;
- trasmettere il proprio indicativo di telex;
- formare il codice «cccc» che fa scattare il meccanismo di risposta automatica che produce l'iscrizione sulla propria telescrivente dei tassi di conversione dell'ECU;
- non interrompere la comunicazione prima della fine del messaggio che è segnalata dall'iscrizione «ffff».

*Nota:* Presso la Commissione è altresì in servizio una telescrivente a risposta automatica (al n. 21791) che fornisce dati giornalieri concernenti il calcolo degli importi compensativi monetari nell'ambito dell'applicazione della politica agraria comune.

(\*) Regolamento (CEE) n. 3180/78 del Consiglio, del 18 dicembre 1978 (GU n. L 379 del 30. 12. 1978, pag. 1), modificato dal regolamento (CEE) n. 2626/84 (GU n. L 247 del 16. 9. 1984, pag. 1).  
 Decisione 80/1184/CEE del Consiglio, del 18 dicembre 1980 (convenzione di Lomé) (GU n. L 349 del 23. 12. 1980, pag. 34).  
 Decisione n. 3334/80/CECA della Commissione, del 19 dicembre 1980 (GU n. L 349 del 23. 12. 1980, pag. 27).  
 Regolamento finanziario del 16 dicembre 1980 applicabile al bilancio generale delle Comunità europee (GU n. L 345 del 20. 12. 1980, pag. 23).  
 Regolamento (CEE) n. 3308/80 del Consiglio, del 16 dicembre 1980 (GU n. L 345 del 20. 12. 1980, pag. 1).  
 Decisione del consiglio dei governatori della Banca europea per gli investimenti del 13 maggio 1981 (GU n. L 311 del 30. 10. 1981, pag. 1).



## CORTE DI GIUSTIZIA

## SENTENZA DELLA CORTE

17 aprile 1986

nella causa 59/85 (domanda di pronunzia pregiudiziale proposta dallo Hoge Raad dei Paesi Bassi): Stato dei Paesi Bassi contro Ann Florence Reed (\*)

(Diritto di soggiorno del partner non coniugato di un lavoratore cittadino di un altro Stato membro)

(86/C 122/04)

(Lingua processuale: l'olandese)

(Traduzione provvisoria; la traduzione definitiva sarà pubblicata nella Raccolta della giurisprudenza della Corte)

Nella procedimento 59/85, avente ad oggetto la domanda di pronunzia pregiudiziale proposta alla Corte, a norma dell'articolo 177 del trattato CEE, dallo Hoge Raad dei Paesi Bassi nella causa dinanzi ad esso pendente fra lo Stato dei Paesi Bassi (ministero della giustizia) e Ann Florence Reed, residente in Swindon, Gran Bretagna, domanda vertente sull'interpretazione degli articoli 7 e 48 del trattato CEE nonché dell'articolo 10 del regolamento (CEE) n. 1612/68 del Consiglio, del 15 ottobre 1968, relativo alla libera circolazione dei lavoratori all'interno della Comunità (GU n. L 257, pag. 2), la Corte, composta dai signori: U. Everling, presidente di sezione, f.f. di presidente; T. Koopmans, K. Bahlmann e R. Joliet, presidenti di sezione; O. Due, Y. Galmot, C. Kakouris, T. F. O'Higgins e F. Schockweiler, giudici; avvocato generale: C. O. Lenz; cancelliere: H. A. Rühl, amministratore principale, ha pronunziato, il 17 aprile 1986, una sentenza il cui dispositivo è del seguente tenore:

1. *L'articolo 10, paragrafo 1, del regolamento (CEE) n. 1612/68 non può essere interpretato nel senso che il partner il quale abbia una stabile relazione con un lavoratore cittadino di uno Stato membro occupato nel territorio di un altro Stato membro deve, a certe condizioni, essere equiparato al «coniuge» ai sensi di tale disposizione.*
2. *Il combinato disposto degli articoli 7 e 48 del trattato e dell'articolo 7, paragrafo 2, del regolamento (CEE) n. 1612/68 va interpretato nel senso che uno Stato membro il quale consenta ai propri cittadini di ottenere che i loro partners non coniugati, che non siano cittadini di tale Stato membro, soggiornino nel suo territorio, non può rifiutare di concedere lo stesso vantaggio ai lavoratori migranti cittadini di altri Stati membri.*

(\*) GU n. C 80 del 28. 3. 1985.

Ricorso della Asociación provincial de Armadores de Buques de Pesca de Gran Sol de Pontevedra «ARPOSOL» contro il Consiglio delle Comunità europee, presentato il 26 febbraio 1986

(Causa 55/86)

(86/C 122/05)

Il 26 febbraio 1986, la Asociación Provincial de Armadores de Buques de Pesca de Gran Sol de Pontevedra (ARPOSOL), con sede in Vigo (Pontevedra, Spagna), Puerto Pesquero, Edificio Vendedores, casella postale n. 1.078, con l'avv. Don José Meseguer Sanchez, del foro di Madrid, e con domicilio eletto presso l'avv. Aloyse May, 31 Grand Rue, 1661 Lussemburgo, ha presentato alla Corte di giustizia delle Comunità europee un ricorso contro il Consiglio delle Comunità europee.

La ricorrente chiede che la Corte voglia:

- in accoglimento del ricorso, conformemente all'articolo 174 del trattato CEE, dichiarare nullo e non avvenuto il regolamento (CEE) n. 3781/85 del Consiglio, del 31 dicembre 1985 (\*), che stabilisce i provvedimenti da prendere nei confronti degli operatori che non rispettano talune disposizioni sulla pesca previste dall'atto di adesione della Spagna e del Portogallo.

*Mezzi e principali argomenti*

- Violazione dei principi di parità di trattamento e di non discriminazione in base alla nazionalità: malgrado il carattere di generale applicazione a tutti i pescherecci della Comunità che il regolamento (CEE) n. 3781/85 pretende darsi, esso applica provvedimenti diversi ad operazioni di pesca similari effettuate da cittadini di Stati membri diversi. Inoltre il suddetto regolamento risulta discriminatorio per i pescherecci spagnoli nei confronti di pescherecci di Stati terzi: infatti i regolamenti (CEE) n. 3726/85, 3734/85 e 3731/85 che si applicano ai pescherecci svedesi e norvegesi nonché a quelli immatricolati nelle isole Færøer, non contemplano la possibilità di applicare sanzioni diverse da quelle che possono essere applicate dagli Stati membri; e mentre secondo il regolamento può essere imposto a pescherecci di Stati membri un periodo di inattività fino a diciotto mesi, il regolamento (CEE) n. 3729/85, che si applica a pescherecci di Stati terzi (Stati Uniti, Giappone, Corea, Venezuela, Barbados, Surinam e Trinidad e Tobago) dispone una sanzione massima di soli dodici mesi.
- Il regolamento (CEE) n. 3781/85 esorbita dal mandato conferito alle istituzioni comunitarie dagli articoli 163, 164, 165, 349, 351 e 352 dell'atto di adesione della Spagna e del Portogallo.

(\*) GU n. L 363 del 31. 12. 1985.

- 
- Il regolamento (CEE) n. 3781/85 provoca una situazione di incertezza giuridica contraria all'ordine pubblico comunitario in quanto istituisce una sanzione che si applica senza contraddittorio, lascia senza difesa i destinatari delle sanzioni e modifica la titolarità delle competenze in materia di sanzioni.
  - Il regolamento (CEE) n. 3781/85 viola altresì il principio di legalità sancendo, all'articolo 4, la possibilità di infliggere sanzioni a taluni soggetti per infrazioni commesse da altri su un determinato peschereccio, contrariamente anche a quanto disposto con carattere generale nel regolamento (CEE) n. 2057/82, modificato da ultimo dal regolamento (CEE) n. 3723/85 <sup>(1)</sup>.
- 

<sup>(1)</sup> GU n. L 361 del 31. 12. 1985.

## II

*(Atti preparatori)*

## CONSIGLIO

## PARERE CONFORME N. 19/86

del Consiglio, ai sensi dell'articolo 55, paragrafo 2, lettera c), del trattato che istituisce la Comunità europea del carbone e dell'acciaio, per consentire alla Commissione di concedere aiuti finanziari per 22 000 000 di ECU ripartiti come segue, provenienti dai prelievi previsti dall'articolo 50 di detto trattato:

- programma comunitario di ricerca sul carbone nei settori della tecnica mineraria e della valorizzazione dei prodotti: 21 895 800 ECU
- diffusione delle conoscenze e relative spese: 104 200 ECU
- programma supplementare di ricerca nei settori della tecnica mineraria e della valorizzazione dei prodotti: 1 128 600 ECU (fatta salva la disponibilità dei mezzi finanziari)

(86/C 122/06)

Con lettera del 10 marzo 1986, la Commissione delle Comunità europee ha chiesto il parere conforme del Consiglio delle Comunità europee, conformemente all'articolo 55, paragrafo 2, lettera c), del trattato che istituisce la Comunità europea del carbone e dell'acciaio, sull'opportunità di destinare fondi provenienti dai prelievi previsti dall'articolo 50 di detto trattato ad un programma di ricerca comunitaria «carbone» nei settori della tecnica mineraria e della valorizzazione dei prodotti dell'industria mineraria e alla diffusione delle conoscenze e relative spese.

Nella 1078ª sessione, tenutasi il 6 maggio 1986, il Consiglio ha dato il parere conforme chiesto dalla Commissione.

*Per il Consiglio**Il Presidente*

P. H. van ZEIL

## PARERE CONFORME N. 20/86

dato dal Consiglio, a titolo dell'articolo 55, paragrafo 2, lettera c) del trattato che istituisce la Comunità europea del carbone e dell'acciaio, volto ad ottenere un aiuto finanziario per l'impostazione e l'attuazione di un programma di ricerca siderurgica

(86/C 122/07)

Con lettera del 26 marzo 1986, la Commissione delle Comunità europee ha chiesto al Consiglio delle Comunità europee, a titolo dell'articolo 55, paragrafo 2, lettera c) del trattato che istituisce la Comunità europea del carbone e dell'acciaio, il parere conforme volto ad ottenere un aiuto finanziario per l'impostazione e l'attuazione di un programma di ricerca siderurgica.

Nella 1078ª sessione tenutasi il 6 maggio 1986, il Consiglio ha dato il parere conforme chiesto dalla Commissione.

*Per il Consiglio**Il Presidente*

P. H. van ZEIL

## COMMISSIONE

**Emendamento della proposta della direttiva del Consiglio per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivati dalla biotecnologia <sup>(1)</sup>**

*COM(86) 117 def.*

*(Presentato dalla Commissione al Consiglio, in virtù dell'articolo 149, paragrafo 2, del trattato CEE, il 14 marzo 1986)*

(86/C 122/08)

Il 25 settembre 1984 la Commissione ha presentato al Consiglio la proposta di cui sopra. Per i motivi specificati nel promemoria esplicativo la proposta iniziale viene così modificata:

Prima del primo considerando va inserito il seguente testo:

«considerando che lo scopo principale di qualsiasi norma relativa alla produzione e alla distribuzione delle specialità medicinali deve essere quello di tutelare la salute pubblica».

<sup>(1)</sup> GU n. C 293 del 5. 11. 1984, pag. 1.

**Emendamento della proposta di direttiva del Consiglio che modifica la direttiva 75/318/CEE relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici tossico-farmacologici e clinici in materia di prove delle specialità medicinali <sup>(1)</sup>**

*COM(86) 117 def.*

*(Presentato dalla Commissione al Consiglio in virtù dell'articolo 149, paragrafo 2, del trattato CEE, il 14 marzo 1986)*

(86/C 122/09)

Il 25 settembre 1984 la Commissione ha presentato al Consiglio la proposta di cui sopra. Per i motivi specificati nel promemoria esplicativo la proposta iniziale viene così modificata:

1. Nell'articolo 1 va inserito il seguente punto 2:

«2. La parte 1 dell'allegato, "Prove chimico-fisiche, biologiche e microbiologiche per specialità medicinali" viene modificata come segue:

a) Alla lettera A della parte 1 va aggiunta la seguente sezione 4:

"4. Si dovrà fornire una spiegazione per quanto concerne la scelta della composizione, dei costituenti e del recipiente, corredandola con dati sullo sviluppo del prodotto farmaceutico. Andrà inoltre indicato e giustificato il sovraddosaggio compensatore".

b) Alla lettera B della parte 1 va aggiunto il quinto trattino che segue:

"— studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto".

c) Alla lettera C, paragrafo 2, della parte 1 il sottoparagrafo b) va sostituito da quanto segue:

"b) La descrizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per una voce descrittiva della farmacopea europea, deve essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari, e specialmente di quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno; deve essere inoltre corredata di un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venir descritti soltanto riferendosi al loro metodo di preparazione, la descrizione dovrà contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti."»

<sup>(1)</sup> GU n. C 293 del 5. 11. 1984, pag. 4.

2. Nell'articolo 1, l'attuale punto 2 diventa punto 3.

**Emendamento della proposta di direttiva del Consiglio che modifica la direttiva 81/852/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relativi alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari (1)**

COM(86) 117 def.

(Presentato dalla Commissione al Consiglio, in virtù dell'articolo 149, paragrafo 2, del trattato CEE, il 14 marzo 1986)

(86/C 122/10)

Il 25 settembre 1984, la Commissione ha presentato al Consiglio la proposta di cui sopra. Per i motivi specificati nel promemoria esplicativo, la proposta iniziale viene così modificata:

1. Nell'articolo 1 va inserito il seguente punto 2:

«2. La parte 1 dell'allegato "Prove analitiche (chimico-fisiche, biologiche e microbiologiche) effettuate su medicinali veterinari", va così emendata:

a) Alla lettera A della parte 1 viene aggiunta la seguente sezione 4:

"4. Si dovrà fornire una spiegazione concernente la scelta della composizione in esame, dei suoi costituenti e dei recipienti, corredata con dati sullo sviluppo del prodotto farmaceutico. Andrà inoltre indicato e giustificato il sovraddosaggio compensatore".

b) Alla lettera B della parte 1 va aggiunto il seguente quinto punto:

"— studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione qualora quello utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto".

c) Alla lettera C, paragrafo 2 della parte 1 il sottoparagrafo b) va sostituito dal testo che segue:

"b) La descrizione della sostanza redatta in una forma analoga a quella utilizzata per la voce descrittiva della farmacopea europea, deve essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari e specialmente di quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno; deve essere inoltre corredata di un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venire descritti soltanto riferendosi al loro metodo di preparazione la descrizione dovrà contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti."»

(1) GU n. C 293 del 5. 11. 1984, pag. 6.

2. Nell'articolo 1, l'attuale punto 2 diventa punto 3.

**Emendamento della proposta di raccomandazione del Consiglio relativa alle prove dell'immissione sul mercato delle specialità medicinali (1)**

COM(86)117 def.

(Presentato dalla Commissione al Consiglio, in virtù dell'articolo 149, paragrafo 2, del trattato CEE, il 14 marzo 1986)

(86/C 122/11)

Il 25 settembre 1984 la Commissione ha presentato al Consiglio la proposta di cui sopra. Per i motivi specificati nel promemoria esplicativo, la proposta iniziale viene così modificata:

Vanno aggiunti gli allegati XIII «Farmaci antianginosi» e XIV «Corticosteroidi destinati all'impiego dermatologico».

(1) GU n. C 293 del 5. 11. 1984, pag. 8.

## ALLEGATO XIII

## FARMACI CONTRO L'ANGINA

## 1. OSSERVAZIONI D'INDOLE GENERALE

Le presenti note intendono fornire indicazioni circa l'orientamento da seguire nelle indagini cliniche volte a determinare l'efficacia di un farmaco per la prevenzione degli attacchi di angina pectoris, a prescindere dalla natura, dalle modalità d'azione o dalla via di somministrazione del farmaco stesso.

Queste note orientative vanno lette alla luce delle norme e dei protocolli (direttiva 75/318/CEE) e vogliono semplicemente aiutare chi presenti una domanda di AIC d'interpretare la suddetta normativa in relazione agli specifici problemi posti dai farmaci contro l'angina.

Il profilo clinico di un tale farmaco andrà studiato tanto in situazioni acute (sperimentali), provocando cioè attacchi d'angina o episodi ischemici, quanto in condizioni di normalità. In entrambi i tipi di situazione è probabile che per ottenere dati validi occorra tenere nella debita considerazione fattori quali lo spiccato effetto placebo che si verifica nell'angina pectoris, le notevoli oscillazioni dei sintomi in termini di natura e gravità, ed infine il carattere soggettivo dei «dolori di petto». In tutte le fasi dell'indagine va tenuta presente la possibilità che l'improvvisa interruzione del trattamento con un farmaco efficace possa provocare un aggravamento dei sintomi. Nei casi in cui il meccanismo d'azione sembri essere nuovo si dovrà compiere uno sforzo particolare per studiarlo. È estremamente auspicabile che si esegua uno studio completo della farmacocinetica.

Occorre fare una distinzione tra l'angina da sforzo e l'angina spontanea (angina da decubito). I meccanismi dei due tipi d'angina possono essere differenti ed esigono due studi separati.

## 2. ANGINA DA SFORZO

L'angina da sforzo è caratterizzata da accessi transitori di algia toracica scatenati dall'esercizio fisico o da altre situazioni che determinino un aumento nella domanda miocardica d'ossigeno.

## 2.1. Definizione e scelta dei pazienti

I pazienti ritenuti idonei ad una qualunque delle fasi d'indagine in questione dovranno presentare un'insufficienza coronarica, con o senza dolori anginali, ed alterazioni ischemiche riproducibili nelle fasi della sperimentazione che prevedono un esercizio fisico.

- a) Per ogni fase delle prove cliniche (vedi punto 5: studi in condizioni reali) i pazienti dovrebbero soffrire di un'angina da sforzo stabile: le loro condizioni dovrebbero cioè essere approssimativamente stazionarie, senza che si abbiano per esempio per almeno un mese (\*) chiari segni di peggioramento o miglioramento. La gravità delle loro condizioni dovrebbe essere conosciuta in modo approfondito. Dato che l'angina da sforzo è connessa a determinate affezioni occlusive delle arterie coronarie, l'arteriografia coronarica selettiva, spesso eseguita su questo tipo di pazienti, è di grande utilità. Dalle prove andranno esclusi i pazienti con anomalie dormienti dell'ECG, di qualunque origine esse siano, poiché queste ultime rendono difficile l'interpretazione dei cambiamenti ST-T. Andrebbero inoltre registrati con cura i fattori di rischio, quali il fatto che il paziente fumi, l'ipertensione o l'ipercolesterolemia, nonché l'impiego di farmaci contro l'angina o di altro tipo. Si dovranno annotare altri aspetti delle condizioni di vita che potrebbero essere significativi (per esempio, abitudini in materia d'esercizio fisico); gli eventuali cambiamenti andranno registrati.

Dallo studio verranno escluse le seguenti classi di pazienti: a) quelli che abbiano subito un infarto del miocardio nei mesi precedenti (almeno tre mesi); b) quelli il cui quadro clinico indichi l'imminenza di un infarto; c) quelli che soffrono di angina in condizioni di riposo; d) quelli la cui angina è dovuta in tutto od in parte ad affezioni non a carico delle arterie coronarie; e) quelli le cui condizioni di salute possono in qualunque modo invalidare i risultati dello studio.

(\*) Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* (1979), 59, 607-609.

È necessario un periodo di pretrattamento con placebo a singolo cieco per:

- i) stabilire o verificare la stazionarietà delle condizioni dei pazienti;
- ii) valutare la gravità delle condizioni dei pazienti, cioè il livello di sforzo fisico o l'intensità della stimolazione sperimentale necessari a dar luogo ad una risposta positiva e/o il numero di attacchi da angina per settimana (che dovranno raggiungere un determinato minimo perché i pazienti possano venir scelti per la prova);
- iii) ottenere informazioni circa la capacità dei pazienti di tenere un diario degli attacchi d'angina e dell'uso di nitrati;
- iv) assuefare i pazienti ai ritmi dell'esperimento e minimizzare successive reazioni al placebo nel corso dello studio;
- v) eliminare la persistenza di effetti dovuti a trattamenti precedenti.

Il periodo di pretrattamento dovrà durare diverse settimane (per esempio da 2 a 6 settimane); la durata esatta dipenderà dalla gravità e dalla frequenza degli attacchi d'angina nonché dalla natura del trattamento precedente. Il periodo in questione dovrà essere abbastanza lungo per soddisfare le esigenze di cui sopra ai punti i) e v).

- b) Per la fase sperimentale acuta (vedi punto 4), cioè ad esempio prove quantificate d'esercizio fisico, un periodo preparatorio di pochi giorni potrà risultare adeguato per familiarizzare i pazienti con le prove d'esercizio fisico volte a valutarne le prestazioni. Si dovrà tuttavia dimostrare che tale periodo è abbastanza lungo da garantire un'adeguata eliminazione dei farmaci contro l'angina precedentemente somministrati.

## 2.2. Uso del placebo

Vista la notevole portata dell'effetto placebo nel trattamento dell'angina pectoris, alcuni studi relativi a nuovi farmaci in questo settore dovranno venire svolti con il raffronto di un placebo, come si vedrà più avanti. Tutti i soggetti impegnati nello studio di farmaci contro l'angina dovranno disporre di preparati a breve azione a base di nitrati da usare in caso di attacco d'angina, il cui uso andrà peraltro annotato.

## 2.3. Studi comparati

Per distinguere le reazioni ai placebo dagli effetti dei farmaci, le indagini iniziali (fase acuta) andranno programmate sotto forma di prove comparative a doppio cieco, ad esempio con una struttura crossover. Nell'ambito di studi di questo tipo è utile confrontare l'agente in esame con un placebo; ciascuna delle indagini cliniche iniziali dovrà prevedere il confronto con un placebo e/o con un farmaco di riconosciuta efficacia. Nel quadro dell'indagine globalmente considerata dovrà essere prevista qualche forma di confronto con farmaci contro l'angina di provata efficacia; tali confronti risultano utili per il futuro impiego clinico del prodotto in questione.

## 2.4. Fase acuta (sperimentale)

I dolori anginali e gli altri segni di uno stato ischemico acuto andrebbero provocati in condizioni controllate; le previste prove di esercizio fisico devono cioè essere riproducibili e quantificate, e svolgersi inoltre in condizioni di stretta supervisione e controllo. Le prove andranno eseguite in condizioni ben definite (per esempio, per quanto riguarda il momento del giorno, il tempo trascorso dopo la somministrazione del farmaco o del placebo e la distanza dai pasti). Le modalità di somministrazione dovranno risultare adeguate al proposto impiego del farmaco.

Le principali variabili che lo studio si propone di determinare sono lo sforzo massimo e/o lo sforzo complessivo al momento in cui si manifestano:

- a) dolori di natura caratteristica connessi con l'angina;
- b) cambiamenti ST-T;
- c) dispnea;
- d) livello massimo delle pulsazioni cardiache;
- e) disturbi del ritmo cardiaco e dell'afflusso sanguigno;
- f) alterazioni anomali della pressione sanguigna;
- g) affaticamento eccessivo.

Le osservazioni riguardanti i punti a) e b) riguardano direttamente lo stato ischemico del miocardio e vanno esaminate separatamente dalle osservazioni relative agli altri punti [da c) a g)] le quali, pur essendo importanti, non possono venir considerate di per sé stesse criteri specificamente attinenti ad un effetto antianginoso.

Il battito cardiaco e la pressione sanguigna sistolica andranno registrati. Si comincia a disporre di tecniche per rilevare l'ischemia e studiare il consumo di ossigeno del miocardio che potranno dimostrarsi di valido aiuto (per esempio scansione al tallio, angiografia isotopica).

Gli esperimenti dovranno essere progettati in modo da comprendere lo studio della relazione dose/effetto, la durata degli effetti di un'unica dose e, se possibile, la relazione tra livelli sanguigni ed effetti. La dimostrazione di un effetto emodinamico non significa automaticamente che il farmaco sia efficace nell'alleviare i dolori anginali. Qualora al farmaco venga attribuita tale azione, si dovrà dimostrarla adeguatamente nel corso dell'impiego a lungo termine.

## 2.5. Studi clinici

a) Gli studi a breve termine (della durata ad esempio di alcune settimane) dovranno essere ben progettati e controllati così da fornire dati sull'efficacia del farmaco sperimentato rispetto ad un altro agente; perlomeno alcune di queste indagini dovranno essere eseguite con il metodo del doppio cieco e con l'impiego di un placebo. I dati forniti da questi studi iniziali sul dosaggio, sulla durata dell'azione e su eventuali reazioni avverse dovranno essere sufficienti a definire il modello di ulteriori indagini.

b) Gli studi a medio termine (che durino ad esempio fino a sei mesi) dovranno essere progettati per studiare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in questione in condizioni per quanto possibile analoghe a quelle in cui sarà impiegato, oltre che per rilevare eventuali aumenti o diminuzioni dell'efficacia del farmaco, quando se ne faccia un impiego prolungato. Alcuni di questi studi dovranno essere comparati. Come criteri di efficacia si possono assumere il numero di attacchi di angina, il consumo di nitrato e/o la tolleranza per l'esercizio fisico. I dati relativi al consumo di nitrato andranno considerati con alcune riserve a meno che tale fattore non sia stato in precedenza costante per un lungo periodo, ciò che avviene di rado. In alcuni studi sarà opportuno esaminare sistematicamente la tolleranza nei confronti dell'esercizio fisico. Si dovranno annotare il tasso di ritiro dei pazienti dal campione ed i motivi che lo determinano (effetti collaterali, infarti miocardici, decessi) se possibile con la relativa diagnosi. Si dovrà considerare la possibilità che un'improvvisa interruzione nella somministrazione del farmaco provochi un aggravamento dei sintomi.

Occorrerà parimenti disporre di dati per valutare i risultati di studi precedenti (per esempio per quanto riguarda le reazioni negative), particolari affermazioni che il produttore desidera fare (per esempio per quanto riguarda il meccanismo d'azione) e possibili interazioni con altri farmaci comunemente presi dalla categoria di pazienti in questione.

c) Studi a lungo termine (vedi anche le note orientative per i farmaci destinati ad un impiego prolungato)

Determinate osservazioni cliniche (per esempio su 100 pazienti) dovranno venire effettuate per un periodo di un anno almeno, così da rilevare qualunque eventuale cambiamento degli effetti clinici che si verifichi nel corso di tale periodo e da definire eventuali effetti indesiderabili. Gli studi a lungo termine non dovranno necessariamente avere carattere comparativo. I motivi di una eventuale contrazione del campione andranno documentati.

Chiaramente la pianificazione di qualunque studio in cui vengono provocate manifestazioni anginose od alterazioni dell'ECG deve tener conto dell'esigenza di evitare indebiti rischi al paziente; vedi per esempio *American Heart Journal* (1978), 95, n. 1, 102-114.

## 3. ANGINA SPONTANEA (ANGINA DA DECUBITO)

L'angina spontanea (angina da decubito) è caratterizzata dal verificarsi durante il riposo di fenomeni di disagio al petto e/o episodi ischemici, spesso abbastanza tipici, in assenza di qualunque apparente fattore scatenante. Questa affezione è di norma dovuta a spasmi delle arterie coronarie (angina angiospastica). Molti pazienti presentano una forma mista di angina in cui lo spasmo è associato ad una stenosi fissa dell'arteria coronaria. Questi pazienti andranno studiati separatamente. Lo spasmo può essere provocato da agenti che incrementano il tono delle arterie coronarie (quali il maleato di ergonovina ed, in misura minore, antagonisti del recettore alfa adrenergico oppure il freddo); tuttavia l'impiego di questi agenti è rischioso e di norma non si richiederà che venga sperimentato. Nondimeno qualora chi esegue lo studio consideri tali stimoli necessari per diagnosi e/o trattamento, le prove risultanti da tale procedura potranno venir ritenute accettabili purché vengano eseguite in un'unità di cura coronarica facendo ricorso ai metodi normalmente utilizzati per ridurre i rischi. Alcuni dei metodi diagnostici utilizzati per studiare l'angina da sforzo potranno risultare utili in questo campo (per esempio la scansione al tallio o l'angiografia isotopica).

Si dovrà tener conto dei seguenti fattori:

- a) oscillazioni circadiane;
- b) estrema variabilità spontanea della turba funzionale;
- c) frequente verificarsi di alterazione transitorie dell'EKG, tipiche delle ischemia miocardica in assenza di algia toracica;
- d) difficoltà diagnostica e frequenza di gravi complicazioni che rendono necessario ammettere il paziente all'unità di cura coronarica;
- e) considerazioni etiche connesse alla grave natura dell'affezione.

Benché sia probabile che in futuro divengano disponibili nuovi metodi di valutazione, i principi generali di sperimentazione esposti più avanti forniscono una guida compatibile con la pratica attuale.

### 3.1. Scelta dei pazienti

Si sceglieranno pazienti che soffrano di episodi senza complicazioni di angina da decubito associati ad alterazioni elettrocardiografiche dell'ischemia e ad indicazioni angiografiche di angina vasospastica. I pazienti più idonei ad essere esaminati con le tecniche attualmente disponibili sono quelli soggetti a episodi ischemici, accompagnati o meno da sensazioni dolorose, almeno tre volte al giorno.

### 3.2. Studi clinici

Andranno posti a disposizione di tutti i pazienti nitrati a breve azione, da usare in caso di attacco anginoso; tale uso andrà registrato.

- a) Gli studi a brevissimo termine (alcuni giorni) andranno eseguiti in condizioni di stretta sorveglianza in unità specializzate. L'efficacia del farmaco viene valutata basandosi su uno o più dei seguenti criteri:

- verificarsi di alterazioni ST-T, spontanee o provocate, rilevate mediante controllo elettrocardiografico continuo;
- frequenza degli attacchi anginosi spontanei o provocati;
- consumo di nitrati a breve azione.

È fattibile ed altamente desiderabile il ricorso a studi crossover a doppio cieco con impiego di placebo. È stata espressa una notevole preoccupazione circa il ricorso a studi controllati e casualizzati a doppio cieco, nella maggior parte dei casi con impiego di placebo, svolti su pazienti con angina angiospastica: si sono infatti registrati casi d'infarto acuto del miocardio ed improvvisi decessi. Tuttavia qualora nel corso delle prove in questione si manifesti un'angina intrattabile e l'elettrocardiogramma segnali uno stato d'ischemia la prova andrà sospesa ed il paziente dovrà venir sottoposto ad un trattamento adeguato.

- b) Studi a breve termine (da qualche settimana a vari mesi)

Le nuove formule andrebbero generalmente contrapposte a farmaci di provato valore. I principali criteri obiettivi di valutazione sono:

- frequenza dei dolori al petto;
- consumo di nitrati a breve azione;
- numero di episodi di alterazione transitoria del segmento ST rilevati nel corso di controlli elettrocardiografici ambulatoriali (con frequenza ad esempio mensile);
- inefficacia del trattamento, che provochi un'instabilità dell'affezione anginosa o l'imminenza di un infarto del miocardio;
- decessi improvvisi;

ed infine risposte periodiche a prove di sollecitazione.

Gli effetti collaterali andranno tenuti sotto attento controllo. Particolare attenzione andrà applicata ad eventuali effetti di rimbalzo che si verificano al momento di sospendere il trattamento con il farmaco in questione.

## c) Studi a lungo termine

I pazienti che soffrono di angina angiospastica possono essere in cura per mesi od anche anni; è quindi desiderabile, come nel caso dell'angina da sforzo, eseguire studi a lungo termine per un periodo di almeno un anno.

Quando venga fatta l'affermazione che una nuova sostanza è efficace nel trattamento dell'angina tanto da sforzo quanto da decubito si dovranno eseguire osservazioni cliniche (ad esempio su 100 pazienti, vedi paragrafo B, 5 c)) su gruppi coerenti e rappresentativi di ciascun tipo di angina.

Quando l'unico oggetto degli studi sia l'angina da decubito si può accettare che l'indagine interessi meno di 100 pazienti, considerata la difficoltà di tali studi; il numero dei pazienti in esame dovrebbe essere tuttavia sufficiente a permettere di seguire l'attività clinica e di definire gli effetti negativi a lungo termine.

---

*ALLEGATO XIV***CORTICOSTEROIDI DA APPLICARE SULLA PELLE**

## 1. INTRODUZIONE

Le seguenti note per l'effettuazione di studi clinici valgono di norma per tutti i corticosteroidi topici destinati ad applicazioni sulla pelle. Gli effetti, comprese le reazioni sfavorevoli locali, sono in linea di massima identici per tutti i corticosteroidi, dato che essi hanno caratteristiche comuni, cioè un'azione antinfiammatoria e inibitrice della mitosi nonché un effetto inibitore della sintesi collagena. L'apparente diversità delle sostanze riflette in realtà differenze di intensità, concentrazione e tassi di assorbimento e di eliminazione. Queste note vanno lette tenendo conto dei requisiti generali imposti dalle norme e dei protocolli (direttiva 75/318/CEE) ed hanno l'unico scopo di aiutare i richiedenti nell'interpretazione di questi documenti per quanto si riferisce agli specifici problemi connessi con forme topiche di corticosteroidi. Il presente documento riguarda:

- le caratteristiche generali di corticosteroidi topici (vedi punto 2);
- i punti specifici da studiare nell'essere umano per ogni nuovo prodotto che contiene un corticosteroide come ingrediente attivo (vedi punto 3).

Esso non riguarda in modo specifico gli studi sulle associazioni fisse per le quali sono interamente applicabili i principi generali esposti nelle note esplicative sulle associazioni di sostanze medicinali specializzate (fixed combinations). È necessario in particolare dimostrare i vantaggi di queste associazioni e l'importanza del contributo dato all'attività clinica da ciascuno dei componenti attivi.

## 2. CARATTERISTICHE GENERALI DEI CORTICOSTEROIDI TOPICI

## 2.1. Penetrazione e attività locale

Per essere efficaci localmente i corticosteroidi debbono penetrare nella pelle. Il grado di assorbimento e quindi l'attività clinica, così come la maggior parte delle reazioni negative dipendono, come è stato dimostrato, dalla sostanza stessa e per un determinato corticosteroide, da diversi fattori:

## a) concentrazione del farmaco:

si osservi però che a partire da una certa soglia di concentrazione in un dato eccipiente, un ulteriore aumento della concentrazione non implica un effetto proporzionalmente maggiore, bensì aumenta la comparsa di effetti collaterali;

## b) formula farmaceutica:

la penetrazione della sostanza attiva dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche della base. La presenza di altri componenti o eccipienti può modificare la penetrazione attraverso lo strato corneo e/o gli effetti (ad esempio acido salicilico, urea, glicol propilene, antibiotici e antisettici, catrame);

## c) punto di applicazione:

uno spesso strato corneo riduce la penetrazione in aree quali la pianta del piede e il palmo della mano. In condizioni diverse può aver luogo un assorbimento rapido e importante, ad esempio attraverso le mucose, la pelle dello scroto, le palpebre e in misura minore, la pelle della fronte e la zona coperta da capelli della testa;

## d) condizione della pelle:

la penetrazione aumenta se la pelle è danneggiata (ad esempio abrasione o situazioni patologiche quali paracheratosi). Lo strato corneo danneggiato guarisce però spesso dopo pochi giorni di trattamento;

## e) condizioni di applicazione:

l'occlusione favorisce la penetrazione: l'occlusione può essere data involontariamente da pannolini nei neonati oppure derivare dall'applicazione in zone intertriginose o di flessione.

L'influenza di questi vari fattori va tenuta presente durante le prove cliniche.

## 2.2. Livelli di attività e indicazioni

L'attività di un prodotto dipende dal grado di assorbimento cutaneo (vedi punto 2.1), dall'attività intrinseca del composto e dal tasso di eliminazione di esso. Tra i corticosteroidi noti si distinguono abitualmente, in relazione alla sostanza e alla concentrazione, quattro livelli di attività: leggero, medio, forte e molto forte (mild, moderately strong, strong, very strong). I dati della tabella I in allegato sono estratti da J. A. Miller and D. D. Munro (Drugs, 1980, 19, 119-134).

Si tratta di avvertenze schematiche in quanto non è stato effettuato un raffronto diretto tra tutti questi preparati. La linea di demarcazione tra le categorie, particolarmente tra le categorie intermedie «medio» (moderately strong) e «forte» (strong) non è facile da definire. Alcuni corticosteroidi sono disponibili in concentrazioni diverse che possono giustificare l'inserimento in una categoria diversa di attività clinica. Oltre a ciò, l'influenza dell'eccipiente può far slittare il prodotto a un livello vicino di attività (vedi punto 2.1, lettera b)). Considerate queste variabili, sarebbe auspicabile in linea di massima, disporre di un raffronto obiettivo di tutte le specialità di questo tipo sulla base di un metodo universalmente riconosciuto. Dato però il grande numero di specialità e le incertezze metodologiche, questo raffronto non è per il momento fattibile.

È opinione comune che alcune indicazioni di dermatosi corticosensitiva siano direttamente connesse con il livello di attività del preparato (vedi tabelle I e II in allegato); l'elenco è soltanto indicativo e può essere adattato alla prassi nazionale.

## 2.3. Effetti negativi

Con la maggior parte dei corticosteroidi, in condizioni normali di impiego, sorgono problemi non tanto per gli eventuali effetti negativi sistemici legati al riassorbimento percutaneo bensì per i frequenti effetti collaterali, spesso irreversibili sulla pelle, quali la dermatofia.

### 2.3.1. Effetti locali negativi

Più il preparato è forte e maggiori sono le possibilità che si manifestino effetti negativi quali:

- a) atrofia dermica che diventa spesso irreversibile e produce un assottigliamento clinico della pelle, teleangiectasia, purpura, stria;
- b) dermatite del tipo rosacea e periorale con o senza atrofia dermica;
- c) «dipendenza» dallo steroide (effetto «rebound»);
- d) compromissione del processo di guarigione;
- e) effetti sugli occhi: aumento del rischio di glaucoma, cataratta, esacerbazione di micosi e di herpes simplex;
- f) varia: depigmentazione, ipertricosi . . . ;

Le possibilità di sviluppo di tossicità dermica aumentano anche con la durata del trattamento e se il prodotto è applicato in occlusione oppure su zone particolari quali ad esempio la faccia (vedi punto 2.1 c)).

Gli ingredienti della base oppure una sostanza incorporata nel preparato possono anche provocare allergia da contatto che solo raramente è riconducibile al corticosteroide stesso. Per la soppressione delle difese immunitarie possono verificarsi mascheramento e/o peggioramento dell'infezione in caso di uso erroneo di preparati corticosteroidi in malattie cutanee di origine fungina, virale o batterica.

### 2.3.2. *Effetti sistemici*

Negli adulti si può osservare nei primi giorni del trattamento un abbassamento dei livelli di cortisolo plasmatico a seguito della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola surrenale (hypothalamo-pituitary-adrenal — HPA). Questi effetti sistemici sono rari e si verificano con maggiore frequenza nei bambini (ad esempio acuta insufficienza della ghiandola surrenale se si sospende il preparato, ipercortisolismo, arresto della crescita, ipertensione intracraniale) a causa dell'elevato rapporto superficie/peso e dell'occlusione involontaria dovuta a pannolini.

Questi effetti sistemici sono dovuti a un'elevata penetrazione di un composto forte (o di un suo (o più) metabolite attivo); ciò si verifica perché intervengono uno o più fattori che favoriscono la penetrazione (vedi punto 2.1). Il rischio di effetti sistemici aumenta con applicazioni su vaste zone, impiego di grandi quantità del preparato e amministrazione prolungata.

Gli effetti negativi locali e sistemici possono in genere essere evitati con prodotti ben concepiti e ben definiti nei quali l'intensità del preparato e la natura della forma farmaceutica sono opportunamente scelti in relazione al tipo di dermatosi, alla zona di applicazione, al periodo di trattamento e all'età del paziente nonché applicando i prodotti attenendosi a quanto specificato a seguito di prove cliniche.

## 3. RACCOMANDAZIONI PER PROVE CLINICHE

Considerate le caratteristiche elencate al paragrafo 2, è necessario che un nuovo prodotto di questa categoria sia esaminato in maniera da poterlo collocare (usato nella concentrazione e con la base specificata nell'applicazione) nella gamma dei prodotti corticosteroidi e si possano stabilire le condizioni di impiego.

### 3.1. **Studi farmacodinamici**

Il posto del nuovo prodotto nella gamma dei preparati a base di corticosteroide e le concentrazioni ottimali per l'impiego clinico possono essere previsti in larga misura in base ai risultati di una serie di prove farmacologiche (effetto antinfiammatorio, inibizione della mitosi, effettuate su animali o «in vitro».

La vasocostrizione indotta da corticosteroide nell'essere umano fornisce indicazioni preliminari approssimate ma utili per quanto riguarda l'attività topica antinfiammatoria. Le prove di vasocostrizione, riprese da McKenzie & Stoughton (Archives of Dermatology, 1962, 86, 608-610) dove il nuovo farmaco è stato usato incorporato nella sua base, dovrebbero pertanto essere correlate agli effetti di preparati corticosteroidi già collaudati (non soltanto quelli ad attività approssimativamente uguale bensì anche quelli di preparati più forti e deboli).

Si possono seguire altri metodi o altri sono in fase di sviluppo. Non è auspicabile specificare determinati metodi di ricerca da rendere obbligatori; gli enti regolatori saranno disposti a prendere in considerazione nuovi metodi sulla base di un'adeguata documentazione clinica. Il livello di attività stimato attraverso queste prove dovrà sempre essere confermato dall'indagine clinica (vedi punto 3.2.1).

### 3.2. Indagine clinica

#### 3.2.1. Efficacia

Il livello di attività quale stimato nelle prove di cui al punto 3.1 dovrà essere confermato clinicamente.

- a) Un prodotto dovrebbe essere studiato nell'ambito di indagini doppio-cieco effettuate a caso (randomized double-blind investigations); le indagini unidirezionali (single-blind) dovrebbero essere permesse soltanto se non è possibile effettuare prove doppio-cieco. I gruppi paralleli sono probabilmente nella maggior parte dei casi migliori ma sono stati espressi pareri discordi in merito alla loro superiorità rispetto a studi «intra subject half-side» (left-right comparisons — raffronti sinistra-destra). Nel caso di questi ultimi si devono però tener presenti le eventuali interazioni dei trattamenti dovuti al trasferimento sistemico da uno all'altro, soprattutto se il raffronto viene effettuato tra prodotti ad attività diversa applicati su vaste zone. In linea di massima, un prodotto va studiato in relazione alla sua base e anche in relazione a prodotti noti di attività diversa. Se il prodotto può essere considerato come una variante di un altro prodotto già esistente, sarà spesso possibile basarsi su un confronto con quest'ultimo prodotto usato come riferimento, perlomeno attraverso un'opportuna prova di vasocostrizione.

Per i nuovi corticosteroidi, la concentrazione ottimale per uso clinico deve essere confermata da indagini comparative di concentrazioni diverse. Si tratta di un elemento importante, data la possibilità che aumentino gli effetti negativi oltre un dato livello di concentrazione (vedi punto 2.1 a) senza un parallelo aumento dell'efficacia terapeutica. Nelle relazioni deve essere indicata chiaramente la frequenza di applicazione, soprattutto nel periodo iniziale del trattamento. Se le frequenze si discostano da quelle di norma raccomandate (ad esempio una o al massimo due volte al giorno) è opportuno che il richiedente ne spieghi il motivo. Le relazioni debbono anche indicare chiaramente i luoghi di applicazione, le zone sottoposte a trattamento e le quantità di prodotto usate settimanalmente.

Se la preparazione sarà usata sotto occlusione, l'influenza di essa sull'effetto del farmaco dovrebbe essere studiata nell'ambito di studi clinici.

- b) Sono validi soltanto i raffronti effettuati tra trattamenti prescritti per la stessa condizione. Un prodotto dovrebbe essere testato in condizioni diverse, ognuna delle quali richiede gradi diversi d'intensità del trattamento.

I tipi di dermatosi per i quali sono opportune prove cliniche sono elencati nella prima colonna della tabella III e sono suddivisi in due gruppi: il primo per il quale sono necessari preparati ad attività molto forte e forte (very strong and strong activity) e il secondo per il quale possono essere usati prodotti medi e leggeri (moderately strong and mild). La psoriasi e la dermatite atopica sono casi tipici da studiare. In base all'efficacia constatata su diverse forme cliniche di queste dermatosi, è possibile definire le indicazioni e classificare in modo definitivo il nuovo prodotto nella gamma dei preparati corticosteroidi (vedi categorie della tabella II). Nella misura in cui sia necessario un trattamento con prodotti della pelle elencate nella colonna destra della tabella III. Prove cliniche possono anche essere effettuate su condizioni di pelle elencate nella colonna a destra ma esse non consentono di estrapolare i risultati ad altre malattie della pelle. Si possono raccomandare indicazioni diverse da quelle elencate a patto che i risultati positivi siano stati ottenuti in studi clinici specifici effettuati secondo una metodologia appropriata.

Come principio generale non si può concludere che una sostanza attiva a un certo livello di dose sarà altrettanto adatta ad altri livelli per malattie più o meno gravi. È opinione comune però che in condizioni di prassi normali, la non riuscita del trattamento con un determinato prodotto può indurre ad usare un preparato più forte soltanto per alcuni giorni dopo i quali si ritornerà al prodotto più leggero per cure di mantenimento. Questa modalità d'impiego dovrebbe essere menzionata nei dati di accompagnamento.

- c) Studi a breve termine della durata di una o due settimane non rappresentano sempre l'unica ricerca importante per il raffronto clinico di due steroidi topici. In pratica questi prodotti sono a volte applicati per lunghi periodi e le differenze nell'efficacia clinica e nella sicurezza possono vedersi soltanto dopo trattamento prolungato per diverse settimane o mesi. Per questo motivo, in relazione alla novità del prodotto e alle indicazioni asserite, saranno a volte necessari studi sull'efficacia e sulla sicurezza in caso d'impiego a lungo termine (cioè per un periodo di tre mesi).

### 3.2.2. Sicurezza

Dato che l'importanza degli effetti negativi non va sempre di pari passo con l'attività clinica, l'eventualità della loro comparsa dovrebbe essere studiata durante le indagini cliniche.

L'affermazione secondo la quale un prodotto provoca effetti negativi meno frequenti o meno gravi di un farmaco già collaudato dello stesso livello di attività deve essere confermata attraverso studi controllati.

#### a) Effetti negativi locali

##### — Attività atrofica

Il grado di atrofia provocato dal farmaco deve essere determinato dopo applicazione del prodotto. Le modalità d'impiego, comprese le aree di applicazione devono essere specificate. I cambiamenti dovuti ad un assottigliamento dell'epidermide e ad un'alterazione del derma possono essere accertate mediante diversi metodi quali misurazione dello spessore della pelle (tecniche radiografiche, ultrasuonografia), istologia, misurazione di fibrilla collagene, «stereomicroscopy». Tali cambiamenti non possono essere individuati prima di aver effettuato un trattamento topico in condizioni normali di impiego per la durata di quattro settimane. In condizioni sperimentali comunque, se l'applicazione è eseguita con occlusione, il periodo di esposizione può essere più breve.

— In ogni studio deve essere determinata la tolleranza (essiccamento della pelle, irritazione, sensibilizzazione) per tutto il prodotto e per la base. Una volta concluse le prove, dovrebbero essere effettuati dei «patch test» con la formulazione farmaceutica e la base.

#### b) Azioni sistemiche

L'analisi diretta dell'effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-ghiandola surrenale (hypothalamo-pituitary-adrenal — HPA) è interessante e di facile esecuzione. A tale proposito, gli accertamenti del cortisolo plasmatico forniscono più informazioni degli studi sui metaboliti al cortisolo nell'urina. Quando si effettuano gli accertamenti cortisolo plasmatico, si deve tener conto del ritmo diurno proprio dei livelli di cortisolo plasmatico nonché dei fattori che determinano questi livelli, cioè stress, sesso, influenze stagionali, uso di anticoncezionali per via orale, ecc.

Dato che la guarigione dello strato corneo danneggiato che si verifica spesso entro otto giorni di trattamento produce una diminuzione nel passaggio sistemico, è necessario effettuare ripetuti accertamenti durante il periodo di esposizione. È anche prassi abituale determinare i livelli cortisolo plasmatico in condizioni di applicazione normali ed estreme; in quest'ultimo caso si ha una predisposizione ad un assorbimento massimo. È pertanto opportuno determinare i livelli di cortisolo plasmatico nelle condizioni seguenti:

- il quinto e il ventesimo giorno di trattamento senza occlusione e il quinto giorno con occlusione su pelle sana e ammalata;
- numerose volte su diversi pazienti trattati per lunghi periodi.

La rispondenza allo stimolo dell'asse HPA può essere anche utilmente valutata determinando il cortisolo plasmatico dopo stimolo (cioè ACTH-ormone surreno-corticotropo).

In linea di massima saranno necessari dati comparativi con uno o più prodotti di riferimento applicati in condizioni identiche per poter valutare pienamente la portata dell'assorbimento sistemico.

Dato che il passaggio nella circolazione dipende da diversi fattori (vedi punto 2.3.2), le condizioni precise (cioè punti e percentuale della superficie corporea trattata, peso del prodotto usato) e le modalità di impiego dovrebbero essere specificate per ogni soggetto sottoposto a trattamento. Nel caso di prodotti per i quali il produttore intende far valere il trattamento di condizioni croniche in un'area ad elevato assorbimento, dopo applicazione su quest'area dovrà essere effettuata un'indagine di assorbimento. Se si vuole raccomandare il prodotto in pediatria, si dovranno anche registrare gli effetti sistemici in questo gruppo di età tenendo però molto presenti gli aspetti etici di un'indagine di questo tipo.

TABELLA I

## Livelli di attività di corticosteroidi noti

(Elenco adattato da J. A. Miller e D. D. Munro, *Drugs*, 1980, 19, 119—134)

Corticosteroidi	molto forti	forti	moderatamente forti	leggeri
Beclometasone dipropionate	0,5 %	0,025 %	—	—
Betamethasone benzoate	—	0,025 %	—	—
Betamethasone dipropionate	—	0,05 %	—	—
Betamethasone valerate	—	0,1 %	—	—
Clobetasol propionate	0,05 %	—	—	—
Clobetasone butyrate	—	—	0,05 %	—
Desonide	—	0,05 %	—	—
Desoxymethasone	—	0,25 %	—	—
Dexamethasone	—	—	—	0,01 %
Diflorasone diacetate	—	0,05 %	—	—
Diflucortolone valerate	0,3 %	0,1 %	—	—
Fluclorolone acetone	—	0,025 %	—	—
Fludrocortide (flurandrenolone)	—	0,05 %	0,0125 a 0,025 %	—
Flumethasone pivalate	—	—	0,02 %	—
Fluocinolone acetone	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonide	—	0,05 %	—	—
Fluocortin butylester	—	—	0,75 %	—
Fluocortolone	—	0,5 %	0,2 %	—
Fluoprednidene acetate	—	0,1 %	—	—
Halcinonide	—	0,1 %	—	—
Hydrocortisone	—	—	—	0,1 a 1 %
Hydrocortisone butyrate	—	0,1 %	—	—
Methylprednisolone	—	—	—	0,25 %
Triamcinolone acetone	—	0,1 %	—	—

TABELLA II

## Indicazioni per corticosteroidi topici in relazione al loro livello di attività

## ATTIVITÀ MOLTO FORTE

- Placche localizzate resistenti:  
 — Psoriasi  
 — Lichenificazione  
 — Lupus eritematoso discoide  
 — Lichen ipertrofico  
 Cicatrici ipertrofiche

## ATTIVITÀ FORTE

- Psoriasi  
 Lichenificazioni  
 Lichen planus  
 Lichen sclerosus et atrophicus  
 Granuloma anulare  
 Lupus eritematoso discoide  
 Eruzione pustolosa palmare e plantare  
 Micosi fungoide

## ATTIVITÀ MODERATAMENTE FORTE

Dermatite atopica  
 Dermatite irritante e/o allergica da contatto  
 Dermatite nummulare  
 Pomfoliche («disidrosi»)

## ATTIVITÀ LEGGERA

Dermatite seborroica  
 Stasis dermatitis  
 Prurito ano-genitale.

TABELLA III

Condizioni della pelle per le quali si consiglia l'indagine clinica su corticosteroidi topici

Consigliabile	Non consigliabile
<b>CORTICOSTEROIDI MOLTO FORTI E FORTI</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Psoriasis</li> <li>— Lichen planus</li> <li>— Lichen sclerosus et atrophicus (genitale)</li> <li>— Eruzione pustolosa palmare e plantare</li> <li>— Lichenificazioni localizzate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Granuloma anulare</li> <li>— Lupus eritematoso discoide</li> <li>— Mycosis fungoides</li> </ul>
<b>CORTICOSTEROIDI MODERATAMENTE FORTI E LEGGERI</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Dermatite atopica</li> <li>— Dermatite seborroica</li> <li>— Dermatite nummulare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Dermatite irritante e/o allergica da contatto</li> <li>— Stasis dermatitis</li> <li>— Pomfoliche («disidrosi»)</li> <li>— Prurito ano-genitale</li> </ul>

## RETTIFICHE

**Rettifica alla comunicazione della Commissione ai sensi dell'articolo 9, paragrafo 9, del regolamento (CEE) n. 3420/83 del Consiglio del 14 novembre 1983**

*(Gazzetta ufficiale delle Comunità europee n. C 74 del 3 aprile 1986, pagina 4)*

(86/C 122/12)

Ai sensi dell'articolo 9, paragrafo 1, del regolamento (CEE) n. 3420/83 del Consiglio, del 14 novembre 1983, relativo ai regimi d'importazione dei prodotti originari dei paesi a commercio di stato non liberalizzati a livello comunitario <sup>(1)</sup> la Commissione ha deciso, con effetto a partire dal 16 maggio 1986, la seguente modifica alla sua decisione del 25 marzo 1986 relativa al regime d'importazione applicato in Francia nei confronti dell'Ungheria, della Polonia, della Romania e della Cecoslovacchia:

L'allegato alla decisione della Commissione del 25 marzo 1986 è modificato come segue, per quanto concerne la voce 90.28 della tariffa doganale comune:

anziché: 90.28.01 → 31  
          ex 38 <sup>(1)</sup>  
          41  
          ex 43 <sup>(1)</sup>  
          45 → 76  
          ex 84 <sup>(2)</sup>  
          86 → 99

leggi: 90.28.01 e 99.

---

<sup>(1)</sup> GU n. L 346 dell'8. 12. 1983, pag. 6.

CONSIGLIO DEI MINISTRI ACP—CEE

SECONDA CONVENZIONE ACP—CEE DI LOMÉ

(firmata il 31 ottobre 1979)

TESTI RELATIVI ALLA COOPERAZIONE AGRICOLA E RURALE

*Volume I* 1. 1. 1983-31. 12. 1983  
Atti del Consiglio dei ministri ACP—CEE  
Decisioni del Comitato degli ambasciatori ACP—CEE

60 pagine  
BX-42-84-153-II-C ISBN 92-824-0202-9  
Prezzi al pubblico nel Lussemburgo, IVA esclusa:  
100 FB 3 100 Lit

*Volume II* 1. 1. 1984-31. 12. 1984  
Bilancio del Centro tecnico per la cooperazione agricola e rurale (1984)

10 pagine  
BX-43-85-426-IT-C ISBN 92-824-0244-4  
Prezzi al pubblico nel Lussemburgo, IVA esclusa:  
100 FB 3 100 Lit

UFFICIO DELLE PUBBLICAZIONI UFFICIALI DELLE COMUNITÀ EUROPEE  
L-2985 Lussemburgo