

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Procedure di mutuo riconoscimento:
problematiche di qualità dei farmaci per uso umano
nei dossier di autorizzazione all'immissione
in commercio**

A cura di
Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei e Isabella Sestili

Dipartimento del Farmaco

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

06/15

Istituto Superiore di Sanità

Procedure di mutuo riconoscimento: problematiche di qualità dei farmaci per uso umano nei dossier di autorizzazione all'immissione in commercio.

A cura di Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei e Isabella Sestili
2006, v. 33 p. Rapporti ISTISAN 06/15

La qualità di un medicinale è requisito necessario per la sua sicurezza ed efficacia. Questo rapporto analizza l'attività valutativa svolta dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulla parte "Qualità" dei dossier registrativi di farmaci che vengono sottoposti all'Autorità competente (Agenzia Italiana del Farmaco) mediante procedure di mutuo riconoscimento europee. I pareri espressi dagli esperti del Dipartimento del Farmaco dell'ISS nel 2004-2005 sono stati analizzati e raggruppati al fine di evidenziare quali sono, percentualmente, le principali problematiche di qualità che emergono dalla valutazione dei dossier registrativi e se c'è, in generale, accordo con la valutazione fatta dall'Assessor del Paese di riferimento. Questo rapporto riassume, inoltre, la vigente legislazione europea concernente le modalità dell'iter registrativo di un farmaco, fa una raccolta delle linee guida sulla qualità dei prodotti medicinali e analizza le principali problematiche di qualità del farmaco (principio attivo e prodotto finito) che possono influire sulla sua sicurezza d'uso ed efficacia.

Parole chiave: Qualità, Farmaco, Dossier registrativo, Procedura di mutuo riconoscimento

Istituto Superiore di Sanità

Mutual recognition procedures: quality problems in dossiers for marketing authorization of pharmaceutical products for human use.

Edited by Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei and Isabella Sestili
2006, v. 33 p. Rapporti ISTISAN 06/15 (in Italian)

Quality of a medicinal product is an essential requirement for its safety and efficacy. This first report analyses the evaluation activity of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) on the Quality part of the dossier submitted to the competent Italian Authority (Agenzia Italiana del Farmaco) for marketing authorization by European mutual recognition procedure. The evaluation performed by the ISS experts in the years 2004-2005 on the dossiers was collected and grouped to evidence the quality problems more frequently occurring in the dossier. Moreover, a comparison with the Assessor evaluation of the Reference Member State was carried out. The report summarizes the European current legislation on the marketing authorization procedures and lists the Quality guidelines of pharmaceutical products. Moreover, a review on the main pharmaceuticals quality problems (active substance and medicinal products) affecting the safety and efficacy was reported.

Key words: Quality, Pharmaceutical products, Dossier for marketing authorization, Mutual recognition procedure

Si ringrazia Annarita Meneguz per i suggerimenti e la presentazione del presente documento.

Per informazioni su questo documento scrivere a: gaudiano@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2006

INDICE

Acronimi	iii
Presentazione	
<i>Annarita Meneguz</i>	v
1. Procedure europee di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco	
<i>Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei, Isabella Sestili, Giovanna Palazzino, Paola Bertocchi</i>	1
1.1. Procedura di mutuo riconoscimento.....	2
1.2. Organizzazione del dossier per la richiesta di AIC	3
2. Linee guida per la valutazione della qualità di un farmaco	
<i>Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei</i>	5
3. Problematiche di qualità del farmaco correlate all'efficacia e sicurezza	
<i>Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei, Isabella Sestili, Paola Bertocchi</i>	9
3.1. Sostanza attiva.....	9
3.1.1. Certificato di suitability alla Monografia della Farmacopea Europea.....	9
3.1.2. Procedura dell'Active Substance Master File	10
3.1.3. Descrizione dettagliata della produzione della sostanza attiva	10
3.2. Impurezze di sintesi e di degradazione.....	10
3.3. Studi di stabilità.....	11
3.4. Solventi residui.....	12
3.5. Polimorfismo e granulometria.....	12
3.6. Equivalenza farmaceutica e problematiche connesse alla biodisponibilità e bioequivalenza	13
3.7. Farmaci contenenti materie di origine animale: minimizzazione del rischio TSE	15
3.8. Confezionamento primario plastico e i problemi ad esso connessi	17
3.9. Considerazioni generali.....	17
4. Lavoro valutativo sulla parte "qualità" dei dossier	
<i>Maria Cristina Gaudiano, Paola Rodorigo, Monica Bartolomei, Isabella Sestili, Paola Bertocchi, Livia Manna, Gianluca Gostoli, Anna Borioni, Bruno Gallinella, Rosella Ferretti, Roberto Cirilli, Francesca Romana Gallo, Giovanna Palazzino</i>	18
5. Conclusioni e sviluppo futuro del lavoro valutativo	
<i>Maria Cristina Gaudiano, Paola Rodorigo, Monica Bartolomei, Isabella Sestili, Paola Bertocchi, Livia Manna, Gianluca Gostoli, Anna Borioni, Bruno Gallinella, Rosella Ferretti, Roberto Cirilli, Francesca Romana Gallo, Giovanna Palazzino</i>	22
Bibliografia	23
Appendice. Schede utilizzate per l'analisi statistica	27
Scheda I. Analitica MRP	29
Scheda II. Analitica MRP (2006).....	32

ACRONIMI

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AP	Applicant Part
ASMF	Active Substance Master File
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy
CEP	Certificate of European Pharmacopoeia (Certificato di conformità alla Monografia della Farmacopea Europea)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CMD (h)	Co-ordination group on Mutual recognition and Decentralized procedure (human)
CMS	Concerned Member State
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CTD	Common Technical Document
EDMF	European Drug Master File
EDQM	European Directorate of Quality of Medicines
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal products
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Conference on Harmonization
MRP	Mutual Recognition Procedure
PDE	Permitted Daily Exposure
PVAR	Preliminary Variation Assessment Report
QWP	Quality Working Party
RMS	Reference Member State
RP	Restricted Part
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy

PRESENTAZIONE

L'immissione di un farmaco sul mercato è un processo integrato in cui le tre componenti, qualità, sicurezza ed efficacia svolgono un ruolo complementare e indispensabile l'uno all'altra.

La qualità di un farmaco è determinata da molteplici fattori quali: disegno, sviluppo, controllo, validazione del processo di produzione, rispetto delle norme di buona fabbricazione e dalle specifiche applicate durante lo sviluppo e la produzione. Problemi connessi alla qualità possono essere fonte di potenziali rischi per la salute umana, un esempio è rappresentato dalla impossibilità di mantenere un'adeguata e uniforme performance clinica del medicinale per tutto il periodo fino alla scadenza, in conseguenza ad una insufficiente qualità in relazione all'uso proposto.

L'analisi dei dossier di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci per uso umano, rappresenta quindi un capitolo fondamentale della valutazione complessiva, che deve assicurare attendibilità e, soprattutto, sistematicità volte a garantire il rispetto di controlli sicuri sull'identità del farmaco, l'integrità chimica, la stabilità fisica, la sua attività biologica e ad escludere pericolose conseguenze imputabili ad incongrue manipolazioni, confezionamento o conservazione del farmaco stesso.

La legislazione farmaceutica e i requisiti tecnici di riferimento si trovano in una fase evolutiva estremamente dinamica in seguito agli aggiornamenti della legislazione europea sui farmaci, operativa dal maggio 2004 e precisamente il Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, la Direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e la Direttiva 2004/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e infine l'implementazione delle Direttiva del Parlamento europeo 2001/20/EC, recepita con il DL.vo 211/2003, riguardante le nuove procedure per la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa. In relazione a questo, anche la modalità di presentazione del dossier di registrazione ha subito una sostanziale modifica ed è attualmente fornito nella totalità delle procedure, in un formato estremamente innovativo, denominato CTD (*Common Technical Document*), volto ad armonizzare le differenti filosofie regolatorie e i diversi approcci alla revisione dei dati. Il processo di valutazione, la cui complessità è andata aumentando in modo direttamente proporzionale alla mole di dati necessari alla registrazione dei farmaci, richiede quindi un continuo aggiornamento sull'evoluzione dei processi operativi e delle norme che regolano la qualità dei medicinali, e un adattamento delle basi culturali, dei processi operativi e della qualificazione professionale di coloro che hanno la responsabilità delle valutazioni della qualità dei prodotti medicinali.

In questo ambito riveste un ruolo sostanziale la collaborazione degli esperti del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, per cui la valutazione della qualità dei medicinali per uso umano rappresenta uno degli obiettivi programmatici, e l'Autorità Sanitaria competente, rappresentata in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Annarita Meneguz
Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità, Roma

1. PROCEDURE EUROPEE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI UN FARMACO

Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei, Isabella Sestili, Giovanna Palazzino, Paola Bertocchi
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Le leggi che regolano l'immissione in commercio di prodotti farmaceutici all'interno della Comunità Europea hanno il duplice obiettivo di salvaguardare la salute pubblica e di consentire il libero movimento dei prodotti medicinali nel mercato comune. Il *Notice to applicants* (1) rappresenta una visione armonizzata degli Stati membri, dell'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Agency for the Evaluation of Medicinal products*, EMEA) e della Commissione Europea sulle procedure e sulla documentazione necessaria per richiedere una Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) o per presentare una variazione di un farmaco in Europa.

Allo scopo di rimuovere gli ostacoli che si frappongono alla libera circolazione dei prodotti farmaceutici nei diversi Paesi dell'Unione Europea, garantendo al contempo un elevato livello di tutela della salute pubblica, sono state sviluppate tre procedure distinte per il rilascio dell'AIC di un medicinale:

– *Procedura centralizzata*

Prevede un'unica autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutti i 25 Stati membri della Comunità. Tale autorizzazione viene rilasciata sotto forma di decisione della Commissione, sulla base di una valutazione scientifica da parte dei comitati creati in seno all'EMA. La procedura è obbligatoria per alcuni medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, mentre è facoltativa per altre categorie di medicinali, in particolare quelli contenenti un'indicazione completamente nuova e che costituiscono un'importante innovazione, i nuovi medicinali derivati dal sangue umano o dal plasma umano o quelli che contengono una nuova sostanza attiva la cui utilizzazione in una specialità medicinale non era autorizzata da nessuno Stato membro al 1 gennaio 1995. Questa Procedura prevede un tempo totale di 210 giorni e conferisce gli stessi diritti e obblighi in ognuno degli Stati membri.

– *Procedura di mutuo riconoscimento (Mutual Recognition Procedure, MRP)*

È basata sul riconoscimento "mutuo" da parte degli Stati membri in cui la Ditta ha richiesto l'AIC (Stati membri interessati o *Concerned Member State*, CMS) di un'autorizzazione nazionale già ottenuta in uno Stato membro, che diventa il referente del farmaco (*Reference Member State*, RMS). Uno Stato membro interessato può sollevare obiezioni qualora ritenga che vi siano fondati motivi per supporre che l'autorizzazione di un determinato medicinale possa costituire un rischio per la salute pubblica. In tal caso, tutti gli Stati membri interessati dalla domanda di autorizzazione si adopereranno per raggiungere un accordo in merito alla questione. In caso di persistente disaccordo, la questione sarà deferita all'EMA che seguirà una procedura di arbitrato. Il risultato di tale arbitrato sarà una decisione della Commissione indirizzata agli Stati membri interessati. La procedura prevede un tempo totale di 90 giorni e la Ditta è libera di decidere in quali Paesi vuole richiedere l'autorizzazione.

– *Procedura decentrata*

Si utilizza nel caso che il farmaco non abbia già ottenuto una AIC nazionale da parte di uno Stato membro. La Ditta sottoporrà la richiesta di AIC a tutti gli Stati membri in cui intende commercializzare il prodotto scegliendo uno di questi Stati come *Reference Member State*. La procedura è divisa in due *step* di *assessment*, nel primo *step* il RMS stila il rapporto di valutazione preliminare (*Preliminary Assessment Report*) entro il *Day* 70 e lo invia a tutti gli Stati membri interessati che hanno 30 giorni di tempo per commentare. Al *Day* 105 si decide se dare l'autorizzazione oppure se fermare l'orologio per dare tempo alla Ditta di rispondere, tale *clock stop* non può superare i 3 mesi. Una volta ripartito l'orologio al *Day* 120 si conclude la procedura, altrimenti, se non si è raggiunto l'accordo, si entra nel secondo *step* dell'*assessment*. Il secondo *step* si conclude al *Day* 150 o, al più tardi, al *Day* 210; se ci sono ancora pareri discordanti, si opera come nella MRP e, quindi, tutti gli Stati membri interessati dalla domanda di autorizzazione si adopereranno per raggiungere un accordo in merito alla questione. In caso di persistente disaccordo, la questione sarà deferita all'EMA che seguirà una procedura di arbitrato. Il risultato di tale arbitrato sarà una decisione della Commissione indirizzata agli Stati membri interessati.

1.1. Procedura di mutuo riconoscimento

La MRP è la procedura più usata fino ad oggi nel caso di farmaci non biotecnologici. Lo Stato che ha già autorizzato la commercializzazione di un farmaco nel proprio Paese è considerato il RMS ed è responsabile della valutazione critica del dossier. Il valutatore (*Assessor*) del RMS deve stilare un rapporto sul farmaco per giustificare l'autorizzazione in commercio negli altri Stati. L'*Assessment Report* viene poi inviato, insieme col dossier, agli altri Stati membri interessati dalla richiesta di AIC della Ditta. Dopo l'inizio della MRP, ogni Stato interessato riceve la documentazione della Ditta e l'*Assessment Report* del Paese di riferimento. Dopo 50 giorni dall'inizio della procedura (*Day* 50) gli esperti valutatori nominati per ciascuna parte del dossier (Qualità, Pre-Clinica e Clinica) devono esprimere un primo parere inviando i loro commenti. I commenti devono essere suddivisi chiaramente in *point for consideration*, che riguardano obiezioni minori, e *potential serious risk to public health*, che riguardano obiezioni maggiori che comportano un serio rischio potenziale per la salute se non risolte adeguatamente dalla Ditta.

Al *Day* 60, la Ditta risponde alle obiezioni sollevate da tutti gli esperti valutatori degli Stati interessati. Nel caso di obiezioni che comportano seri rischi potenziali per la salute, gli Stati membri interessati sono spesso invitati ad inviare i loro ulteriori commenti al *Day* 75 (in questo caso è organizzata una *break-out session* tra il *Day* 73 e il *Day* 80). Gli Stati devono inviare i loro commenti finali entro il *Day* 85 e notificare al RMS e alla Ditta la loro posizione finale al *Day* 90 dall'inizio della Procedura. Se i pareri finali non sono negativi la procedura si conclude entro il *Day* 90. Alla fine di questa MRP ogni Stato membro interessato rilascerà la corrispondente AIC. Il tempo totale previsto per questa procedura è di 120 giorni.

In caso di disaccordo in una MRP da parte di uno o più Stati interessati su un prodotto già autorizzato in un Paese o nella valutazione finale in una Procedura Decentrata, dovuto a potenziali seri rischi per la salute pubblica, i punti di disaccordo nella valutazione dei singoli Stati interessati vengono discussi da un gruppo di coordinamento (*Co-ordination group on Mutual recognition and Decentralised procedure (human)*, CMD(h)). Al *Day* 90 viene notificata, da parte degli Stati interessati che non approvano l'*Assessment Report* o il *Summary of Product Characteristics* o l'etichettatura del farmaco o altri aspetti del prodotto medicinale che

coinvolgono seri rischi potenziali per la salute, al RMS, agli altri CMS e al gruppo di coordinamento CMD(h) la posizione di disaccordo e ne viene esposta dettagliatamente la motivazione. La Ditta può ritirare la richiesta dallo Stato ma, in ogni caso, la problematica concernente il serio rischio potenziale per la salute viene discussa dal CMD(h) mediante una procedura che normalmente richiede 60 giorni con due sessioni del CMD(h). Se l'accordo è raggiunto la Procedura si conclude; in caso contrario, il RMS deve informare immediatamente l'EMA e trasferire la decisione al *Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP)* mediante una procedura di arbitrato.

Le AIC approvate nella Comunità Europea hanno una durata iniziale di cinque anni, dopo i quali l'autorizzazione può essere rinnovata sulla base di una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio.

Le AIC per i prodotti medicinali sono dinamiche, cioè il dossier deve essere regolarmente aggiornato al fine di assicurare che siano rispettati i nuovi requisiti regolatori e che ci sia un aggiornamento tecnico che segua il progresso scientifico. Esiste l'obbligo di aggiornare la parte chimico-farmaceutica (Qualità) del dossier e di fornire i dati di farmacovigilanza per tutti i farmaci, anche per i farmaci generici.

Nel caso di cambiamenti di tipo amministrativo o di variazioni minori, la Ditta deve notificare questi cambiamenti (variazioni di tipo I) (1). Nel caso, invece, di variazioni maggiori, la Ditta deve presentare una richiesta di variazione di tipo II, che deve essere valutata mediante una Procedura di approvazione (1).

Nel caso di variazione di tipo II di prodotti approvati mediante MRP, il RMS deve inviare il proprio rapporto (*Preliminary Variation Assessment Report*) entro il *Day 40* e ogni Paese interessato deve esprimersi entro il *Day 55*. Al *Day 60* si conclude la procedura relativa alle variazioni. Solo per le procedure relative alle variazioni, nel caso di richiesta alla Ditta da parte di uno o più Stati di ulteriore documentazione di supporto, la Ditta può richiedere tempo supplementare per fornire l'ulteriore documentazione e, in questo caso, la Procedura si blocca temporaneamente (*clock stop*). Al contrario, non è possibile per il Paese di riferimento o per uno degli Stati interessati, richiedere il blocco del tempo durante la valutazione di un dossier.

1.2. Organizzazione del dossier per la richiesta di AIC

Il *Notice to applicants* è la guida adottata sulla base dell'Art. 6 No 726/2004 e Annesso della Direttiva 2001/83/EC. La Commissione Europea pubblica questa guida nel *The rules governing medicinal products in the European Union Volume 2 Notice to applicants. Medicinal products for human use*. Il volume 2 è suddiviso in: volume 2A - *Procedures for marketing authorization*; volume 2B - *Presentation and content of the dossier*; Volume 2C - *Regulatory guidelines*.

Dal 1° luglio 2003 le richieste di AIC europee devono presentare i dossier organizzati secondo le regole del CTD (2). Il CTD è suddiviso nel Modulo 2, che contiene una introduzione e i riassunti della parte di qualità, degli studi non-clinici e clinici, nel Modulo 3 (*Quality*), nel Modulo 4 (*Nonclinical Study Report*) e nel Modulo 5 (*Clinical Study Report*). Il Modulo 1, che contiene i dati amministrativi, non fa propriamente parte del CTD.

La valutazione della parte chimico-farmaceutica del CTD concerne la valutazione della sezione 3 del Modulo 2 (2.3 - *Quality Overall Summary*) e del Modulo 3 (*Quality*). Il *Quality Overall Summary* è ulteriormente suddiviso in sezioni: *Drug Substance* (2.3.S), *Drug Product* (2.3.P), *Appendices* (2.3.A) e *Regional Information* (2.3.R) (2). Analogamente, il Modulo 3 è suddiviso in due sezioni principali: 3.2.S *Drug Substance* e 3.2.P *Drug Product*, suddivise, a loro volta, in numerose sottosezioni. Inoltre, possono essere presenti la sezione 3.2.A *Appendices*, in

cui sono inserite le informazioni sulla strumentazione, la valutazione della sicurezza dal punto di vista degli agenti avventizi e i nuovi eccipienti, la sezione 3.2.R *Regional Informations* su tutte le informazioni addizionali specifiche per ogni Paese (*Certificates of Suitability* e *TSE Certificates*) e la sezione 3.3 *Literature References* (2).

2. LINEE GUIDA PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI UN FARMACO

Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nella valutazione della documentazione di una richiesta di nuova AIC o di una richiesta di variazione è necessario che l'esperto valutatore della parte di Qualità del prodotto conosca le linee guida esistenti relative sia ai prodotti medicinali che alle materie prime farmacologicamente attive. In ambito europeo esistono tre gruppi di linee guida sulla qualità dei medicinali, il primo gruppo sono le linee guida EudraLex, raccolte nel *The rules governing medicinal products in the European Union - Volume 3A (Medicinal products for human use: Guidelines – Quality and biotechnology)* (3); il secondo sono le linee guida dell'*International Conference on Harmonization (ICH)* (4) adottate poi dal *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)*, sostituito poi dal *CHMP (human use)* dell'EMA; il terzo gruppo sono le linee guida del *Quality Working Party (QWP)* del CPMP (5). I requisiti relativi alla minimizzazione del rischio di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (TSE), per materiali di origine bovina, sono valutati all'interno della parte 3.2 R del dossier e hanno come riferimento una specifica linea guida EudraLex (6).

In questo rapporto, le linee guida sulla qualità del farmaco per uso umano sono state raccolte e suddivise per i diversi argomenti (Tabella 1). Per ogni tematica si è poi fatta una ulteriore suddivisione in linee guida EudraLex, ICH recepite dal CPMP e QWP/EMA. Questa raccolta permette sia agli esperti valutatori del dossier parte Qualità che alle Ditte di tener presente tutte le linee guida vigenti in Europa per le diverse problematiche. Si fa, tuttavia, notare che la lista delle linee guida è continuamente aggiornata grazie al lavoro del CHMP e del QWP, pertanto solamente consultando i siti internet corrispondenti è possibile il continuo aggiornamento delle conoscenze in materia (3-5).

Tabella 1. Raccolta di linee guida adottate* sulla Qualità dei farmaci suddivise in Eudralex, ICH e Quality Working Party e in base alle diverse tematiche (sono state escluse dall'elenco tutte le linee guida riguardanti la Qualità dei prodotti biotecnologici, ad eccezione della linea guida sulla Minimizzazione del Rischio TSE)

EUDRALEX	CPMP/ICH	CPMP/QWP
Chimica della sostanza attiva/DMF		
3AQ5A <i>Chemistry of Active Substances</i>	CPMP/ICH/1935/00 (Q7A) <i>Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients</i>	CPMP/QWP/227/02 Rev 1 <i>Guideline on the European Drug Master File Procedure</i>
3AQ6A <i>Requirements in Relation to Active Substances</i>		CPMP/QWP/130/96 Rev.1 <i>Guideline on the Chemistry of New Active Substance</i>
3AQ7A <i>European Drug Master File Procedure for Active Substances</i>		

segue

* Aggiornamento al 22-03-2006.

continua

EUDRALEX	CPMP/ICH	CPMP/QWP
Impurezze sostanza attiva		
3AQ8A <i>Impurities in New Active Substances</i>	CPMP/ICH/142/95 (Q3A) <i>Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities in New Drug Substances)</i> CPMP/ICH/2737/99 (Q3A (R)) <i>Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities in New Drug Substances</i> CPMP/ICH/283/95 (Q3C) <i>Impurities: Guideline for residual solvents</i> CPMP/ICH/1940/00 (Q3C (M)) <i>Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents-Permissible Daily Exposure (PDE) for Tetrahydrofuran and N.Methylpyrrolidone</i>	CPMP/QWP/450/03 <i>Annexes to CPMP/ICH/283/95: I Specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. II Residues of Solvents used in the Manufacture of Finished products</i> CPMP/QWP/1529/04 <i>Guideline on Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances</i>
Specifiche (sostanza attiva e prodotto finito)		
3AQ11A <i>Specifications and Control Tests on the Finished Product</i>	CPMP/ICH/367/96 (Q6A) <i>Note for Guidance Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances</i>	CHMP/QWP/297/97 Rev.1 corr <i>Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier</i>
Stabilità (sostanza attiva e prodotto finito)		
3AQ15A <i>Stability Testing of New Active Substances and Medicinal Products</i> 3AQ16A <i>Stability Testing on Active Ingredients and Finished Products</i> 3AQ17A <i>Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms</i> 3AQ18A <i>Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products</i>	CPMP/ICH/2736/99 (Q1A) <i>Note for Guidance on Stability Testing of New drug Substances and Products</i> CPMP/ICH/279/95 (Q1B) <i>Note for Guidance on Photostability testing of New Active Substances and Medicinal Products</i> CPMP/ICH/280/95 (Q1C) <i>Note for Guidance on Stability testing: Requirements for New Dosage Forms</i> CPMP/ICH/4104/00 (Q1D) <i>Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for stability Testing of Drug Substances and drug Products</i> CPMP/ICH/420/02 (Q1E) <i>Note for Guidance on Evaluation of Stability Data</i> CPMP/ICH/421/02 (Q1F) <i>Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones II and IV</i>	CPMP/QWP/609/96 Rev. 1 <i>Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions: A: in the product information of medicinal products. B: for Active Substances</i> CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 <i>Guideline on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products</i> CPMP/QWP/072/96 <i>Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form</i> CPMP/QWP/2934/99 <i>Note for Guidance for In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products</i> CPMP/QWP/576/96 Rev. 1 <i>Guideline on Stability Testing for Applications for Variations to a Marketing Authorisation</i> CPMP/QWP/159/96 corr. <i>Note for Guidance on Maximum Shelf-Life for Sterile Products for Human Use after First Opening or Following Reconstitution</i>

segue

continua

EUDRALEX	CPMP/ICH	CPMP/QWP
Sviluppo farmaceutico e processo di produzione del prodotto finito		
<p>3AQ1A <i>Development Pharmaceuticals and Process Validation</i></p> <p>3AQ2A <i>Manufacture of Finished Dosage Form</i></p> <p>3AQ3A <i>Limitation to the Use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal Products</i></p> <p>3AQ4A <i>The Use of Ionizing Radiation in the Manufacture of Medicinal Products</i></p>	<p>CPMP/ICH/1935/00 (Q7A) <i>Good manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients</i></p> <p>EMA/CHMP/167068/2004-ICH (Q8) <i>Pharmaceutical Development</i></p>	<p>CPMP/QWP/848/96 <i>Note for Guidance on Process Validation</i></p> <p>CPMP/QWP/2054/03 <i>Annex II to Note for Guidance on Process Validation Non-Standard Processes</i></p> <p>CPMP/QWP/159/01 <i>Note for Guidance on Limitations to the Use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal products</i></p> <p>CPMP/QWP/158/01 Revision <i>Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use</i></p> <p>CPMP/QWP/155/96 <i>Note for Guidance on Development Pharmaceuticals</i></p> <p>CPMP/QWP/054/98 corr. <i>Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals</i></p> <p>CPMP/QWP/486/95 <i>Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form</i></p> <p>CPMP/QWP/3015/99 <i>Note for Guidance on Parametric Release</i></p>
Impurezze prodotto finito		
<p>3AQ12A <i>Impurities in New Medicinal Products</i></p>	<p>CPMP/ICH/282/95 (Q3B) <i>Note for Guidance on Impurities in New Medicinal Products</i></p> <p>CPMP/ICH/2738/99 (Q3B (R)) <i>Note for Guidance on Impurities in new drug Products</i></p>	
Eccipienti		
<p>3AQ9A <i>Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product</i></p>		<p>CPMP/CVMP/QWP/115/95 <i>Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products</i></p>
Impaccamento primario/device di dispensazione		
<p>3AQ10A <i>Plastic Primary Packaging Materials</i></p>		<p>CPMP/QWP/4359/03 <i>Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials</i></p> <p>CPMP/QWP/158/96 <i>Note for Guidance on Dry Powder Inhalers</i></p> <p>CPMP/QWP/2845/00 <i>Note for Guidance on Requirements for Pharmaceutical Documentation for Pressurised Metered Dose Inhalation Products</i></p>

segue

continua

EUDRALEX	CPMP/ICH	CPMP/QWP
Validazione dei metodi analitici		
3AQ13A <i>Validation of Analytical Procedures: Methodology</i>	CPMP/ICH/381/95 (Q2A) <i>Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology</i>	
3AQ14A <i>Validation of Analytical Procedures: Definition and Terminology</i>	CPMP/ICH/281/95 (Q2B) <i>Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology</i>	
Rilascio modificato/bioequivalenza		
3AQ19A <i>Quality of Prolonged Release Oral Solid Dosage Forms</i>		CPMP/EWP/QWP/1401/98 <i>Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> CPMP/QWP/604/96 <i>Note For Guidance on Quality of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms; B: Transdermal Dosage Forms; Section I (Quality)</i>
Altro (prodotti erboristici, radiofarmaci, requisiti TSE, ecc.)		
3AB10A <i>Minimizing the Risk of Transmitting Agents Causing Spongiform Encephalopathy via Medicinal Products</i>		CPMP/QWP/3309/01 <i>Note for Guidance on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical industry ...</i>
3AQ20A <i>Radiopharmaceuticals</i>		CPMP/QWP/1719/00 Adopted <i>Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation</i>
3AQ21A <i>Radiopharmaceutical Based on Monoclonal Antibodies</i>		CPMP/QWP/2819/00 <i>Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products</i>
3AQ22A <i>Quality of Herbal Remedies</i>		

3. PROBLEMATICHE DI QUALITÀ DEL FARMACO CORRELATE ALL'EFFICACIA E SICUREZZA

Maria Cristina Gaudiano, Monica Bartolomei, Isabella Sestili, Paola Bertocchi
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La qualità del farmaco è strettamente correlata all'efficacia e sicurezza dello stesso. Un farmaco prodotto nel rispetto delle *Good Manufacturing Practices* (GMP) (7) dà, infatti, garanzie di qualità che si ripercuotono anche sulla sua efficacia e sicurezza; al contrario, un farmaco non caratterizzato adeguatamente, con specifiche di dosaggio del principio attivo e delle impurezze troppo ampie, può presentare potenziali rischi per la salute.

Verranno ora analizzate alcune delle problematiche che spesso si presentano nella valutazione della parte di qualità di un dossier e che possono influire sull'efficacia e sicurezza del farmaco.

3.1. Sostanza attiva

Le sostanze attive presenti in un prodotto medicinale possono essere classificate in:

- sostanze attive descritte nella Farmacopea Europea o nella Farmacopea di uno Stato membro;
- sostanze attive già note, ma non descritte nella Farmacopea Europea o nella Farmacopea di uno Stato membro;
- sostanze attive utilizzate per la prima volta in un prodotto medicinale.

Le informazioni riguardanti la sostanza attiva che devono essere presentate nel dossier di registrazione di un medicinale dipendono dalla sua classificazione e possono essere presentate in tre modi diversi: *Certificate of suitability*, *Active Substance Master File* (ASMF) o informazioni complete. Per le sostanze attive presenti nella Farmacopea Europea o nella Farmacopea di uno Stato membro possono essere utilizzati tutti e tre i modi, mentre per le altre sostanze attive, sia nuove che già utilizzate, è necessario presentare la documentazione completa come ASMF o all'interno del dossier di registrazione.

3.1.1. Certificato di *suitability* alla Monografia della Farmacopea Europea

Il Certificato di *suitability* alla Monografia della Farmacopea Europea (*Certificate of European Pharmacopoeia*, CEP) è emesso dallo *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM) in cui si attesta che la sostanza attiva prodotta in un particolare sito può essere adeguatamente controllata mediante la Monografia della Farmacopea Europea e in cui sono descritti gli eventuali altri test necessari (solventi residui, impurezze diverse da quelle di Farmacopea, ecc.). Per ottenere tale certificato il produttore deve presentare all'EDQM la documentazione completa riguardante la sintesi e il controllo della sostanza attiva. Tale certificato rimane valido 5 anni.

Nel dossier deve essere inserita una copia del CEP in corso di validità e una dichiarazione in cui si assicura che nessun cambiamento alla produzione è stato fatto dopo il rilascio del

Certificato. Devono, quindi, essere presentati i certificati di analisi che includono anche le analisi aggiuntive richieste dal CEP (8) .

3.1.2. Procedura dell'Active Substance Master File

La procedura dell'ASMF, conosciuta comunemente come *European Drug Master File* (EDMF), prevede che venga presentato all'autorità competente/EMA da parte del produttore della sostanza attiva un documento che contiene tutti i dettagli della caratterizzazione, del processo di produzione e dei controlli di qualità della sostanza attiva. Tutte le informazioni scientifiche devono essere divise in due parti, la *Applicant Part* (AP) e la *Restricted Part* (RP). La AP contiene le informazioni che il produttore della sostanza attiva considera non confidenziali, mentre la RP contiene tutte le informazioni confidenziali.

L'EDMF presentato può essere utilizzato da diversi *Applicant* (Ditte richiedenti l'AIC) e per diversi prodotti medicinali e, a tal fine, il titolare dell'EDMF deve dare l'autorizzazione all'autorità competente per far riferimento al proprio EDMF nella valutazione del dossier di uno specifico prodotto medicinale, il titolare dell'EDMF dovrà, in pratica, presentare una lettera di accesso per ciascun prodotto e per ciascun *Applicant*.

Gli EDMF presentati dovranno seguire il *Notice to applicants* e dovranno essere organizzati secondo il CTD. Il contenuto della AP è stabilito dalle linee guida (9) e deve, comunque, permettere al titolare del prodotto medicinale di valutare l'adeguatezza delle specifiche della sostanza attiva utilizzata nella produzione del suo specifico prodotto medicinale. La RP contiene invece le restanti informazioni come, ad esempio, la descrizione dettagliata di ogni singolo *step* di produzione (condizioni di reazione, temperatura, convalida dei singoli *step*). L'autorità competente può imporre al produttore della sostanza attiva di aggiungere delle informazioni nella parte aperta (AP).

Il principale obiettivo della procedura ASMF è quello di permettere all'autorità competente di avere a disposizione le informazioni confidenziali necessarie per dare un parere sulla sostanza attiva, proteggendo allo stesso tempo il *know-how* del produttore della sostanza attiva e permettendo al titolare del prodotto medicinale di assumersi la piena responsabilità della qualità del medicinale (9).

3.1.3. Descrizione dettagliata della produzione della sostanza attiva

Il dossier può contenere tutti i dettagli riguardanti la produzione e il controllo della sostanza attiva, come descritto nelle linee guida (10, 11).

3.2. Impurezze di sintesi e di degradazione

Uno dei principali problemi che può influire sulla tossicità di un farmaco è quello delle impurezze di sintesi del principio attivo e di degradazione di questo nella materia prima o nel prodotto finito. Le prime dipendono essenzialmente dal processo di sintesi, dai co-prodotti di sintesi e dalla purezza dei materiali di partenza e, se non si formano anche attraverso processi degradativi, vengono dosate e/o caratterizzate solamente nella materia prima farmacologicamente attiva. Le seconde dipendono dalla stabilità della materia prima o del prodotto finito e possono prodursi in maggiore o minore quantità a seconda delle condizioni di temperatura e umidità relativa a cui questi vengono conservati. Anche la luce può essere un agente fisico che influisce sulla stabilità della materia prima o del prodotto finito e specifici

studi di fotostabilità devono essere condotti per accertare l'influenza della radiazione luminosa. Specifiche linee guida trattano il tema delle impurezze di sintesi e di degradazione stabilendo i limiti di queste sulla base della dose giornaliera del farmaco e i casi in cui è necessario identificare e qualificare le impurezze da un punto di vista tossicologico mediante specifici studi (12-15).

Chiaramente, questo aspetto è determinante per la sicurezza d'uso del farmaco, poiché una quantità eccessiva di impurezze può aumentare la tossicità acuta o cronica del farmaco a seconda del suo processo di assorbimento e del suo metabolismo.

3.3. Studi di stabilità

Gli studi di stabilità sono un aspetto critico nella valutazione della qualità di un farmaco. Le linee guida prevedono che questi siano effettuati sia sulla materia prima farmacologicamente attiva che sul prodotto finito. Durante gli studi di stabilità devono essere valutati tutti quei parametri che caratterizzano il prodotto sia dal punto di vista dell'efficacia che della sicurezza, come ad esempio il dosaggio del principio attivo e delle impurezze, la sterilità, se del caso, il pH, per le soluzioni, il peso molecolare nel caso di prodotti contenenti polimeri, il contenuto d'acqua, ecc. Opportuni limiti delle specifiche devono essere previsti e giustificati sulla base delle correnti linee guida. Le linee guida ICH ed EudraLex (16, 17) prevedono che gli studi di stabilità, sia sulla materia prima farmacologicamente attiva che sul prodotto finito, vengano effettuati su tre lotti, come descritti in (17), in condizioni a lungo termine ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$) per un minimo di 12 mesi e dovrebbero essere continuati fino a coprire tutto il periodo di validità proposto. Gli studi in condizioni accelerate ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$) devono essere effettuati per un minimo di sei mesi. Quando si osservano cambiamenti significativi negli studi in condizioni accelerate, devono essere effettuati studi aggiuntivi in condizioni intermedie ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$). Questi ultimi possono essere inclusi dalla Ditta tra gli studi di stabilità anche senza ulteriori giustificazioni.

Nel caso di materie farmacologicamente attive o di prodotti finiti che devono essere conservati in frigorifero, gli studi di stabilità a lungo termine saranno effettuati a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ per un minimo di 12 mesi e quelli in condizioni accelerate a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$. Per materie farmacologicamente attive o prodotti finiti che devono essere conservati in congelatore, gli studi di stabilità a lungo termine saranno effettuati a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ per un minimo di 12 mesi, ma deve essere condotto almeno un test su un lotto a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ o a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ per un appropriato periodo di tempo, onde valutare l'effetto di brevi escursioni termiche.

Tutti gli studi di stabilità devono essere effettuati negli stessi contenitori impiegati per la conservazione e distribuzione della materia prima e nello stesso confezionamento del prodotto finito. Le condizioni di conservazione ad alta umidità relativa sono applicabili alle forme di dosaggio solido, mentre, per soluzioni e sospensioni contenute in contenitori non permeabili, non è necessario eseguire studi ad elevata umidità relativa. Al contrario, per soluzioni in contenitori semi-permeabili, gli studi di stabilità devono essere eseguiti a bassa umidità relativa, per quantificare l'eventuale evaporazione d'acqua o di altro solvente dalla soluzione del farmaco e, quindi, la possibile variazione di concentrazione del principio attivo. In questo caso gli studi a lungo termine vengono effettuati a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 40\% \text{RH} \pm 5\%$, per un minimo di 12 mesi e gli studi in condizioni accelerate a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \text{non più di } 25\% \text{RH}$, per un minimo di 6 mesi. Dai risultati degli studi di stabilità viene fissato il periodo di validità. In alcuni casi le Ditte richiedono l'immissione in commercio prima di aver terminato gli studi di stabilità a lungo termine, fissando un periodo di validità provvisorio e impegnandosi a presentare i dati di stabilità completi non appena disponibili, per suffragare il periodo di validità proposto.

3.4. Solventi residui

I solventi residui nei prodotti farmaceutici sono sostanze organiche volatili impiegate nella produzione del principio attivo, degli eccipienti o del prodotto finito. Questi solventi spesso non sono completamente eliminati durante il processo produttivo. I solventi impiegati nella produzione del principio attivo, degli eccipienti e del prodotto finito che non vengono totalmente eliminati durante il processo devono essere valutati. Naturalmente, i limiti delle quantità che possono essere presenti in un farmaco dipendono dalla tossicità del solvente considerato. I solventi residui principali sono stati suddivisi in tre classi, a seconda della pericolosità: i solventi di Classe 1 sono quelli che devono essere evitati nella produzione del farmaco poiché cancerogeni o fortemente sospetti cancerogeni o pericolosi per l'ambiente; i solventi di Classe 2 devono essere limitati poiché sospetti per avere altri tipi di tossicità reversibile; i solventi di Classe 3 hanno un basso potenziale tossico per l'uomo, quindi, per questi ultimi non vi è un limite di esposizione basato sulla tossicità e, per questo motivo, la *Permitted Daily Exposure* (PDE) è maggiore di 50 mg/giorno. La linea guida ICH recepita dal CPMP, CPMP/ICH/283/95 (18), riporta i limiti in ppm e la PDE in mg/giorno per i solventi di Classe 1 e 2. Tra i solventi di Classe 1 possiamo annoverare il benzene e il tetracloruro di carbonio, con un limite di concentrazione di 2 ppm e 4 ppm, rispettivamente; mentre, tra i solventi di Classe 2, troviamo il metanolo (limite di 3000 ppm), l'acetonitrile (limite di 410 ppm) e il cloroformio (limite di 60 ppm). È compito del valutatore della parte di qualità del dossier verificare che gli eventuali solventi residui presenti nel farmaco rispettino le dosi massime consentite; nel caso contrario la Ditta dovrebbe modificare il processo produttivo o introdurre processi di purificazione tali da abbassare la quantità di solvente residuo contenuta nel farmaco. La determinazione del contenuto di solventi residui è generalmente effettuata tramite gas-cromatografia con metodi analitici che devono essere convalidati. Nel caso di una richiesta di variazione del processo di produzione del principio attivo o del prodotto finito, il valutatore dovrà verificare, sulla base della documentazione fornita dalla Ditta, che la modifica non influisca negativamente sulla quantità di solventi residui nel prodotto e che, in ogni caso, questi rimangano al di sotto dei limiti di legge consentiti. Competenze di sintesi organica spesso consentono al valutatore di individuare i passaggi critici della sintesi che potrebbero portare alla produzione o alla rimanenza di un solvente residuo quando la Ditta non descrive con sufficienti dettagli i passaggi critici.

Anche in questo caso è evidente come il rispetto dei limiti di solventi residui nel farmaco si ripercuota sulla minore tossicità dello stesso.

3.5. Polimorfismo e granulometria

Le problematiche correlate alle proprietà di stato solido del principio attivo influenzano le caratteristiche biofarmaceutiche e tecnologiche del prodotto finito. Le più comuni modificazioni strutturali di una fase solida sono rappresentate da forme polimorfe cristalline, forme amorfe e aggregati molecolari con il solvente (forme idrate e solvate). Polimorfi, idrati, solvati e amorfi hanno caratteristiche chimico-fisiche diverse che possono influenzare importanti proprietà, quali la stabilità, la solubilità, la velocità di dissoluzione e, quindi, la biodisponibilità del prodotto finito.

Lo studio delle proprietà di stato solido è uno dei requisiti fondamentali nella caratterizzazione di un nuovo principio attivo. Le autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e la definizione delle specifiche di una nuova sostanza farmaceutica, mai

immessa sul mercato, una completa caratterizzazione chimico-fisica e l'adozione di procedure analitiche per la determinazione delle possibili varianti di stato solido (10) e, ove necessario, per l'identificazione delle diverse forme nel prodotto finito (*decision tree* # 4 della Q6A) (11).

Tale studio, che rientra nella fase di sviluppo farmaceutico, deve garantire che durante la produzione del principio attivo e in tutte le fasi di lavorazione che portano al prodotto finito non ci siano variazioni strutturali del principio attivo (19, 20). È pertanto necessario che nello studio sia attentamente valutato il campo di esistenza delle eventuali forme e la loro stabilità in condizioni sperimentali differenti (effetto diversi solventi, variazione umidità, pressione e temperatura) e a stress meccanici (macinazione, granulazione) e termici (riscaldamento, essiccazione). Le forme idrate sono spesso meno solubili delle corrispondenti forme anidre; risulta quindi evidente l'importanza di controllare, durante tutte le fasi della produzione, che il contatto diretto o indiretto con una fase acquosa (per esempio durante la granulazione ad umido) o con il vapore acqueo non provochi una idratazione indesiderata del principio attivo. La presenza di forme amorfe deve essere attentamente valutata, considerandone accuratamente il campo di esistenza. Le forme amorfe sono in genere molto più solubili rispetto alle forme cristalline, tuttavia queste non sono sempre preferibili a causa della loro elevata instabilità.

La letteratura scientifica documenta casi eclatanti di differenze nella solubilità di diversi polimorfi, tanto da rendere una forma polimorfa decisamente più solubile e le altre forme molto più tossiche (per esempio la carbamazepina e il cloramfenicolo palmitato). Più frequentemente vengono riportate differenze nelle caratteristiche anche macroscopiche delle polveri che rendono una forma preferibile da un punto di vista non solo biofarmaceutico, ma anche tecnologico (caratteristiche di igroscopicità, scorrevolezza, compattabilità, compressibilità, ecc).

Altro aspetto importante da considerare, che assume particolare rilevanza nelle forme farmaceutiche solide o nelle sospensioni, è la granulometria del principio attivo, perché può influenzare la solubilità e, quindi, l'assorbimento del principio attivo. Una diminuzione della dimensione delle particelle produce quasi sempre un aumento della solubilità. Tuttavia, sono riportati in letteratura alcuni casi in cui la diminuzione porta ad una diminuzione della solubilità a causa di fenomeni di agglomerazione delle particelle. È evidente che la scelta della granulometria ottimale del principio attivo e la definizione delle specifiche devono essere valutate attentamente e, caso per caso, sulla base delle caratteristiche non solo del principio attivo, ma anche della forma farmaceutica del prodotto finito (*decision tree* # 3 della Q6A) (11).

Queste problematiche rivestono particolare rilevanza per principi attivi poco solubili utilizzati in forme farmaceutiche solide, come compresse, capsule e nelle sospensioni.

3.6. Equivalenza farmaceutica e problematiche connesse alla biodisponibilità e bioequivalenza

Ogni richiesta di variazione della formulazione per sostituzione di un eccipiente con un altro o richiesta di variazione del processo produttivo deve essere valutata anche nell'ottica del possibile insorgere di problemi di biodisponibilità e di bioequivalenza.

Due prodotti medicinali sono farmaceuticamente equivalenti se contengono la stessa quantità di principio attivo nelle stesse forme di dosaggio, ovvero se hanno la stessa composizione qualitativa. L'equivalenza farmaceutica non implica necessariamente la bioequivalenza, poiché differenze negli eccipienti e/o nel processo di produzione possono comportare una dissoluzione e un assorbimento più o meno veloci. Il concetto di bioequivalenza è fondamentale, poiché assicura che due medicinali siano equivalenti per efficacia terapeutica, potenza d'azione, tempo di comparsa e durata dell'effetto, nonché effetti collaterali e loro incidenza.

La biodisponibilità è l'entità e la velocità dell'assorbimento del principio attivo dalla forma farmaceutica e la sua disponibilità nel sito d'azione. Per sostanze che hanno un effetto terapeutico sistemico, la biodisponibilità è intesa come l'entità e velocità con cui il principio attivo viene rilasciato dalla forma farmaceutica alla circolazione sistemica. Due medicinali sono bioequivalenti se sono farmaceuticamente equivalenti, se hanno le stesse indicazioni terapeutiche e se la loro biodisponibilità dopo somministrazione nello stesso dosaggio molare di principio attivo è sovrapponibile. In questo caso i due medicinali sono "essenzialmente simili". Nel caso in cui il farmaco di riferimento sia l'originatore per il quale è stato rilasciato il brevetto, il prodotto essenzialmente simile e con le stesse indicazioni terapeutiche, è designato come medicinale "generico-equivalente"(www.agenziafarmaco.it). Il farmaco generico può essere commercializzato solo una volta scaduto il brevetto sul principio attivo relativo.

La Direttiva Europea 2001/83/EC definisce il medicinale generico come un medicinale che presenta:

- stessa composizione qualitativa e quantitativa nella sostanza attiva del prodotto di riferimento;
- uguale forma farmaceutica del prodotto di riferimento;
- bioequivalenza dimostrata mediante appropriati studi di biodisponibilità.

Differenti sali, esteri, eteri, isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva possono essere considerati come la stessa sostanza attiva purché siano presentate nel dossier informazioni aggiuntive riguardo alla loro sicurezza ed efficacia ed esse non differiscano in modo significativo da quelle proprie della sostanza attiva. Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato (compresse, capsule, soluzioni orali e sospensioni) possono essere considerate la stessa forma farmaceutica. Per stessa forma farmaceutica si intende la stessa forma di somministrazione come definita dalla Farmacopea Europea.

In generale, un medicinale generico non può essere immesso sul mercato prima di dieci anni dall'AIC del prodotto di riferimento.

Se è richiesta da parte di una Ditta l'AIC per un nuovo prodotto farmaceuticamente equivalente, gli studi di bioequivalenza devono essere effettuati quando vi è un rischio di bioinequivalenza o di mancata efficacia o diminuita sicurezza clinica. Gli studi *in vivo* sono sempre richiesti nel caso di prodotti a rilascio modificato e formulazioni transdermiche, come indicato da specifiche linee guida; sono inoltre richiesti per prodotti orali a rilascio immediato con azione sistemica quando il prodotto è indicato per patologie gravi che necessitano di una risposta assicurata, quando vi è uno stretto margine terapeutico, quando l'assorbimento è <70%, se la farmacocinetica non è lineare e l'eliminazione pre-sistemica >70%, se le sue proprietà chimico-fisiche non sono favorevoli (bassa solubilità, modificazioni metastabili, instabilità), se ci sono evidenti problemi di biodisponibilità e non ci sono dati rilevanti che dimostrino che gli studi *in vivo* non siano necessari. Se nessuno dei criteri sopra descritti è applicabile, sono sufficienti gli studi di dissoluzione *in vitro*.

Gli studi di bioequivalenza non sono generalmente richiesti per i seguenti casi:

- Il prodotto differisce solo nel dosaggio del principio attivo e sono verificate le seguenti condizioni: farmacocinetica lineare; identica composizione qualitativa; il rapporto tra sostanza attiva ed eccipienti è lo stesso; entrambe i prodotti sono dello stesso produttore e prodotti nella stessa officina; sono stati effettuati studi di biodisponibilità o bioequivalenza con il prodotto originale; la velocità di dissoluzione *in vitro* misurata nelle stesse condizioni è la stessa.
- Il prodotto è stato solo leggermente riformulato o il metodo di produzione è stato solo leggermente modificato da parte del produttore originale in modo che si possa chiaramente dedurre che le modifiche siano irrilevanti ai fini della biodisponibilità.

- Il prodotto è una soluzione per uso parenterale contenente la stessa sostanza attiva e gli stessi eccipienti nelle stesse quantità del prodotto approvato.
- Il prodotto è una soluzione per uso orale contenente la stessa sostanza attiva nella stessa concentrazione del prodotto approvato e contenente eccipienti che non influiscono significativamente sul passaggio gastrico e sull'assorbimento.

È stata dimostrata una correlazione accettabile tra la velocità di dissoluzione *in vivo* e *in vitro* e la velocità di dissoluzione *in vitro*, misurata nelle stesse condizioni, del nuovo prodotto è equivalente al prodotto già approvato.

Se un principio attivo è molto solubile e il corrispondente prodotto finito è disciolto rapidamente nell'intervallo di pH fisiologico atteso dopo somministrazione, sono sufficienti studi del profilo di dissoluzione comprovanti la similarità in condizioni discriminanti e cioè almeno a tre intervalli di tempo ottenuti con almeno tre diversi mezzi di dissoluzione (intervallo di pH consigliato 1-6.8). La similarità tra profili di rilascio può essere valutata attraverso vari metodi, ad es. mediante regressione lineare della percentuale disciolta in un tempo specificato, per confronto statistico dei parametri della funzione di Weibull o calcolando un fattore di similarità. Il fattore di similarità più comunemente utilizzato è definito come:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

In questa equazione f_2 è il fattore di similarità, n è il numero di punti relativi al tempo, $R(t)$ è la percentuale media di principio attivo disciolto del prodotto di riferimento, e $T(t)$ è la percentuale media di principio attivo disciolto del farmaco da confrontare. Un valore di f_2 compreso fra 50 e 100 suggerisce che i profili di dissoluzione siano simili. Nei casi in cui entro 15 minuti si sia disciolto più dell'85% del farmaco, i profili possono essere considerati simili senza necessità di ulteriore valutazione matematica.

Casi in cui gli studi di biodisponibilità non sono rilevanti:

- Il prodotto è una semplice soluzione da somministrare per via endovenosa o un gas per inalazione.
- Prodotti per uso locale che non agiscono attraverso l'assorbimento sistemico; tuttavia questi non escludono la necessità di studi di tossicità (21).

La valutazione del dossier di registrazione di un farmaco generico deve prendere in considerazione tutti questi casi per accertare se effettivamente gli studi di bioequivalenza non siano necessari, se piccole variazioni nella formulazione o nel processo produttivo non siano significative ai fini della biodisponibilità e se i dati presentati siano sufficienti per asserire che un prodotto è farmaceuticamente equivalente ad un altro prodotto già in commercio.

3.7. Farmaci contenenti materie di origine animale: minimizzazione del rischio TSE

L'encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è stata per la prima volta riconosciuta nel Regno Unito nel 1986. Le encefalopatie spongiformi naturali

comprendono una serie di malattie tra cui la BSE nei bovini e il morbo di Creutzfeldt-Jacob nell'uomo. Pur non essendoci evidenze che le encefalopatie spongiformi animali si possano trasmettere all'uomo, tuttavia la possibilità che questa trasmissione avvenga non può essere esclusa, pertanto, occorre prendere una serie di misure precauzionali quando materiali di origine animale vengono impiegati nella produzione di un farmaco.

Al fine di minimizzare il rischio di trasmissione all'uomo dell'agente che causa le encefalopatie spongiformi trasmissibili, le Ditte produttrici di farmaci si devono attenere ad una serie di normative e linee guida europee (6, 22, 23). In particolare, per il mercato europeo, si fa riferimento alla linea guida EudraLex 3AB10A (6).

Studi su cavie hanno dimostrato che l'inoculazione cerebrale dell'agente patogeno della BSE è una via di infezione molto efficiente, seguita dalla somministrazione intravenosa, intraperitoneale e subcutanea. La via di somministrazione orale è la meno efficiente al fine della trasmissione della malattia. Questo dato è importante al fine della valutazione del rischio potenziale di trasmissione all'uomo dell'agente patogeno della BSE attraverso un farmaco contenente materie prime di origine bovina. I fattori che devono essere valutati sono i seguenti:

- 1) il tessuto animale da cui ha origine il materiale impiegato nella fabbricazione del farmaco e il processo di recupero di questo;
- 2) l'origine geografica degli animali e la loro età;
- 3) l'uso del prodotto medicinale, la dose e la via di somministrazione;
- 4) il processo di produzione e il controllo di qualità del processo.

Nella valutazione del rischio bisognerà, quindi, verificare che il materiale di origine bovina non provenga da Paesi a rischio, Paesi cioè dove sono stati registrati numerosi casi di BSE; che il materiale non venga prelevato da tessuti a rischio, quali il cervello, la spina dorsale ecc.; che il processo di recupero del materiale sia tale da evitare una *cross-contamination* e che siano stati impiegati animali giovani (< 6 anni) poiché in questi non sono mai stati scoperti casi di BSE. Il materiale impiegato per uso farmaceutico deve, inoltre, essere trattato in modo da inattivare gli eventuali agenti patogeni della BSE (trattamento in autoclave a 134-138°C, per 18 minuti; trattamento con idrossido di sodio, 1 N, per 1 ora a 20°C; trattamento con ipoclorito di sodio, 2% in cloro disponibile, per 1 ora a 20°C, ecc.). Il produttore della materia prima di origine bovina impiegata nella produzione del farmaco deve avere un sistema di controllo di qualità.

Uno dei principali materiali di origine bovina impiegati dalle Ditte farmaceutiche è la gelatina. È compito del valutatore del dossier verificare che la Ditta che chiede una AIC abbia dimostrato che i materiali impiegati nella produzione del farmaco siano tali da garantire al massimo la sicurezza del farmaco mettendo in atto tutte le precauzioni per minimizzare il rischio di trasmissione della TSE. La Ditta deve, quindi, presentare un "Certificato TSE" rilasciato dall'EDQM, nel quale l'EDQM dichiara di aver valutato positivamente il produttore dal punto di vista del rischio TSE, oppure dimostrare di aver rispettato tutti i requisiti richiesti per la minimizzazione del rischio, come riportato nella linea guida.

Questo requisito di qualità influisce sulla sicurezza d'uso del farmaco e il mancato rispetto dei requisiti di minimizzazione del rischio TSE può portare ad una valutazione negativa della richiesta di AIC per gravi rischi potenziali di salute pubblica.

3.8. Confezionamento primario plastico e i problemi ad esso connessi

Nel caso in cui il farmaco sia dotato di un confezionamento primario, quello cioè a diretto contatto con il farmaco, di materiale plastico, la Ditta deve eseguire una serie di studi per dimostrare l'assenza di interazioni tra il farmaco e il materiale plastico e l'assenza di migrazione di sostanze dal materiale di confezionamento al farmaco. È necessario avere una descrizione dettagliata di tutti i componenti del materiale plastico, compresi gli eventuali plasticizzanti e antiossidanti presenti e i componenti monomerici del polimero di cui è costituita la plastica. Se del caso, la Ditta deve anche fornire studi di tossicità sui componenti che possono migrare all'interno del farmaco.

Le linee guida EMEA CPMP/QWP/4359/03 ed EudraLex 3AQ10A (24, 25) indicano tutti gli studi che devono essere condotti sia su prodotti solidi che liquidi o semisolidi a seconda che il materiale del confezionamento primario sia o no descritto in Farmacopea Europea. Nel caso di prodotti liquidi o semiliquidi, in cui il rischio di migrazione di sostanza dal contenitore plastico è maggiore e lo stesso non è un materiale descritto in Farmacopea, la Ditta dovrà presentare informazioni sull'adeguatezza del materiale, sulle specifiche del materiale stesso, gli studi di estrazione e di interazione e le informazioni tossicologiche. Questo aspetto della qualità del farmaco spesso non è tenuto in debito conto da parte delle Ditte produttrici e, quindi, dovrebbe essere migliorato, soprattutto alla luce della linea guida recentemente (dicembre 2005) entrata in vigore (CPMP/QWP/4359/03), più stringente rispetto alla 3AQ10A per quanto riguarda il tipo di studi che la Ditta deve presentare. Anche in questo caso la valutazione sulla qualità del farmaco è strettamente correlata alla sicurezza d'uso dello stesso e la valutazione dei dati di qualità dovrebbe essere fatta in collaborazione con il valutatore della parte tossicologica. È, infatti, necessario valutare se gli eventuali rilasci di sostanze dal contenitore plastico rientrano nei limiti accettabili sulla base delle informazioni tossicologiche.

3.9. Considerazioni generali

Gli esempi riportati mostrano come sono numerosi gli aspetti che devono essere presi in considerazione dalle Ditte produttrici e valutati dall'esperto valutatore della parte di Qualità del dossier. Qualunque parametro non definito nel processo di produzione, qualunque caratterizzazione del prodotto mancante si può prestare ad una arbitrarietà della produzione che può influire negativamente sulla qualità del farmaco e, quindi, sulla sua sicurezza ed efficacia. Analogamente, la caratterizzazione analitica del prodotto deve essere fatta mediante metodi convalidati, affinché si abbia la certezza sulla qualità del dato analitico. A tal fine, ogni metodo analitico deve essere specifico e caratterizzato da una linearità nella risposta strumentale, un limite di rivelabilità e/o quantificazione, una accuratezza e precisione, affinché si possa stimare l'incertezza con cui il dato analitico viene espresso. Il lavoro dell'esperto valutatore richiede, quindi, competenze nel campo della sintesi organica, dell'analitica, delle tecnologie farmaceutiche, delle metodiche chimico-fisiche per la caratterizzazione della materia prima allo stato solido e della vigente legislazione in campo farmaceutico (conoscenza approfondita delle linee guida e della Farmacopea Europea) per poter argomentare mediante i documenti di riferimento le obiezioni sollevate.

4. LAVORO VALUTATIVO SULLA PARTE “QUALITÀ” DEI DOSSIER

Maria Cristina Gaudiano, Paola Rodorigo, Monica Bartolomei, Isabella Sestili, Paola Bertocchi, Livia Manna, Gianluca Gostoli, Anna Borioni, Bruno Gallinella, Rosella Ferretti, Roberto Cirilli, Francesca Romana Gallo, Giovanna Palazzino
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è, da alcuni anni, coinvolto nell'attività valutativa dei dossier di farmaci che seguono l'iter autorizzativo della MRP. In particolare, la valutazione può riguardare la parte clinica, la parte pre-clinica o quella chimico-farmaceutica (qualità) del dossier. Negli ultimi due anni questa attività è aumentata considerevolmente, a causa dell'entrata in vigore delle nuove regole per la registrazione dei farmaci in Europa. Questo rapporto riguarda gli ultimi due anni (2004-2005) di attività valutativa dell'ISS della parte di qualità dei dossier di farmaci per i quali è stata richiesta una AIC mediante procedura di mutuo riconoscimento. Il *team* di esperti valutatori della parte chimico-farmaceutica è costituito da ricercatori dell'ISS coinvolti anche in attività di controllo sulla qualità dei farmaci e di ricerca. Se queste molteplici attività impediscono di svolgere l'attività valutativa per il 100% del tempo, tuttavia la poliedricità degli esperti valutatori permette un approccio multidisciplinare del lavoro valutativo svolto dagli stessi.

Nonostante le richieste di AIC per MRP siano state già valutate spesso favorevolmente dall'*Assessor* dello Stato di riferimento, non sono infrequenti i casi di obiezioni importanti sollevate dagli esperti valutatori dell'ISS sulla qualità dei farmaci.

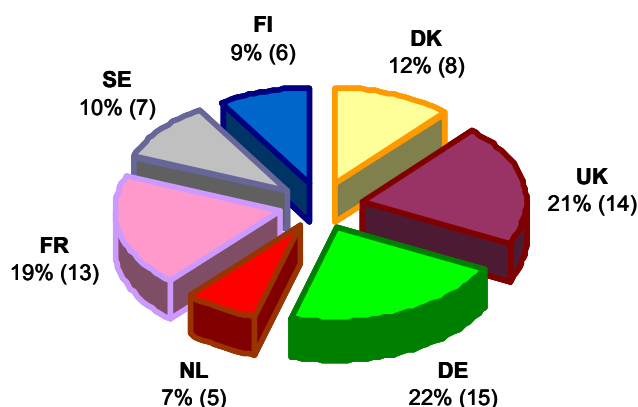
L'analisi delle più frequenti problematiche di qualità riscontrate durante la valutazione dei dossier può essere utile per le Ditte al fine di migliorare la qualità dei prodotti stessi. A questo scopo è stata eseguita una indagine statistica sul lavoro effettuato, al fine di evidenziare le problematiche più ricorrenti sia sulla qualità della materia prima della sostanza attiva che sul prodotto finito. Ogni esperto valutatore ha riempito una scheda in cui venivano elencate le principali problematiche riscontrate sulla base della suddivisione che segue la struttura del CTD.

In Figura 1 sono riportate le MRP (nuove AIC e variazioni) relative alla parte di qualità valutate dall'ISS tra il gennaio 2004 e ottobre 2005 con la relativa suddivisione per Paese di riferimento, che è stato referente della Procedura e che ha stilato l'*Assessment Report*.

Come si può osservare, i Paesi che più frequentemente hanno il ruolo di RMS per le richieste di nuove AIC sono la Germania, l'Inghilterra e la Francia, e per le richieste di variazioni la Germania, l'Inghilterra e la Danimarca. Questo dato evidenzia il ruolo *leader* assunto da alcuni Paesi all'interno dell'EMEA e delle procedure valutative in genere.

In Tabella 2 sono riportati, percentualmente, la tipologia di obiezioni sollevate dagli esperti valutatori dell'ISS, suddivise in obiezioni minori e maggiori, e gli esiti delle MRP per le nuove AIC valutate. Le obiezioni minori riguardano problematiche di qualità che non comportano un potenziale rischio per la salute del cittadino, mentre le obiezioni maggiori sono quelle concernenti problematiche rilevanti e che potrebbero comportare un potenziale rischio per la salute, come, ad esempio, la quantità di impurezze e di solventi residui nel prodotto medicinale.

A. Nuove AIC (totale 68)



B. Variazioni (totale 70)

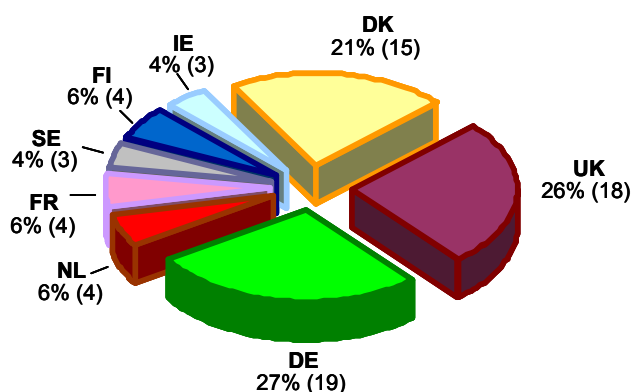


Figura 1. Distribuzione per Stato europeo di riferimento delle MPR: (A) nuove AIC; (B) variazioni di prodotti farmaceutici, valutate per la parte "Qualità" dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS tra gennaio 2004 e ottobre 2005

Tabella 2. Pareri su Nuove AIC di prodotti farmaceutici mediante MPR valutate per la parte di Qualità dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS

Parere Day 50		Parere finale (Day 85/90)	
TIPO DI OBIEZIONI		ESITO	
Obiezioni minori 61,5%	Obiezioni maggiori 38,5%	Favorevole 82,9%	Non favorevole 17,1%
Accordo con l'Assessor sì = 59,0%; no = 41,0%		Accordo finale con l'Assessor sì = 88,6%; no = 11,4%	

I dati riportati evidenziano come la maggior parte delle obiezioni (82,9% dei casi) si risolve, alla fine della procedura, con esito favorevole. Solo nel 17,1% dei casi l'esito finale sulla procedura complessiva, che comprende la valutazione di Qualità, Pre-Clinica e Clinica, è stato di un parere non favorevole. L'accordo con l'Assessor del Paese di riferimento è spesso

mancante, soprattutto nella prima fase della valutazione (41,0% dei casi) ma, a volte, anche sull'esito finale della procedura (11,4% dei casi). Queste considerazioni dovrebbero far riflettere sul problema che, in una percentuale non trascurabile di casi, gli esiti valutativi e le obiezioni sollevate non concordano con il Paese di riferimento.

Le diverse modalità di giudizio tra un Paese e l'altro sono un reale problema per un efficace mutuo riconoscimento dei prodotti farmaceutici. Spesso è stata osservata uniformità di giudizio, perlomeno sulle obiezioni principali, tra alcuni dei Paesi coinvolti nella stessa MPR, ma difficilmente l'uniformità di giudizio si raggiunge con tutti i Paesi coinvolti e con l'RMS.

Nel caso delle variazioni valutate, il numero di obiezioni è stato molto limitato e si sono concluse tutte con esito favorevole o favorevole con *commitment*, ovvero si è richiesto alla Ditta di effettuare ulteriori studi o di modificare alcuni parametri.

La Tabella 3 riporta, in percentuale, le tipologie di obiezioni sollevate dagli esperti valutatori dell'ISS, suddivise in base alle sezioni del CTD.

Tabella 3. Principali problematiche di qualità, suddivise sulla base delle sezioni del CTD, riscontrate nella valutazione dei dossier di prodotti farmaceutici nelle MPR

SEZIONE CTD	%	Totale %
Materia prima della sostanza attiva		
3.2.S.2 Processo di produzione e Produttore (es. processo non descritto adeguatamente, produttore non in GMP, processo non validato, ecc.)	8,1	
3.2.S.3/4/5 Caratterizzazione e controllo. Standard di riferimento (es. limiti delle specifiche troppo ampi, impurezze e solventi residui non analizzati, polimorfismo, mancata validazione delle procedure analitiche per la materia prima, ecc.)	17,9	32,5
3.2.S.6 Contenitore e suo sistema di chiusura	/	
3.2.S.7 Stabilità (es. prove di stabilità non effettuate, non terminate, ecc.)	6,5	
Prodotto finito		
3.2.P.2 Sviluppo farmaceutico e controllo dei passaggi critici (es. sviluppo farmaceutico non descritto e non giustificato adeguatamente, ecc.)	/	
3.2.P.3 Processo di produzione, Produttori (es. processo non descritto adeguatamente, produttore non in GMP, processo non validato)	6,5	
3.2.P.4 Controllo degli eccipienti (es. specifiche non definite o troppo ampie, processi analitici non validati, eccipienti a rischio TSE, eccipienti non descritti in Farmacopea, ecc.)	7,3	
3.2.P.5 Controllo del prodotto finito, specifiche, procedure analitiche (es. specifiche troppo ampie, metodi non validati, analisi di <i>batches</i> non presentata, impurezze non caratterizzate, ecc.)	24,4	56,1
3.2.P.6 Standard di riferimento e materiali	/	
3.2.P.7 Contenitore e sistema di chiusura (es. mancano gli studi di compatibilità, di estrazione, non sono dichiarati gli additivi plastici, ecc.)	7,3	
3.2.P.8 Stabilità (es. prove di stabilità non effettuate secondo linee guida, non terminate, ecc.)	10,6	
"Regional informations"		
3.2.R Certificati (Certificati di <i>Suitability</i> dell'EDQM o Certificati TSE fuori del periodo di validità, mancanza del Certificato TSE o di adeguate garanzie sul rischio TSE, ecc.)		1,6
ALTRE OBIEZIONI		
Dossier poco chiaro, non secondo CTD, incompatibilità chimica tra farmaci, ecc.		9,8

Questa analisi evidenzia che un maggior numero di obiezioni sono state sul prodotto finito (56,1% dei casi) e, in particolare, su problematiche concernenti il controllo del prodotto finito, le specifiche e le procedure analitiche (24,4% dei casi) e sulla stabilità (10,6% dei casi). Per quanto concerne la materia prima farmacologicamente attiva, la percentuale totale di obiezioni nei casi studiati è stata del 32,5% e, in particolare, queste hanno riguardato la caratterizzazione e controllo della materia prima (17,9% dei casi). In generale, quindi, si evidenzia, sia per il prodotto finito che per la materia prima farmacologicamente attiva, che il controllo analitico, la validazione dei metodi analitici e i limiti delle specifiche sono punti critici in cui le Ditte dovrebbero migliorare il dossier di registrazione. Un altro punto critico sono le prove di stabilità eseguite sulla materia prima e sul prodotto finito (in totale 17,1% delle obiezioni sollevate), che spesso vengono effettuate non secondo le linee guida o non sono state completate. Questa è la tipica problematica che generalmente si risolve in un *commitment*, ovvero si richiede alla Ditta di continuare gli studi di stabilità non terminati e di inviare i dati appena disponibili. Infine, non trascurabili sono state le obiezioni sull'organizzazione e la poca chiarezza del dossier (9,8%). L'introduzione del CTD ha, sicuramente, imposto alle Ditte di preparare i dossier in modo più organico e più chiaro; tuttavia, soprattutto nel periodo di transizione (2004), molti dossier non erano stati preparati secondo CTD e presentavano molte lacune (parti mancanti, dati ripetuti in diversi punti del dossier, non chiarezza nelle sigle utilizzate, errori nelle tabelle).

L'analisi statistica presentata in questo rapporto evidenzia i punti critici riscontrati nei dossier per nuove AIC e variazioni e fornisce utili indicazioni, per le Ditte che si accingono a preparare i dossier registrativi, sugli aspetti su cui più frequentemente vengono sollevate obiezioni.

La valutazione dei dossier parte Qualità è stata effettuata tenendo sempre presenti la Farmacopea Europea, le normative e le linee guida sul farmaco vigenti nell'Unione Europea nonché le indicazioni del *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (26).

5. CONCLUSIONI E SVILUPPO FUTURO DEL LAVORO VALUTATIVO

Maria Cristina Gaudiano, Paola Rodorigo, Monica Bartolomei, Isabella Sestili, Paola Bertocchi, Livia Manna, Gianluca Gostoli, Anna Borioni, Bruno Gallinella, Rosella Ferretti, Roberto Cirilli, Francesca Romana Gallo, Giovanna Palazzino
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'analisi statistica presentata in questo rapporto è stata effettuata sulla base di una prima scheda originaria basata su una suddivisione della tipologia di problematiche chimico-farmaceutica. Ogni ricercatore coinvolto nella valutazione della parte di qualità del dossier ha riempito la scheda riportata in Appendice (Scheda I). L'esperienza di lavoro su questa scheda ha, poi, evidenziato la necessità di raggruppare le obiezioni secondo lo schema del CTD; inoltre, è stato evidenziato come fosse importante, per fini statistici, avere informazioni anche sulla forma farmaceutica dei prodotti e sulla necessità che più esperti di qualità valutassero contemporaneamente un dossier (un esperto analitico e di tecnologia farmaceutica, un esperto organico-sintetico e uno chimico fisico). Nel 2006 il lavoro verrà implementato mediante la compilazione di una nuova scheda, riportata in Appendice (Scheda II) organizzata secondo la suddivisione del CTD, che permetterà alla fine dell'anno di effettuare velocemente l'analisi statistica dei pareri espressi sui dossier per le richieste di AIC e variazioni di tipo II mediante MRP.

È necessario, inoltre, evidenziare che già dall'inizio del 2006 le richieste di valutazioni da parte degli esperti dell'ISS su nuove AIC o variazioni di tipo II sono aumentate ulteriormente e, oltre alle richieste di valutazioni relative alle MRP, si stanno aggiungendo le richieste di valutazioni sulle procedure Decentrate e Centralizzate. È, quindi, sempre più importante un coordinamento efficace dell'attività valutativa, che richiede anche una notevole attività di segreteria tecnica (protocolli d'entrata e d'uscita delle pratiche, tempistica da rispettare, carteggi con l'Agenzia Italiana del Farmaco). È, inoltre, sempre più necessario analizzare le problematiche e i punti critici dell'attività valutativa degli esperti del Dipartimento del Farmaco al fine di raggiungere uniformità di valutazione tra un esperto e l'altro e migliorare la qualità dell'attività stessa.

Infine, non ultimo scopo di questo rapporto è quello di evidenziare che vi sono delle carenze abbastanza ricorrenti nei dossier regolativi su alcune problematiche di qualità e che le Ditte dovrebbero sempre tener presente le linee guida vigenti, per evitare inutili blocchi o ritardi nella fase regolativa o nelle richieste di variazioni.

La qualità di un farmaco è un requisito importante che può influire in modo considerevole anche sulla tossicità e sulla efficacia del prodotto medicinale, pertanto non può essere sottovalutata rispetto agli studi pre-clinici e clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Procedures for marketing authorisation (Vol. 2A). In: *Notice to Applicants – Medicinal Products for Human Use*. Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 2005¹. Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/>; ultima consultazione 5/5/06.
2. Presentation and Format of the Dossier CTD (Vol. 2B). In: *Notice to Applicants – Medicinal Products for Human Use*. Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 2004². Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/>; ultima consultazione 5/5/06.
3. Quality and biotechnology Guidelines (Vol. 3A). In: *Medicinal Products for Human Use: Guidelines*. Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 1998³. Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev3.htm#3a>; ultima consultazione 5/5/06.
4. International Conference of Harmonization Expert Working Group. *Harmonised Tripartite Guideline - Quality Guidelines*. Geneva: ICH⁴. Disponibile all'indirizzo <http://www.ich.org/>; ultima consultazione 5/5/06.
5. Quality Working Party (QWP). *Guidelines*. London: European Medicines Agency⁵. Disponibile all'indirizzo <http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwpfin.htm>; ultima consultazione 5/5/06.
6. Minimizing the risk of transmitting agents causing spongiform encephalopathy via medicinal products (EudraLex Guideline 3AB10A) - Quality and biotechnology Guidelines (Vol. 3A). In: *Medicinal Products for Human Use: Guidelines*. Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 1997*. Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev3.htm#3a>; ultima consultazione 5/5/06.
7. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Vol. 4). Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 2005. Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/>; ultima consultazione 5/5/06.
8. Consiglio d'Europa. *Certification of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia. Resolution AP-CSP (99) 4*. Strasburgo: Consiglio d'Europa; 1999.
9. Guideline on Active Substance Master File procedure (CPMP/QWP/227/02 Rev.1). In: Quality Working Party (QWP). *Guidelines*. London: European Medicines Agency; 2005*. Disponibile all'indirizzo <http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwpfin.htm>; ultima consultazione 5/5/06.
10. Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96, Rev 1). In: Quality Working Party (QWP). *Guidelines*. London: European Medicines Agency, 2003*. Disponibile all'indirizzo <http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwpfin.htm>; ultima consultazione 5/5/06.
11. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (ICH Guidelines Q6A, adopted by CPMP, November 1999,

¹ La data riportata si riferisce ai capitoli 1 e 2 del Vol. 2A poiché ogni capitolo riporta date differenti a causa dei continui aggiornamenti regolatori.

² La data riportata si riferisce al Vol. 2B (versione del CTD).

³ La raccolta delle linee guida EudraLex può subire continui aggiornamenti, pertanto viene riportata solamente la data del volume generale.

⁴ Ogni linea guida ha la propria data di pubblicazione.

⁵ Ogni linea guida ha la propria data di pubblicazione.

* La data si riferisce all'ultimo aggiornamento della linea guida

- issued as CPMP/ICH/367/96 corr). In: International Conference of Harmonization Expert Working Group. *Harmonised Tripartite Guideline - Quality Guidelines*. Geneva: ICH; 1999*. Disponibile all'indirizzo <http://www.ich.org/>; ultima consultazione 5/5/06.
12. Impurities in new Active Substances (EudraLex Guideline 3AQ8A) - Quality and biotechnology Guidelines (Vol. 3A). In: *Medicinal Products for Human Use: Guidelines*. Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 1995*. Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev3.htm#3a>; ultima consultazione 5/5/06.
 13. Impurities in New Medicinal Products (EudraLex Guideline 3AQ12A) - Quality and biotechnology Guidelines (Vol. 3A). In: *Medicinal Products for Human Use: Guidelines*. Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 1996*. Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev3.htm#3a>; ultima consultazione 5/5/06.
 14. Impurities in New Drug Substances (Revised Guideline) (ICH Guidelines Q3A(R), adopted by CPMP, February 2002, issued as CPMP/ICH/2737/99). In: International Conference of Harmonization Expert Working Group. *Harmonised Tripartite Guideline - Quality Guidelines*. Geneva: ICH; 2002*. Disponibile all'indirizzo <http://www.ich.org/>; ultima consultazione 5/5/06.
 15. Impurities in New Drug Products (Revised Guideline) (ICH Guidelines Q3B(R), adopted by CPMP, March 2003, issued as CPMP/ICH/2738/99). In: International Conference of Harmonization Expert Working Group. *Harmonised Tripartite Guideline - Quality Guidelines*. Geneva: ICH; 2003*. Disponibile all'indirizzo <http://www.ich.org/>; ultima consultazione 5/5/06.
 16. Stability Testing of new Active Substances and Medicinal Products (EudraLex Guideline 3AQ15A) - Quality and biotechnology Guidelines (Vol. 3A). In: *Medicinal Products for Human Use: Guidelines*. Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 1993*. Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev3.htm#3a>; ultima consultazione 5/5/06.
 17. Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision) (ICH Guidelines Q1A(R2) adopted by CPMP, March 2003, issued as CPMP/ICH/2736/99). In: International Conference of Harmonization Expert Working Group. *Harmonised Tripartite Guideline - Quality Guidelines*. Geneva: ICH; 2003*. Disponibile all'indirizzo <http://www.ich.org/>; ultima consultazione 5/5/06.
 18. Impurities: Guideline for Residual Solvents (ICH Guidelines Q3C(R3), adopted by CPMP, September 97, issued as CPMP/ICH/283/95). In: International Conference of Harmonization Expert Working Group. *Harmonised Tripartite Guideline - Quality Guidelines*. Geneva: ICH; 2005*. Disponibile all'indirizzo <http://www.ich.org/>; ultima consultazione 5/5/06.
 19. Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP /QWP/155/96). In: Quality Working Party (QWP). *Guidelines*. London: European Medicines Agency; 1998*. Disponibile all'indirizzo <http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwppfin.htm>; ultima consultazione 5/5/06.
 20. Pharmaceutical Development, Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Guidelines Q8, CHMP final approval November 2005, issued as EMEA/CHMP/167068/2004-ICH) In: International Conference of Harmonization Expert Working Group. *Harmonised Tripartite Guideline - Quality Guidelines*. Geneva: ICH; 2005*. Disponibile all'indirizzo <http://www.ich.org/>; ultima consultazione 5/5/06.
 21. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). In: Quality Working Party (QWP). *Guidelines*. London: European Medicines Agency; 2001*. Disponibile all'indirizzo <http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwppfin.htm>; ultima consultazione 5/5/06.
 22. European Medicines Agency. *Gelatin for use in pharmaceuticals: explanatory note (13 December 2000) on the manufacture of gelatin in relationship to the CPMP note for guidance on minimizing*

- the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products (CPMP/BWP/1230/98 rev 1)*. London: EMEA; 2000. (EMEA/CPMP/4306/00/v0.2).
23. European Medicines Agency. *Lactose prepared using calf rennet: risk assessment in relationship to bovine spongiform encephalopathies (BSE)*. London: EMEA; 2002. (EMEA/CPMP/571/02).
 24. Plastic Primary Packaging Materials (EudraLex Guideline 3AQ10A) - Quality and biotechnology Guidelines (Vol. 3A). In: *Medicinal Products for Human Use: Guidelines*. Incluso in: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Brussels: European Commission; 1994*. Disponibile all'indirizzo <http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev3.htm#3a>; ultima consultazione 5/5/06.
 25. Guideline on plastic primary packaging (EMEA/QWP/4359/03). In: Quality Working Party (QWP). *Guidelines*. London: European Medicines Agency; 2001*. Disponibile all'indirizzo <http://www.emea.eu.int/htms/human/qwp/qwpfin.htm>; ultima consultazione 5/5/06.
 26. CMDh Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human. *Best Practice Guide for Mutual Recognition Procedure*. London: EMEA; 2005. Disponibile all'indirizzo http://medagencies.org/mrfg/docs/bpg/bpg_mrp.pdf; ultima consultazione 5-5-06.

Appendice

Schede utilizzate per l'analisi statistica

Scheda I

Analitica MRP*

Scheda impiegata per l'analisi statistica effettuata nel presente rapporto

N. TOTALE MRP (nuove autorizzazioni + variazioni valutate):		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. nuove autorizzazioni all'immissione in commercio secondo MRP (Italia come <i>Concerned State</i>):		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. nuove molecole:		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. <i>application</i> bibliografica (vecchie molecole):		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. vecchie molecole ma nuova formulazione (<i>application</i> non bibliografica):		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Altro (specificare): _____		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni:		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni nelle specifiche		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni sito di produzione		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni processo di produzione prodotto finito		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni fornitore principio attivo (p.a.)		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni fornitore eccipienti		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni eccipienti		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni metodiche analitiche		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni processi di sintesi p.a.		<input type="text"/>	<input type="text"/>
N. variazioni per sostanze non più considerate eccipienti ma p.a.		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Altro (specificare): _____		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paesi UE come RMS: _____			
<i>(indicare il Paese di riferimento per ogni pratica)</i>			
RISULTATO DEI PARERI ESPRESSI			
Day 50 (nuove immissioni)			
N. obiezioni maggiori:	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
N. obiezioni minori:	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Parere positivo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Parere negativo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Day 85 (nuove immissioni)			
Parere positivo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Parere negativo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Richiesta di ulteriori analisi o modifiche	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Day 90/chiusura pratica (nuove immissioni)			
Parere positivo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Parere negativo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Richiesta di ulteriori analisi o modifiche	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Day 55 (variazioni)			
Parere positivo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Parere negativo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Richiesta di ulteriori analisi o modifiche	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Day 60/chiusura pratica (variazioni)			
Parere positivo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Parere negativo	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Richiesta di ulteriori analisi o modifiche	<input type="text"/>	<i>Accordo con l'Assessor?</i>	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no

* Scheda compilata dagli esperti del Dipartimento del Farmaco per l'analisi statistica effettuata sulla valutazione della parte Qualità del dossier nelle MRP (per motivi di privacy non è stato richiesto nella compilazione della scheda nessun riferimento alla pratica).

OBIEZIONI MAGGIORI E MINORI (specificare) al Day 50 (55 per le variazioni):	
Materia prima farmacologicamente attiva	
- Mancanza certificati di analisi	[] []
- Limiti per le specifiche troppo ampi (escluso impurezze e solventi residui)	[] []
- Fornitore di m.p. senza requisiti GMP	[] []
- Mancata dichiarazione del fornitore di m.p.	[] []
- Problemi nel processo di produzione della m.p.	[] []
- Possibili co-prodotti di sintesi della m.p. non considerati	[] []
- Parametri chimico-fisici (T, pH, P, concentrazione, ecc.) non specificati nella sintesi	[] []
- Problemi evidenziati nel <i>Drug Master File</i>	[] []
- Specifiche o produttori degli Starting Materials non specificati	[] []
- Polimorfismo non caratterizzato	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
IMPUREZZE m.p.	
- Impurezze non analizzate nella m.p.	[] []
- Limiti troppo alti delle impurezze nella m.p.	[] []
- Limiti troppo alti di solventi residui nella m.p. (specificare quali e la classe di appartenenza) _____	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
PRODOTTO FINITO	
- Mancanza certificati di analisi	[] []
- Limiti per le specifiche troppo ampi (escluso impurezze e solventi residui)	[] []
- Test non effettuati sul prodotto finito	[] []
- Problemi nel processo di produzione del prodotto finito	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
IMPUREZZE PRODOTTO FINITO	
- Impurezze non analizzate nel prodotto finito	[] []
- Limiti troppo alti delle impurezze nel prodotto finito	[] []
- Limiti troppo alti di solventi residui nel prodotto finito (specificare quali e la classe di appartenenza) _____	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
ECCIPIENTI	
- Mancanza dei certificati di analisi	[] []
- Problemi nell'analisi degli eccipienti (impiego di metodi non validati)	[] []
- Problemi nelle specifiche degli eccipienti	[] []
- Modifica di alcuni eccipienti (qualitativa o quantitativa) tra la formulazione degli studi <i>in vivo</i> e la formulazione proposta per l'immissione in commercio	[] []
- Problemi sul test di dissoluzione sul prodotto finito (non eseguito quando sarebbe stato opportuno, non eseguito correttamente, ecc.)	[] []
- Mancata dichiarazione di un fornitore di eccipienti	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO	
- Materiale non idoneo	[] []
- Non sono stati eseguiti studi di interazione/degradazione	[] []
- Non sono stati eseguiti studi di rilascio (es. di monomeri da un polimero, di additivi)	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
DEVICE DI DOSAGGIO	
- Problemi nel <i>device</i> (specificare il tipo di problema) _____	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
STERILITÀ	
- Problemi concernenti la sterilità del prodotto (specificare la via di somministrazione dello stesso) _____	[] []
- Problemi concernenti la validazione del processo di sterilizzazione	[] []
- Problemi sul conservante microbico (insufficiente, non sufficientemente efficace)	[] []
- Problemi sulla conservazione dei requisiti di sterilità nelle prove di stabilità	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []

REQUISITI TSE	
- Mancanza del Certificato TSE dell'EDQM	[] []
- Mancanza di dati dimostranti i requisiti TSE	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
VALIDAZIONE METODI (sia m.p. che prodotto finito)	
- Metodi non validati o problemi relativi alla validazione (non completa, non corretta, deviazioni standard troppo elevate)	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
STABILITÀ (sia m.p. che prodotto finito)	
- Prove di stabilità su nuove/vecchie m.p. non effettuate secondo linee guida	[] []
- Prove di stabilità su nuove/vecchie m.p. non terminate	[] []
- Prove di stabilità su prodotto finito non effettuate secondo linee guida	[] []
- Prove di stabilità su prodotto finito non terminate	[] []
- Prove di fotostabilità non effettuate su m.p.	[] []
- Prove di fotostabilità non effettuate su prodotto finito	[] []
- Problemi evidenziati dai dati di stabilità sulla m.p. (aumento impurezze, diminuzione titolo m.p. non accettabile)	[] []
- Problemi evidenziati dai dati di stabilità sul prodotto finito (aumento impurezze, diminuzione quantità di p.a. o di conservanti nel prodotto finito, ecc. non accettabile)	[] []
- Dichiarazione non corretta delle condizioni di conservazione o del periodo di validità in base ai risultati delle prove di stabilità	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
DOSSIER	
- Dossier non secondo CTD	[] []
- Dossier poco chiaro	[] []
- Altro (specificare) _____	[] []
ALTRO (specificare) _____	[] []

Scheda II

Analitica MRP**

Scheda impiegata per l'analisi statistica a partire da gennaio 2006.

Valutazione del tempo impiegato per il parere (in ore/uomo): _____ Valutazione eseguita in collaborazione con: _____				
TIPO DI PROCEDURA:				
<input type="checkbox"/> Nuova AIC <input type="checkbox"/> Variazione				
Forma farmaceutica: _____ Classe: _____ Paese di riferimento: _____ Altri Paesi interessati: _____ Data di arrivo: _____ Data di conclusione: _____				
MRP per Nuova AIC: <input type="checkbox"/> nuova molecola <input type="checkbox"/> nuova formulazione <input type="checkbox"/> <i>application</i> bibliografica <input type="checkbox"/> altro (specificare) _____				
MRP per VARIAZIONE: <input type="checkbox"/> nelle specifiche <input type="checkbox"/> sito di produzione <input type="checkbox"/> processo di produzione prodotto finito <input type="checkbox"/> processo di produzione m.p. <input type="checkbox"/> fornitore <input type="checkbox"/> eccipienti <input type="checkbox"/> metodiche analitiche <input type="checkbox"/> riformulazione prodotto finito <input type="checkbox"/> dimensioni del lotto <input type="checkbox"/> altro (specificare) _____				
PARERI SU NUOVE AIC				
Parere Day 50		Parere finale (Day 85 o 90)		
TIPO DI OBIEZIONI		ESITO**		
Obiezioni minori (numero totale)	Obiezioni maggiori (numero totale)	Favorevole <input type="checkbox"/>	Favorevole con Commitment <input type="checkbox"/>	Non favorevole <input type="checkbox"/>
N =	N =			
Accordo con l'Assessor <input type="checkbox"/> <i>si</i> <input type="checkbox"/> <i>no</i>		Accordo finale con l'Assessor <input type="checkbox"/> <i>si</i> <input type="checkbox"/> <i>no</i>		
** Al Day 90 se il parere è totalmente favorevole considerare <u>favorevole</u> , se è con <i>commitment</i> indicare <u>commitment</u> , se è totalmente non favorevole, cioè si nega l'autorizzazione all'immissione in commercio, indicare <u>non favorevole</u> .				
PARERI SU VARIAZIONI				
Parere Day 55		Parere finale (Day 60 o parere dopo clock-stop)		
TIPO DI OBIEZIONI		ESITO		
Obiezioni minori (numero totale)	Obiezioni maggiori	Favorevole <input type="checkbox"/>	Favorevole con Commitment <input type="checkbox"/>	Non favorevole <input type="checkbox"/>
N =	N =			
Accordo con l'Assessor <input type="checkbox"/> <i>si</i> <input type="checkbox"/> <i>no</i>		Accordo finale con l'Assessor <input type="checkbox"/> <i>si</i> <input type="checkbox"/> <i>no</i>		
Procedura andata in Clock-stop: <input type="checkbox"/> <i>si</i> <input type="checkbox"/> <i>no</i>				

** Scheda in uso da gennaio 2006 dagli esperti del Dipartimento del Farmaco per l'analisi statistica da effettuare sulla valutazione della parte Qualità del dossier nelle MRP (per motivi di privacy non è stato richiesto nella compilazione della scheda nessun riferimento alla pratica). La scheda è compilata alla fine di ogni MRP.

NUMERO DI OBIEZIONI SULLA BASE DEL CTD		
Sezione CTD	n.	Totale n.
Materia prima della sostanza attiva		
3.2.S.2 Processo di produzione e Produttore (es. processo non descritto adeguatamente, produttore non in GMP, processo non validato, ecc.)		
3.2.S.3/4/5 Caratterizzazione e controllo. Standard di riferimento (es. limiti delle specifiche troppo ampi, impurezze e solventi residui non analizzati, polimorfismo, mancata validazione delle procedure analitiche per la materia prima, ecc.)		
3.2.S.6 Contenitore e suo sistema di chiusura		
3.2.S.7 Stabilità (es. prove di stabilità non effettuate, non terminate, ecc.)		
Prodotto finito		
3.2.P.2 Sviluppo farmaceutico e controllo dei passaggi critici (es. sviluppo farmaceutico non descritto e non giustificato adeguatamente, ecc.)		
3.2.P.3 Processo di produzione, Produttori (es. processo non descritto adeguatamente, produttore non in GMP, processo non validato)		
3.2.P.4 Controllo degli eccipienti (es. specifiche non definite o troppo ampie, processi analitici non validati, eccipienti a rischio TSE, eccipienti non descritti in Farmacopea, ecc.)		
3.2.P.5 Controllo del prodotto finito, specifiche, procedure analitiche (es. specifiche troppo ampie, metodi non validati, analisi di <i>batches</i> non presentata, impurezze non caratterizzate, ecc.)		
3.2.P.6 Standard di riferimento e materiali		
3.2.P.7 Contenitore e sistema di chiusura (es. mancano gli studi di compatibilità, di estrazione, non sono dichiarati gli additivi plastici, ecc.)		
3.2.P.8 Stabilità (es. prove di stabilità non effettuate secondo linee guida, non terminate, ecc.)		
"Regional informations"		
3.2.R Certificati (Certificati di <i>Suitability</i> dell'EDQM o Certificati TSE fuori del periodo di validità, mancanza del Certificato TSE o di adeguate garanzie sul rischio TSE, ecc.)		
ALTRE OBIEZIONI		
Dossier poco chiaro, non secondo CTD, incompatibilità chimica tra farmaci, ecc.		

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, giugno 2006 (n. 2) 2° Suppl.