

DIRETTIVA 2003/63/CE DELLA COMMISSIONE**del 25 giugno 2003****che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano****(Testo rilevante ai fini del SEE)**

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano⁽¹⁾, modificata dalla direttiva 2002/98/CE⁽²⁾, in particolare l'articolo 120,

considerando quanto segue:

- (1) Ogni medicinale per uso umano destinato ad essere immesso in commercio nella Comunità europea deve ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da un'autorità competente. Per ottenere tale autorizzazione, è necessario presentare un dossier di domanda contenente informazioni e documenti relativi ai risultati di prove effettuate sul medicinale.
- (2) I requisiti scientifici e tecnici specificati nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE devono essere adattati per tener conto del progresso scientifico e tecnico e in particolare di una vasta serie di nuove disposizioni stabilite dalla recente legislazione. La presentazione e il contenuto del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere migliorati per facilitare la valutazione e la migliore utilizzazione di talune parti del dossier che sono comuni a più medicinali.
- (3) Nell'ambito della conferenza internazionale sull'armonizzazione è stato raggiunto nel 2000 un accordo sull'individuazione di una terminologia e di un formato armonizzati per un documento tecnico comune, che permetta l'organizzazione e la presentazione omogenee del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano. Occorre quindi introdurre requisiti standardizzati per il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, per attuare al più presto il documento tecnico comune.
- (4) I requisiti standardizzati del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (formato

armonizzato) devono essere applicabili ad ogni tipo di medicinale per uso umano, indipendentemente dalla procedura di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Taluni medicinali presentano, tuttavia, caratteristiche specifiche tali che non tutti i requisiti possono essere rispettati. Per tener conto di queste situazioni particolari, è opportuno prevedere una presentazione semplificata del dossier.

- (5) La sicurezza dei medicinali biologici si basa su un controllo rigoroso delle materie prime. La direttiva 2002/98/CE che stabilisce standard di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE, fissa requisiti per l'idoneità dei donatori umani e il controllo delle donazioni di materia prima per la fabbricazione di medicinali derivati dal plasma. L'articolo 109 della direttiva 2001/83/CE è stato modificato. I medicinali derivati dal plasma sono, per loro natura, medicinali biologici la cui fabbricazione si basa su un accurato trattamento del plasma umano come materia prima. Per tener conto del fatto che la stessa materia plasmatica è utilizzata nella maggior parte dei casi per più medicinali e che, di conseguenza, una parte consistente del dossier di autorizzazione all'immissione in commercio può essere comune a un gran numero di altri fascicoli concernenti medicinali derivati al plasma totalmente diversi, è opportuno istituire un nuovo sistema destinato a semplificare le procedure per l'approvazione dei medicinali derivati dal plasma umano e delle loro modifiche successive. A questo fine, è necessario introdurre il concetto di un master file del plasma (PMF), in particolare al fine di consentire la messa in comune delle conoscenze acquisite sul piano nazionale e, con il coordinamento dell'AEVM, una valutazione unica. Il PMF costituirà un documento autonomo, distinto dal dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e permetterà un controllo armonizzato e più efficace delle informazioni concernenti le materie prime utilizzate per la fabbricazione dei medicinali derivati dal plasma. Il sistema PMF consiste in una valutazione in due fasi: dapprima, una valutazione del PMF realizzata a livello comunitario, del cui risultato, un certificato di conformità alla legislazione comunitaria per ogni PMF, ogni autorità competente nazionale deve tener conto, così da evitare un'ulteriore nuova valutazione; quindi, una valutazione del medicinale finito derivato dal plasma contenente la parte modificata del PMF (le due parti essenziali del contenuto, origine del plasma e sicurezza-qualità del plasma). Questo rimane il compito dell'autorità competente

⁽¹⁾ GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

⁽²⁾ GU L 33 dell'8.2.2003, pag. 30.

iniziale che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale derivato dal plasma.

- (6) Nel caso dei vaccini per uso umano, lo stesso antigene può essere comune a più medicinali (vaccini) e ogni modifica di un particolare antigene può quindi avere, ipso facto, conseguenze su più vaccini autorizzati con diverse procedure. Al fine di semplificare le attuali procedure di valutazione di tali vaccini, sia per il rilascio di una prima autorizzazione all'immissione in commercio, sia per le sue successive variazioni dovute a modifiche del processo di fabbricazione e dei test dei singoli antigeni utilizzati nei vaccini polivalenti, è opportuno introdurre un nuovo sistema fondato sul concetto di un master file degli antigeni vaccini (VAMF), che consentirà di mettere in comune le conoscenze acquisite sul piano nazionale e, con il coordinamento dell'AEVM, una valutazione unica. L'VAMF costituirà una parte autonoma del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e fornirà tutte le informazioni di carattere biologico e chimico relative ad un antigene specifico che costituisce una delle sostanze attive di uno o più vaccini polivalenti.
- (7) Il sistema VAMF consiste in una valutazione in due fasi: dapprima, una valutazione del VAMF realizzata a livello comunitario, del cui risultato, un certificato di conformità alle norme comunitarie per ogni VAMF, ogni autorità competente nazionale deve tener conto, così da evitare un'ulteriore nuova valutazione; quindi, una valutazione del medicinale finito (vaccino polivalente) contenente l'antigene modificato, compito dell'autorità competente che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino polivalente.
- (8) I farmaci a base di erbe differiscono sostanzialmente dai medicinali convenzionali in quanto sono strettamente associati alla nozione molto particolare di sostanze vegetali e di preparati vegetali. È pertanto opportuno definire requisiti specifici per questi prodotti per quanto riguarda i requisiti standardizzati per l'autorizzazione all'immissione in commercio.
- (9) Il trattamento di varie disfunzioni patologiche acquisite ed ereditarie nell'uomo richiede approcci terapeutici basati su fondati sullo sviluppo di tecniche biotecnologiche. Queste ultime implicano l'utilizzazione di medicinali per terapie avanzate basati su processi che ricorrono essenzialmente a varie biomolecole prodotte per trasferimento genico (medicinali per terapia genica) e a cellule manipolate o trasformate (medicinali per terapia cellulare) come sostanze attive.
- (10) In quanto esercitano la loro azione essenziale tramite mezzi metabolici, fisiologici ed immunologici per restaurare, correggere o modificare funzioni fisiologiche nell'uomo, questi nuovi prodotti terapeutici complessi rappresentano una nuova categoria di medicinali biologici ai sensi degli articoli 1 e 2 della direttiva 2001/83/CE. È opportuno specificare dal punto di vista scientifico e tecnico i principi generali già applicabili a questi prodotti e definire i requisiti specifici per quanto riguarda i requisiti standardizzati per l'autorizzazione all'immissione in commercio.
- (11) È necessario modificare di conseguenza la direttiva 2001/83/CE.
- (12) Le misure di cui alla presente direttiva sono conformi al parere del comitato permanente dei medicinali per uso umano,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

La direttiva 2001/83/CE è modificata nel modo seguente:

- a) All'articolo 22, secondo comma, le parole «parte 4, sezione G» sono sostituite dalle seguenti:
- «parte II, punto 6»;
- b) il testo dell'allegato I è sostituito dal testo figurante nell'allegato della presente direttiva.

Articolo 2

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 31 ottobre 2003. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

La presente direttiva è applicabile dal 1° luglio 2003.

Articolo 3

La presente direttiva entra in vigore il terzo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Fatto a Bruxelles, il 25 giugno 2003.

Articolo 4

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Per la Commissione

Erkki LIIKANEN

Membro della Commissione

ALLEGATO

Il testo dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE è sostituito dal testo seguente:

«ALLEGATO I

NORME E PROTOCOLLI ANALITICI, TOSSICO-FARMACOLOGICI E CLINICI IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI

INDICE

Introduzione e principi generali	52
Parte I: Requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio	53
1. Modulo 1: Informazioni amministrative	53
1.1. Indice	53
1.2. Modulo di domanda	53
1.3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo	54
1.3.1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto	54
1.3.2. Etichettatura e foglietto illustrativo	54
1.3.3. Esemplici e campioni	54
1.3.4. Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri	54
1.4. Informazioni riguardanti gli esperti	54
1.5. Requisiti specifici per tipi diversi di domande	55
1.6. Valutazione del rischio ambientale	55
2. Modulo 2: Riassunti	55
2.1. Indice generale	56
2.2. Introduzione	56
2.3. Riassunto generale relativo alla qualità	56
2.4. Rassegna relativa alla parte non clinica	56
2.5. Rassegna relativa alla parte clinica	56
2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica	57
2.7. Riassunto relativo alla parte clinica	57
3. Modulo 3: Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche	57
3.1. Formato e presentazione	57
3.2. Contenuto: principi e requisiti fondamentali	60
3.2.1. Sostanza/e attiva/e	61

3.2.1.1.	Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari	61
3.2.1.2.	Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e	62
3.2.1.3.	Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e	63
3.2.1.4.	Controllo della/e sostanza/e attiva/e	63
3.2.1.5.	Standard o materiali di riferimento	63
3.2.1.6.	Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva	63
3.2.1.7.	Stabilità della/e sostanza/e attiva/e	63
3.2.2.	Medicinale finito	63
3.2.2.1.	Descrizione e composizione del medicinale finito	63
3.2.2.2.	Sviluppo farmaceutico	64
3.2.2.3.	Processo di fabbricazione del medicinale finito	65
3.2.2.4.	Controllo degli eccipienti	66
3.2.2.5.	Controllo del medicinale finito	66
3.2.2.6.	Standard o materiali di riferimento	67
3.2.2.7.	Contenitore e chiusura del medicinale finito	67
3.2.2.8.	Stabilità del medicinale finito	67
4.	Modulo 4: Relazioni non cliniche	67
4.1.	Formato e presentazione	67
4.2.	Contenuto: principi e requisiti fondamentali	68
4.2.1.	Farmacologia	69
4.2.2.	Farmacocinetica	69
4.2.3.	Tossicologia	70
5.	Modulo 5: Relazioni sugli studi clinici	71
5.1.	Formato e presentazione	71
5.2.	Contenuto: principi e requisiti fondamentali	72
5.2.1.	Relazioni sugli studi biofarmaceutici	74
5.2.2.	Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani	75
5.2.3.	Relazioni sugli studi farmacocinetici sull'uomo	75
5.2.4.	Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo	75
5.2.5.	Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza	76
5.2.5.1.	Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta	76
5.2.5.2.	Relazioni di studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici	76
5.2.6.	Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio	76
5.2.7.	Moduli per i «case reports» ed elenchi dei singoli pazienti	76

Parte II: Dossier specifici di autorizzazione all'immissione in commercio	77
1. Impiego medico ben noto	77
2. Medicinali essenzialmente simili	78
3. Dati complementari richiesti in situazioni specifiche	78
4. Medicinali di origine biologica simili	78
5. Medicinali ad associazione fissa	79
6. Documentazione per domande in circostanze eccezionali	79
7. Domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio	79
Parte III: Medicinali particolari	80
1. Medicinali di origine biologica	80
1.1. Medicinali derivati dal plasma	80
1.2. Vaccini	82
2. Radiofarmaci e precursori	83
2.1. Radiofarmaci	83
2.2. Precursori radiofarmaceutici a scopo di radiomarcatura	84
3. Medicinali omeopatici	85
4. Medicinali a base di erbe	86
5. Medicinali orfani	87
Parte IV: Medicinali per terapie avanzate	88
1. Medicinali per terapia genica (umani e xenogenici)	88
1.1. Diversità dei medicinali per terapia genica	88
1.2. Requisiti specifici relativi al modulo 3	89
2. Medicinali per terapia cellulare somatica (umani e xenogenici)	90
3. Requisiti specifici per i medicinali per terapia genica e terapia cellulare somatica (umana e xenogenica) relativi ai moduli 4 e 5	92
3.1. Modulo 4	92
3.2. Modulo 5	92
3.2.1. Studi di farmacologia umana e di efficacia	93
3.2.2. Sicurezza	93
4. Dichiarazione specifica sui medicinali per xenotrapianti	94

Introduzione e principi generali

- (1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 8 e 10, paragrafo 1, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea, volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, Documento tecnico comune (CTD = Common Technical Document).
- (2) La presentazione delle informazioni e dei documenti va effettuata mediante cinque moduli: il modulo 1 fornisce dati amministrativi specifici per la Comunità europea; il modulo 2 riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica e alla parte clinica; il modulo 3 informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche; il modulo 4 relazioni non cliniche e il modulo 5 relazioni di studi clinici. Tale presentazione costituisce l'attuazione di un formato comune a tutte le aree ICH ⁽¹⁾ (Comunità europea, USA, Giappone). I cinque moduli devono essere presentati in modo rigorosamente conforme al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, precedentemente citato.
- (3) La presentazione in formato CTD della Comunità europea si applica a tutti i tipi di domande di autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dalla procedura prevista (centralizzata, di mutuo riconoscimento o nazionale) e dal fatto che la domanda sia completa o semplificata. È anche applicabile a tutti i tipi di prodotti, incluse le nuove sostanze chimiche (NCE: New Chemical Entities), i radiofarmaci, i derivati del plasma, i vaccini, i medicinali a base di erbe, ecc.
- (4) Nella preparazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio i richiedenti devono anche tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati dal comitato per le specialità medicinali (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA: European Medicine Evaluation Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità, pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea.
- (5) Per quanto attiene alla parte di qualità del dossier (chimica, farmaceutica e biologica), si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea europea.
- (6) Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti della direttiva 91/356/CEE della Commissione, che stabilisce i principi e le Linee guida/orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practices) dei medicinali per uso umano ⁽²⁾ e ai principi e alle orientamenti/linee guida in materia di GMP pubblicati dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea, volume 4.
- (7) La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate relative ai medicinali, e/ o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni terapeutiche non considerate nella domanda.
- (8) Tutte le sperimentazioni cliniche eseguite nella Comunità europea devono essere conformi ai requisiti della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano ⁽³⁾. Per essere della prese in considerazione durante la valutazione di una domanda, le sperimentazioni cliniche eseguite fuori dalla Comunità europea — concernenti medicinali destinati ad essere utilizzati nella Comunità europea — devono essere predisposte, attuate e descritte secondo la buona pratica clinica ed i principi etici pertinenti, sulla base di principi equivalenti alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE. Le sperimentazioni devono essere eseguite conformemente ai principi etici contenuti ad esempio nella dichiarazione di Helsinki.

⁽¹⁾ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

⁽²⁾ GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.

⁽³⁾ GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.

- (9) Gli studi non clinici (farmaco-tossicologici) devono essere eseguiti conformemente alle disposizioni relative alle buone prassi di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buone prassi di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche ⁽¹⁾, e alla direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL) ⁽²⁾.
- (10) Gli Stati membri si adoperano affinché tutte i test sugli animali si svolgano secondo quanto stabilito nella direttiva 86/609/CEE del Consiglio, del 24 novembre 1986, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.
- (11) Ai fini del costante controllo della valutazione rischio/beneficio, tutte le nuove informazioni non contenute nella domanda originale e tutte le informazioni di farmacovigilanza devono essere presentate alle autorità competenti. Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni variazione dei dati del dossier deve essere presentato alle autorità competenti ai sensi dei requisiti dei regolamenti (CE) n. 1084/2003 ⁽³⁾ e (CE) n. 1085/2003 ⁽⁴⁾ della Commissione o, eventualmente, ai sensi di norme nazionali nonché dei requisiti del volume 9 della raccolta della Commissione *La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea*.

Il presente allegato è diviso in quattro parti:

- La parte I descrive il formato della domanda, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo e le requisiti di presentazione per le domande standard (moduli da 1 a 5).
- La parte II prevede una deroga per le «Domande specifiche», cioè relative all'impiego medico ben noto, ai prodotti essenzialmente simili, alle associazioni fisse, ai prodotti biologici simili, alle circostanze eccezionali e alle domande miste (in parte bibliografiche e in parte su studi propri).
- La parte III tratta delle «Requisiti per le domande particolari» relative ai medicinali di origine biologica (master file del plasma; master file dell'antigene del vaccino), radiofarmaci, medicinali omeopatici, medicinali a base di erbe e medicinali orfani.
- La parte IV tratta dei «Medicinali per terapie avanzate» e riguarda in particolare le requisiti specifici relativi ai medicinali per terapia genica (che usano il sistema umano autologo o allogeneo, o il sistema xenogeneo) e ai medicinali per terapie cellulari di origine umana o animale, nonché ai medicinali per i trapianti xenogenici.

PARTE I

REQUISITI RELATIVI AL DOSSIER STANDARDIZZATO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1. MODULO 1: INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

1.1. **Indice**

Deve essere presentato un indice completo dei moduli da 1 a 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

1.2. **Modulo di domanda**

Il medicinale oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome della o delle sostanze attive, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, il dosaggio e la presentazione finale, compresa la confezione.

⁽¹⁾ GU L 15 del 17.1.1987, pag. 29.

⁽²⁾ GU L 145 dell'11.6.1988, pag. 35.

⁽³⁾ Vedi pag. 1 nella presente Gazzetta ufficiale.

⁽⁴⁾ Vedi pag. 24 nella presente Gazzetta ufficiale.

Occorre inoltre fornire nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del o dei fabbricanti e siti delle diverse fasi di fabbricazione (compreso il fabbricante del prodotto finito, il/i fabbricante/i della/e sostanza/e attiva/e) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il tipo di domanda e indicare eventuali campioni presentati.

Ai dati amministrativi devono essere allegate copie delle autorizzazioni di fabbricazione secondo il disposto dell'articolo 40, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 11 approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

Come indicato nel modulo di domanda, i richiedenti devono tra l'altro fornire informazioni dettagliate sul medicinale oggetto della domanda, sulla base legale della domanda, sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sullo/sugli stabilimento/i di fabbricazione proposto/i, nonché informazioni sulla situazione di medicinale orfano, pareri scientifici e programmi di sviluppo pediatrico.

1.3. **Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo**

1.3.1. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto*

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto secondo il disposto dell'articolo 11.

1.3.2. *Etichettatura e foglietto illustrativo*

Deve essere presentato il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, nonché per il foglietto illustrativo. I testi devono essere conformi a tutte le voci obbligatorie elencate nel titolo V sull'etichettatura dei medicinali per uso umano (articolo 63) e sul foglietto illustrativo (articolo 59).

1.3.3. *Esemplari e campioni*

Il richiedente deve presentare campioni e modelli del confezionamento primario, dell'imballaggio esterno, delle etichette e dei foglietti illustrativi del medicinale in questione.

1.3.4. *Riassunti delle caratteristiche del prodotto già approvati negli Stati membri*

Ai dati amministrativi del modulo di domanda devono essere eventualmente allegate copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto — ai sensi degli articoli 11 e 21 — approvati dagli Stati membri, nonché un elenco dei paesi in cui è stata presentata domanda.

1.4. **Informazioni riguardanti gli esperti**

Ai sensi dell'articolo 12, paragrafo 2, gli esperti devono fornire relazioni particolareggiate delle loro constatazioni relative ai documenti e alle informazioni che costituiscono il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, ed in particolare relative ai moduli 3, 4 e 5 (rispettivamente documentazione chimica, farmaceutica e biologica, documentazione non clinica e documentazione clinica). Gli esperti devono affrontare gli aspetti critici concernenti la qualità del prodotto e gli studi effettuati sugli animali e sull'uomo, riportando tutti i dati utili ad una valutazione.

Per soddisfare tali requisiti occorre fornire un riassunto complessivo della qualità, una rassegna non clinica (dati di studi effettuati su animali) e una rassegna clinica, che trovano la loro collocazione nel modulo 2 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel modulo 1 viene presentata una dichiarazione firmata dagli esperti unitamente ad una breve descrizione della loro formazione, qualifiche ed attività professionali. Gli esperti devono essere in possesso di idonee qualifiche tecniche o professionali. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto e il richiedente.

1.5. **Requisiti specifici per tipi diversi di domande**

Le requisiti specifiche per tipi diversi di domande vengono trattate nella parte II del presente allegato.

1.6. **Valutazione del rischio ambientale**

All'occorrenza, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono includere una valutazione complessiva dei rischi relativa agli eventuali rischi per l'ambiente connessi all'impiego e/o allo smaltimento del medicinale, e formulare eventuali proposte per un'etichettatura adeguata. Devono essere affrontati i rischi ambientali connessi all'emissione di medicinali che contengono o consistono in OGM (organismi geneticamente modificati) a norma dell'articolo 2 della direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 marzo 2001 sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE⁽¹⁾ del Consiglio.

Le informazioni sul rischio ambientale sono presentate in un'appendice al modulo 1.

La presentazione delle informazioni deve essere conforme alle disposizioni della direttiva 2001/18/CE, tenendo conto degli eventuali documenti di orientamento pubblicati dalla Commissione in riferimento all'attuazione di tale direttiva.

Le informazioni conterranno:

- un'introduzione;
- una copia del consenso scritto o dei consensi scritti all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM a scopi di ricerca e sviluppo, ai sensi della parte B della direttiva 2001/18/CE;
- le informazioni richieste negli allegati da II a IV della direttiva 2001/18/CE, come i metodi di rilevazione e di individuazione nonché il codice unico dell'OGM e qualsiasi altra ulteriore informazione sugli OGM o sul prodotto, concernente la valutazione del rischio ambientale;
- una relazione di valutazione del rischio ambientale (VRA) redatta in base alle informazioni di cui agli allegati III e IV della direttiva 2001/18/CE e ai sensi dell'allegato II della medesima direttiva;
- una conclusione, che, sulla base di tali informazioni e della VRA, proponga un'adeguata strategia di gestione dei rischi, comprendente un piano di controllo relativo al periodo post commercializzazione, tutte le precisazioni che dovrebbero comparire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo, per la loro importanza per gli OGM e per il prodotto in questione;
- adeguati provvedimenti di informazione del pubblico.

Sono inoltre necessarie la data e la firma dell'autore, la descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale, nonché una dichiarazione sul suo rapporto professionale con il richiedente.

2. **MODULO 2: RIASSUNTI**

Il presente modulo riassume i dati chimici, farmaceutici e biologici, i dati non clinici e di dati clinici presentati nei moduli 3, 4 e 5 del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e fornisce le relazioni/rassegne di cui all'articolo 12 della presente direttiva.

Vengono analizzati e trattati i punti critici e presentati riassunti fattuali, comprendenti formati tabellari. Le relazioni devono contenere riferimenti a formati tabellari o alle informazioni contenute nella documentazione principale presentata nel modulo 3 (documentazione chimica, farmaceutica e biologica), nel modulo 4 (documentazione non clinica) e nel modulo 5 (documentazione clinica).

⁽¹⁾ GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.

Le informazioni contenute nel modulo 2 devono essere presentate conformemente al formato, al contenuto e al sistema di numerazione specificati nel volume 2, Guida ad uso dei richiedenti. Le rassegne e i riassunti devono attenersi ai seguenti principi e requisiti fondamentali:

2.1. **Indice generale**

Il modulo 2 deve includere un indice della documentazione scientifica presentata nei moduli da 2 a 5.

2.2. **Introduzione**

Devono essere fornite informazioni sulla classe farmacologica, le modalità d'azione e l'uso clinico proposto del medicinale per cui viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.3. **Riassunto generale sulla parte di qualità**

Un riassunto complessivo della qualità deve fornire le informazioni concernenti i dati chimici, farmaceutici e biologici.

Vanno evidenziati i parametri critici fondamentali e le questioni relative alla qualità, nonché le motivazioni nei casi in cui non si sono seguiti gli orientamenti/linee guida pertinenti. Il presente documento deve essere conforme all'ambito e all'impostazione dei corrispondenti dati particolareggiati presentati nel modulo 3.

2.4. **Rassegna relativa alla parte non clinica**

Viene richiesta una valutazione integrata e critica della valutazione non clinica del medicinale su animali/ in vitro. Devono essere incluse la discussione e la motivazione della strategia di analisi e dell'eventuale deviazione dagli orientamenti/linee guida pertinenti.

Fatta eccezione per i medicinali di origine biologica, deve essere inclusa una valutazione delle impurezze e dei prodotti di degradazione, con relativi potenziali effetti farmacologici o tossicologici. Devono essere discusse le conseguenze di qualsiasi differenza sulla chiralità, forma chimica e profilo di impurezza tra il composto impiegato per gli studi non clinici e il prodotto da immettere in commercio.

Per i medicinali di origine biologica deve essere valutata la comparabilità tra le materie utilizzate per gli studi non clinici e clinici e il medicinale da commercializzare.

Ogni nuovo eccipiente deve essere sottoposto ad una specifica valutazione di sicurezza.

Le caratteristiche del medicinale, dimostrate dagli studi non clinici, vanno definite, e vanno discusse le conseguenze di tali risultati per la sicurezza del medicinale in riferimento all'uso clinico proposto.

2.5. **Rassegna relativa alla parte clinica**

La rassegna clinica deve fornire un'analisi critica dei dati clinici inclusi nel riassunto clinico e nel modulo 5. Deve essere esplicitata l'impostazione dello sviluppo clinico del medicinale, compresi progetto di studio critico, decisioni collegate ed esecuzione degli studi.

Deve essere fornita una breve rassegna dei risultati clinici, comprese le limitazioni significativi, nonché una valutazione dei vantaggi e rischi basata sulle conclusioni degli studi clinici. Deve essere interpretato il modo in cui i risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza confermano la dose e le indicazioni proposte, ed è richiesta una valutazione di come il riassunto delle caratteristiche del prodotto e altre misure ottimizzano i vantaggi e controllino i rischi.

Devono essere spiegati i punti relativi all'efficacia e alla sicurezza emersi durante lo sviluppo, nonché le questioni irrisolte.

2.6. Riassunto relativo alla parte non clinica

I risultati degli studi farmacologici, farmacocinetici e tossicologici effettuati su animali/in vitro devono essere presentati come riassunti fattuali in forma scritta e tabulata secondo l'ordine seguente:

- Introduzione
- Riassunto scritto di farmacologia
- Riassunto tabellare di farmacologia
- Riassunto scritto di farmacocinetica
- Riassunto tabellare di farmacocinetica
- Riassunto scritto di tossicologia
- Riassunto tabellare di tossicologia.

2.7. Riassunto relativo alla parte clinica

Deve essere fornito un riassunto fattuale particolareggiato delle informazioni cliniche sul medicinale contenute nel modulo 5. Sono compresi i risultati di tutti gli studi di biofarmaceutica e di farmacologia clinica, nonché degli studi sull'efficacia e la sicurezza cliniche. È richiesta una sintesi dei singoli studi.

Le informazioni cliniche riassunte devono essere presentate nell'ordine seguente:

- Riassunto di biofarmaceutica e relativi metodi analitici
- Riassunto degli studi di farmacologia clinica
- Riassunto dell'efficacia clinica
- Riassunto della sicurezza clinica
- Sintesi dei singoli studi.

3. MODULO 3: INFORMAZIONI CHIMICHE, FARMACEUTICHE E BIOLOGICHE PER MEDICINALI CONTENENTI SOSTANZE ATTIVE CHIMICHE E/O BIOLOGICHE

3.1. Formato e presentazione

L'impostazione generale del modulo 3 è la seguente:

- Indice
- Insieme dei dati
 - *Sostanza attiva*
Informazioni generali
 - Nomenclatura
 - Struttura
 - Proprietà generali
 - Fabbricazione*
 - Fabbricante/i
 - Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto
 - Controllo dei materiali

- Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
- Convalida e/o valutazione del processo
- Sviluppo del processo di fabbricazione

Caratterizzazione

- Spiegazione della struttura e di altre caratteristiche
- Impurezze

Controllo della sostanza attiva

- Specifiche
- Procedure analitiche
- Convalida delle procedure analitiche
- Analisi dei lotti
- Giustificazione delle specifiche

Norme o materie di riferimento

Sistema di chiusura del contenitore

Stabilità

- Riassunto relativo alla stabilità e conclusioni
- Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione
- Dati di stabilità

— *Medicinale finito*

Descrizione e composizione del medicinale

Sviluppo farmaceutico

- Componenti del medicinale
 - Sostanza attiva
 - Eccipienti
- Medicinale
 - Sviluppo della formulazione
 - Sovradosaggi
 - Proprietà fisico-chimiche e biologiche
- Sviluppo del processo di fabbricazione
- Sistema di chiusura del contenitore
- Caratteristiche microbiologiche
- Compatibilità

F a b b r i c a z i o n e

- Fabbricante/i
- Formula dei lotti
- Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli cui è soggetto
- Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi
- Convalida e/o valutazione del processo

C o n t r o l l o d e g l i e c c i p i e n t i

- Specifiche
- Procedure analitiche
- Convalida delle procedure analitiche
- Giustificazione delle specifiche
- Eccipienti di origine umana o animale
- Nuovi eccipienti

C o n t r o l l o d e l m e d i c i n a l e f i n i t o

- Specifica/e
- Procedura analitica
- Convalida delle procedure analitiche
- Analisi dei lotti
- Caratterizzazione delle impurezze
- Giustificazione della/e specifica/e

S t a n d a r d o m a t e r i a l i d i r i f e r i m e n t o**S i s t e m a d i c h i u s u r a d e l c o n t e n i t o r e****S t a b i l i t à**

- Riassunto relativo alla stabilità e conclusione
- Protocollo di stabilità e impegni assunti in merito alla stabilità successivamente all'approvazione
- Dati di stabilità
- *Appendici*
 - Impianti e attrezzature (solo per i medicinali di origine biologica)
 - Valutazione di sicurezza degli agenti avventizi
 - Eccipienti
- *Ulteriori informazioni per la Comunità europea*
 - Programma di convalida del processo per il medicinale
 - Dispositivo medico
 - Certificato/i di idoneità

- Medicinali che contengano o impieghino nel processo di fabbricazione materiali di origine animale e/o umana (procedura EST: encefalopatia spongiforme trasmissibile)

- Bibliografia

3.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

- (1) Per la/e sostanza/e attiva/e e il medicinale finito i dati chimici, farmaceutici e biologici da fornire devono includere tutte le informazioni pertinenti che riguardano: lo sviluppo, il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le operazioni e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione e della presentazione del medicinale finito.
- (2) Devono essere fornite due serie principali di informazioni, rispettivamente sulla/e sostanza/e attiva/ e e sul prodotto finito.
- (3) Il presente modulo deve inoltre fornire informazioni particolareggiate sulle materie prime impiegate nelle operazioni di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e sugli eccipienti incorporati nella formulazione del medicinale finito.
- (4) Tutte le procedure e i metodi utilizzati per fabbricare e controllare la sostanza attiva e il medicinale finito devono essere descritti in modo particolareggiato, affinché sia possibile riprodurli in test di controllo, su richiesta delle autorità competenti. Tutte le procedure seguite per i test devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono essere convalidati. Devono essere presentati i risultati degli studi di convalida. Qualora le procedure per l'effettuazione dei test siano già incluse nella farmacopea europea, la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.
- (5) Le monografie della farmacopea europea sono applicabili a tutte le sostanze, i preparati e le forme farmaceutiche che figurano nella farmacopea stessa. Per le altre sostanze, ogni Stato membro può imporre il rispetto della farmacopea nazionale.

Tuttavia, se un materiale, presente nella farmacopea europea o in quella di uno Stato membro, è stato preparato con un metodo che lascia impurezze non controllate nella monografia della farmacopea, tali impurezze e i loro limiti massimi di tolleranza vanno dichiarati e va descritto un'adeguata procedura per l'effettuazione di test. Nei casi in cui una specifica contenuta in una monografia della farmacopea europea o nella farmacopea nazionale di uno Stato membro fosse insufficiente a garantire la qualità della sostanza, le autorità competenti possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio specifiche più appropriate. Le autorità competenti informeranno le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà alle autorità di tale farmacopea i particolari della presunta insufficienza e delle specifiche supplementari applicate.

Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella farmacopea europea, in ognuna delle sezioni pertinenti la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti particolareggiati alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

- (6) Qualora le materie prime e i materiali sussidiari, la/e sostanza/e attiva/e o l'/gli eccipiente/i non siano descritti né nella farmacopea europea, né in una farmacopea nazionale, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In tali casi il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, dalla convalida delle procedure d'analisi contenute nella monografia e dalla traduzione.
- (7) Qualora la sostanza attiva e/o una materia prima e un materiale sussidiario o lo /gli eccipiente/i siano oggetto di una monografia della farmacopea europea, il richiedente può chiedere un certificato d'idoneità, che, se viene rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, deve essere presentato nella sezione pertinente del presente modulo. Tali certificati di idoneità della monografia della farmacopea europea possono sostituire i dati pertinenti delle sezioni corrispondenti descritte nel presente modulo. Il produttore garantirà per iscritto al richiedente che il processo di produzione non è stato modificato dopo il rilascio del certificato di idoneità da parte della Direzione europea della qualità dei medicinali.

- (8) Nel caso di una sostanza attiva ben definita, il fabbricante della stessa o il richiedente possono stabilire che
- (i) la descrizione dettagliata del processo di fabbricazione,
 - (ii) il controllo di qualità nel corso della fabbricazione, e
 - (iii) la convalida del processo

siano forniti in documento separato direttamente alle autorità competenti dal fabbricante della sostanza attiva come master file della sostanza attiva.

In questo caso tuttavia il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti affinché quest'ultimo si assuma la responsabilità del medicinale. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Tutti i documenti e le precisazioni riguardanti l'eventuale domanda di modifica devono essere sottoposti alle autorità competenti; tali documenti e precisazioni vengono anche forniti al richiedente se essi riguardano la parte aperta del master file.

- (9) Misure specifiche a fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale (materiali ottenuti da ruminanti): in ciascuna fase del processo di fabbricazione il richiedente deve dimostrare che le materie impiegate sono conformi ai Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta ufficiale dell'unione europea. La conformità di tali principi informativi può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di conformità alla monografia pertinente della farmacopea europea rilasciato dalla Direzione europea della qualità dei medicinali, oppure dati scientifici che dimostrino tale idoneità.
- (10) Quanto agli agenti avventizi, occorre presentare informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avventizi, non virali o virali, in accordo con le indicazioni riportate nei corrispondenti orientamenti/linee guida, nonché nella monografia generale e nel capitolo generale pertinenti della farmacopea europea.
- (11) Tutti gli impianti e le attrezzature speciali, che possono essere impiegati in qualsiasi fase del processo di fabbricazione e delle operazioni di controllo del medicinale, devono formare oggetto di una descrizione adeguata.
- (12) All'occorrenza, deve essere presentata l'eventuale marcatura CE prescritta dalla legislazione comunitaria sui dispositivi medici.

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi individuati di seguito.

3.2.1. Sostanza/e attiva/e

3.2.1.1. Informazioni generali e relative alle materie prime e ai materiali sussidiari

- a) Occorre fornire informazioni sulla nomenclatura della sostanza attiva, compresa la denominazione comune internazionale raccomandata (INN = International Non-proprietary Name), il nome della farmacopea europea se pertinente e il/i nome/i chimico/i.

Devono essere fornite la formula di struttura, compresa la stereochimica relativa ed assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa. Se opportuno, per i medicinali biotecnologici occorre fornire la rappresentazione schematica della sequenza degli aminoacidi e la massa molecolare relativa.

Deve essere fornito un elenco delle proprietà fisico-chimiche della sostanza attiva, nonché di altre proprietà significative, compresa l'attività biologica per i medicinali di origine biologica.

- b) Ai fini del presente allegato, per materie prime (starting materials) si devono intendere tutte le materie dalle quali la sostanza attiva viene fabbricata o estratta.

Quanto ai medicinali di origine biologica, per materie prime s'intendono tutte le sostanze di origine biologica, quali microrganismi, organi e tessuti di origine vegetale o animali, cellule o liquidi biologici (compreso il sangue o il plasma) di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici (substrati cellulari, ricombinanti o meno, incluse le cellule primarie).

Un medicinale biologico è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo. Si considerano medicinali biologici: i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano, definiti rispettivamente ai paragrafi (4) e (10) dell'articolo 1; i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione della Parte A dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93; i medicinali per terapie avanzate, definiti alla Parte IV del presente allegato.

Tutte le altre sostanze nonché qualunque altro materiale impiegati per fabbricare o estrarre la/le sostanza/e attiva/e, ma dalle quali non si ricava direttamente la sostanza attiva, come i reagenti, i terreni di coltura, il siero fetale di vitello, gli additivi, i tamponi utilizzati nella cromatografia, ecc., sono note come materiali sussidiari (raw materials).

3.2.1.2. Processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e

- a) La descrizione del processo di fabbricazione della sostanza attiva costituisce l'impegno da parte del richiedente riguardo alla fabbricazione della sostanza stessa. Per descrivere adeguatamente il processo di fabbricazione e i controlli cui è soggetto devono essere fornite idonee informazioni conformemente agli orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.
- b) Devono essere elencate tutte le materie impiegate per fabbricare la/e sostanza/e attiva/e, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità e il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

I materiali sussidiari vanno elencati, e devono essere documentati la loro qualità ed i controlli cui sono sottoposti.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

- c) Per i medicinali di origine biologica sono previsti li seguenti requisiti aggiuntivi.

L'origine e la storia delle materie prime devono essere descritte e documentate.

Riguardo alla prevenzione specifica della trasmissione delle encefalopatie spongiformi animali, il richiedente deve dimostrare che la sostanza attiva è conforme alla Nota esplicativa relativa alla riduzione del rischio di trasmissione degli agenti delle encefalopatie spongiformi animali attraverso medicinali a uso umano e veterinario e i suoi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione sulla Gazzetta ufficiale dell'unione europea.

In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

È necessario effettuare prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi nelle materie prime, quali semenza, banche di cellule, miscele di siero o plasma e altre materie di origine biologica e, se possibile, nei materiali dai quali sono stati derivati.

Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione devono essere convalidate.

La produzione di vaccini deve basarsi, ogni qual volta possibile, su un sistema di lotti di sementi (seed lot) e su banche di cellule prestabilite. Nel caso di vaccini batterici e virali, le caratteristiche dell'agente infettivo devono essere dimostrate nella semenza. Inoltre, nel caso di vaccini vivi, la stabilità delle caratteristiche di attenuazione deve essere dimostrata sulla semenza, se questa dimostrazione non è sufficiente, le caratteristiche di attenuazione degli agenti infettivi devono essere dimostrate in fase di produzione.

Nel caso di medicinali derivati dal sangue o plasma umano, è necessario descrivere e documentare la fonte, i criteri e i metodi di raccolta, di trasporto e di conservazione del materiale di partenza, ai sensi in accordo con le prescrizioni di cui alla parte III del presente allegato.

Devono essere descritti gli impianti e le attrezzature di fabbricazione.

- d) Vanno opportunamente comunicati prove e criteri di accettazione utilizzati in tutte le fasi critiche, informazioni sulla qualità e il controllo dei prodotti intermedi, sulla convalida di processo e/o sugli studi di valutazione.
- e) Se la presenza di agenti avventizi potenzialmente patogeni è inevitabile, il materiale corrispondente può essere utilizzato solo se la lavorazione successiva garantisce la loro eliminazione e/o inattivazione. L'eliminazione e/o l'inattivazione vanno convalidate nella sezione che tratta di valutazione della sicurezza virale.
- f) Occorre presentare una descrizione e una discussione dei cambiamenti significativi apportati al processo di fabbricazione durante lo sviluppo e/o sul sito di produzione della sostanza attiva.

3.2.1.3. Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

Vanno forniti dati che evidenzino la struttura e altre caratteristiche della/e sostanza/e attiva/e.

Deve essere data conferma della struttura della/e sostanza/e attiva/e in base a metodi fisico-chimici e/o immunochimici e/o biologici, e vanno fornite informazioni sulle impurezze.

3.2.1.4. Controllo della/e sostanza/e attiva/e

Vanno presentate informazioni particolareggiate sulle specifiche utilizzate per il controllo routinario della/e sostanza/e attiva/e, la giustificazione della scelta di tali specifiche, i metodi di analisi e la loro convalida.

Vanno presentati i risultati del controllo effettuato sui singoli lotti fabbricati durante lo sviluppo.

3.2.1.5. Standard o materiali di riferimento

Le preparazioni e i materiali di riferimento devono essere identificati e descritti dettagliatamente. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimiche e biologiche della Farmacopea Europea.

3.2.1.6. Contenitori e sistema di chiusura della sostanza attiva

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura e loro specifiche.

3.2.1.7. Stabilità della/e sostanza/e attiva/e

- a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti.
- b) Vanno presentati in formato idoneo i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure.
- c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e l'impegno di stabilità successivi all'approvazione.

3.2. 2. *Medicinale finito*

3.2.2.1. Descrizione e composizione del medicinale finito

Deve essere presentata una descrizione del medicinale finito e della sua composizione. Le informazioni devono comprendere la descrizione della forma farmaceutica e della composizione con tutti gli elementi costitutivi del medicinale finito, la loro quantità per unità, la funzione dei componenti:

- della/e sostanza/e attiva/e,
- degli eccipienti, qualunque sia la loro natura o il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, gli adiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.,

- dei componenti del rivestimento esterno dei medicinali destinati ad essere ingeriti o altrimenti somministrati al paziente (capsule rigide e molli, capsule rettali, compresse rivestite, compresse rivestite con film, ecc.),
- tali indicazioni vanno completate con ogni utile precisazione circa il tipo di contenitore e, se del caso, circa il suo sistema di chiusura, unitamente alla specifica dei dispositivi impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione forniti insieme al medicinale.

Per «termini usuali» impiegati per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre indicazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera c):

- per le sostanze elencate nella farmacopea europea o, se non presenti nella farmacopea europea, nella farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione,
- per le altre sostanze la denominazione comune internazionale (INN: International non-proprietary name) raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione,
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione ⁽¹⁾ e/o nella direttiva 94/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 giugno 1994, sulle sostanze coloranti destinate ad essere utilizzate nei prodotti alimentari ⁽²⁾.

Per indicare la «composizione quantitativa» della/e sostanza/e attiva/e del medicinale finito si deve, secondo la forma farmaceutica interessata, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, o per unità di dose, o per unità di peso o di volume.

Le quantità delle sostanze attive presenti in forma di composti o derivati vanno designate quantitativamente dalla massa totale e, se necessario e pertinente, dalla massa della/e entità attive della molecola.

Per i medicinali che contengono una sostanza attiva, oggetto per la prima volta, di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro, la dichiarazione delle quantità di una sostanza attiva che sia un sale o un idrato va sempre espressa in termini di massa della/e entità nella molecola. La composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati successivamente negli Stati membri va dichiarata allo stesso modo della sostanza attiva.

Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze molecolarmente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito un'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a tale unità internazionale. Laddove invece non sia stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara e univoca sull'attività delle sostanze, ricorrendo ove possibile alle unità della Farmacopea europea.

3.2.2.2. Sviluppo farmaceutico

Il presente capitolo tratta delle informazioni sugli studi di sviluppo effettuati per stabilire che la forma di somministrazione, la formula, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguati all'impiego previsto, indicato nel dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

Gli studi del presente capitolo si distinguono dai controlli routinari eseguiti conformemente alle specifiche. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e gli caratteristiche del processo che possono influire sulla riproducibilità per lotti, nonché sull'efficacia e sulla qualità del medicinale. Se opportuno, ulteriori dati di supporto vanno presentati in riferimento ai capitoli pertinenti del modulo 4 (Relazioni di studi non clinici) e del modulo 5 (Relazioni di studi clinici) del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio.

⁽¹⁾ GU L 11 del 14.1.1978, pag. 18.

⁽²⁾ GU L 237 del 10.9.1994, pag. 13.

- a) Occorre documentare la compatibilità della sostanza attiva con gli eccipienti, le caratteristiche fisico-chimiche fondamentali della sostanza attiva che possono influire sull'attività del prodotto finito, o la reciproca compatibilità di diverse sostanze attive in caso di prodotti di associazione.
- b) Occorre documentare la scelta degli eccipienti, soprattutto in relazione alle loro rispettive funzioni e concentrazioni.
- c) Deve essere presentata una descrizione dello sviluppo del prodotto finito, tenendo conto dei modi di somministrazione e d'uso proposti.
- d) Gli eventuali sovradosaggi nella/e formulazione/i devono essere giustificati.
- e) Quanto alle proprietà fisico-chimiche e biologiche, occorre trattare e documentare tutti i parametri che influiscono sull'attività del prodotto finito.
- f) Devono essere presentate la selezione e l'ottimizzazione del processo di fabbricazione, nonché le differenze tra il/i processo/i di fabbricazione utilizzato/i per produrre lotti clinici pilota e il processo utilizzato per fabbricare il medicinale finito proposto.
- g) Deve essere documentata l'idoneità del contenitore e del sistema di chiusura utilizzati per conservare, spedire e usare il prodotto finito. Si dovrà tener conto della possibile interazione tra medicinale contenitore.
- h) Le caratteristiche microbiologiche della forma di somministrazione in relazione ai prodotti non sterili e sterili devono essere conformi alla farmacopea europea e documentati secondo le sue requisiti.
- i) Al fine di fornire informazioni utili ed adeguate per l'etichettatura, va documentata la compatibilità del prodotto finito con il/i diluente/i di ricostituzione o i dispositivi di somministrazione.

3.2.2.3. Processo di fabbricazione del medicinale finito

- a) La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da fornire una sintesi adeguata della natura delle operazioni compiute.

A tal fine essa deve contenere almeno:

- un'indicazione delle varie fasi di fabbricazione, comprese le procedure di controllo e i relativi criteri di accettabilità, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica abbiano potuto dar luogo ad alterazioni dei componenti,
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle precauzioni adottate per garantire l'omogeneità del prodotto finito,
- studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia standard o risulti critico per il prodotto,
- nel caso di medicinali sterili, precisazioni sul processo di sterilizzazione e/o sui processi condotti in condizioni asettiche,
- una formula dettagliata del lotto.

Vanno indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella fabbricazione e nei test.

- b) Vanno presentate le informazioni che si riferiscono ai controlli del prodotto che possono essere effettuati nelle fasi intermedie della fabbricazione, allo scopo di accertare la coerenza del processo produttivo.

Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale alla formula, quando il richiedente ha presentato in via eccezionale un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio di tutte le sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che devono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).

Ciò vale anche quando i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto nel caso in cui il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

- c) Devono essere presentati la descrizione, la documentazione e i risultati degli studi di convalida relativi alle fasi critiche o ai dosaggi critici adottati durante il processo di fabbricazione.

3.2.2.4. Controllo degli eccipienti

- a) Devono essere elencate tutte le materie impiegate nel fabbricare l'/gli eccipiente/i, indicando con precisione dove viene usata nel processo ciascuna materia. Vanno fornite informazioni sulla qualità ed il controllo di tali materie, nonché informazioni che dimostrino che esse sono conformi a standard adeguati all'uso previsto.

Le sostanze coloranti devono comunque soddisfare i requisiti fissati dalle direttive 78/25/CEE o 94/36/CEE. I coloranti inoltre devono soddisfare i criteri di purezza fissati nella direttiva 95/45/CE emendata.

- b) Per ogni eccipiente devono essere precisate le specifiche e relative giustificazioni. Le procedure analitiche vanno descritte e debitamente convalidate.
- c) Occorre prestare particolare attenzione agli eccipienti di origine umana o animale.

Quanto ai provvedimenti specifici ai fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale, anche per gli eccipienti il richiedente deve dimostrare che il medicinale è fabbricato conformemente alle Lineaguida/Principi informativi per interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali e relativi aggiornamenti, pubblicati dalla Commissione nella Gazzetta ufficiale dell'unione europea.

La conformità a tali linee guida/principi informativi può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di idoneità in relazione alla monografia pertinente della farmacopea europea, oppure dati scientifici che dimostrino tale conformità.

- d) Nuovi eccipienti:

Per l'/gli eccipiente/i utilizzato/i per la prima volta in un medicinale, o per una nuova via di somministrazione, occorre fornire — in base al formato della sostanza attiva precedentemente descritto — informazioni complete sulla fabbricazione, la caratterizzazione e i controlli, con riferimenti ai dati d'appoggio sulla sicurezza, sia non clinici che clinici.

Deve essere presentato un documento contenente informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche particolareggiate, disposte in un formato conforme a quello del capitolo sulla/e sostanza/e attiva/e del modulo 3.

Le informazioni sul/sui nuovo/i eccipiente/i possono essere presentate come documento a sé stante conformemente al formato descritto al paragrafo precedente. Se il richiedente è diverso dal fabbricante del nuovo eccipiente, tale documento a sé stante deve essere messo a disposizione del richiedente affinché lo presenti alle autorità competenti.

Ulteriori informazioni sugli studi di tossicità relativi al nuovo eccipiente vanno presentati nel modulo 4 del dossier.

Gli studi clinici vanno presentati nel modulo 5.

3.2.2.5. Controllo del medicinale finito

Ai fini del controllo del medicinale finito, per lotto di fabbricazione di un medicinale si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.

Salvo debita motivazione, le tolleranze massime in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il $\pm 5\%$ al momento della fabbricazione.

Devono essere fornite informazioni dettagliate sulle specifiche, sulle giustificazioni (rilascio e durata di validità) della scelta, metodi di analisi e loro convalida.

3.2.2.6. Standard o materiali di riferimento

Se non si è provveduto in precedenza nella sezione riguardante la sostanza attiva, le preparazioni e gli standard di riferimento utilizzati per le prove sul medicinale finito devono essere identificati e dettagliatamente descritti.

3.2.2.7. Contenitore e chiusura del medicinale finito

Deve essere fornita una descrizione del contenitore e del/dei sistema/i di chiusura, compresa l'identità di tutti i materiali di confezionamento primario e loro specificazioni, a loro volta corredate di descrizione e identificazione. Se necessario, vanno esposti i metodi non inerenti alla farmacopea (con convalida).

Per i materiali d'imballaggio esterno non funzionale va presentata solo una breve descrizione, mentre per i materiali d'imballaggio esterno funzionale occorrono informazioni aggiuntive.

3.2.2.8. Stabilità del medicinale finito

- a) Occorre riassumere i tipi di studi eseguiti, i protocolli utilizzati e i risultati ottenuti;
- b) Vanno presentati in idoneo formato i risultati particolareggiati degli studi di stabilità, comprese le informazioni sulle procedure analitiche utilizzate per elaborare i dati e sulla convalida di tali procedure; nel caso dei vaccini, vanno eventualmente fornite informazioni sulla stabilità cumulativa;
- c) Vanno presentati il protocollo di stabilità e gli impegni assunti in merito alla stabilità cui ottemperare successivamente all'approvazione.

4. MODULO 4: RELAZIONI NON CLINICHE

4.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 4 è la seguente:

- Indice
- Relazioni di studi
 - *Farmacologia*
 - Farmacodinamica primaria
 - Farmacodinamica secondaria
 - Farmacologia della sicurezza
 - Interazioni farmacodinamiche
 - *Farmacocinetica*
 - Metodi analitici e relazioni di convalida
 - Assorbimento
 - Distribuzione
 - Metabolismo
 - Escrezione
 - Interazioni farmacocinetiche (non cliniche)
 - Altri studi farmacocinetici

- *Tossicologia*
 - Tossicità per somministrazione unica
 - Tossicità per somministrazioni ripetute
 - Genotossicità
 - In vitro
 - In vivo (comprese le valutazioni tossicocinetiche di supporto)
 - Cancerogenicità
 - Studi a lungo termine
 - Studi a breve o medio termine
 - Altri studi
 - Tossicità riproduttiva e dello sviluppo
 - Fertilità e primo sviluppo embrionale
 - Sviluppo embrio-fetale
 - Sviluppo prenatale e postnatale
 - Studi in cui si somministrano dosi alla progenie (animali giovani) e/o la si valuta
 - Tolleranza locale
- *Altri studi tossicologici*
 - Antigenicità
 - Immunotossicità
 - Studi dei meccanismi
 - Dipendenza
 - Metaboliti
 - Impurezze
 - Altro
- Bibliografia

4.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

- (1) Le prove tossicologiche e farmacologiche devono mettere in evidenza:
 - a) la potenziale tossicità del prodotto, i suoi eventuali effetti tossici dannosi o indesiderati alle condizioni d'impiego previste nell'uomo, che devono essere valutati in funzione dello stato patologico;
 - b) le proprietà farmacologiche del prodotto in rapporto con l'impiego proposto per l'uomo sotto l'aspetto quantitativo e qualitativo. Tutti i risultati devono essere attendibili e idonei ad essere generalizzati. A questo scopo, ove opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici, sia nell'elaborazione di metodi sperimentali, sia nella valutazione dei risultati.

È inoltre necessario che al clinico venga illustrato il potenziale terapeutico e tossicologico del prodotto.

- (2) Nel caso di medicinali di origine biologica, quali i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue o plasma umano, i requisiti del presente modulo possono richiedere un adattamento ai singoli prodotti; per tale motivo il richiedente deve motivare il programma delle prove eseguite.

Nella definizione di tale programma si terrà conto degli elementi seguenti:

tutte le prove per le quali è prevista una somministrazione ripetuta del prodotto devono tener conto dell'eventuale induzione di anticorpi e interferenza da anticorpi;

valutazione dell'opportunità di esaminare la funzione riproduttiva, la tossicità embrio—fetale e perinatale, il potenziale mutageno e cancerogeno. Qualora i componenti incriminati non fossero la/ e sostanza/e attiva/e, lo studio può essere sostituito dalla convalida dell'eliminazione dei componenti in questione.

- (3) Occorre esaminare la tossicità e la farmacocinetica di un eccipiente utilizzato per la prima volta in campo farmaceutico.
- (4) Qualora sussista la possibilità di una degradazione significativa del medicinale durante la conservazione, occorre esaminare la tossicologia dei prodotti di degradazione.

4.2.1. *Farmacologia*

Lo studio di farmacologia deve essere condotto seguendo due impostazioni distinte.

- Nella prima devono essere indagate e descritte adeguatamente le azioni relative all'impiego terapeutico proposto. Ove possibile, vanno usate determinazioni riconosciuti e convalidati, sia in vivo che in vitro. Le nuove tecniche sperimentali devono essere descritte in dettaglio, in modo che si possano ripetere. I risultati vanno presentati in forma quantitativa, utilizzando ad esempio curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc. Confronti con dati relativi ad una o più sostanze con azione terapeutica analoga vanno effettuati ogniqualvolta sia possibile.
- Nella seconda il richiedente deve indagare i potenziali effetti farmacodinamici indesiderati della sostanza sulle funzioni fisiologiche. Le indagini vanno eseguite con esposizioni entro i limiti terapeutici previsti e al di sopra di essi. Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in dettaglio in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. Qualsiasi sospetta modifica delle risposte derivante da ripetute somministrazioni della sostanza deve essere indagata.

Quanto all'interazione farmacodinamica di medicinali, i test sulle associazioni di sostanze attive possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni dell'effetto terapeutico. Nel primo caso lo studio farmacodinamico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso terapeutico. Nel secondo caso, poiché la motivazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dalla sperimentazione terapeutica, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione siano verificabili sull'animale, e controllare almeno l'importanza degli effetti collaterali.

4.2.2. *Farmacocinetica*

S'intende per farmacocinetica lo studio della sorte che la sostanza attiva e i suoi metaboliti subiscono negli organismi. Essa comprende lo studio dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo (biotrasformazione) e dell'escrezione di tali sostanze.

Lo studio di queste diverse fasi può essere effettuato soprattutto con metodi fisici, chimici o eventualmente biologici, nonché mediante la rilevazione dell'effettiva attività farmacodinamica della sostanza stessa.

Le informazioni relative alla distribuzione e all'eliminazione occorrono in tutti i casi in cui tali indicazioni sono indispensabili per stabilire la dose per l'uomo, nonché per le sostanze chemioterapiche (antibiotici, ecc.) e per quei prodotti il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici (ad esempio numerosi mezzi diagnostici, ecc.).

Gli studi in vitro possono essere favoriti dalla possibilità di utilizzare materiale umano per confrontarlo con quello animale (legame proteico, metabolismo, interazione farmaco-farmaco).

Per tutte le sostanze farmacologicamente attive è necessario l'esame farmacocinetico. Nel caso di nuove associazioni di sostanze note e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche possono non essere richieste, qualora le prove tossicologiche e le sperimentazioni terapeutiche lo giustifichino.

Il programma farmacocinetico deve essere concepito in modo da consentire il confronto e l'estrapolazione tra l'uomo e l'animale.

4.2.3. Tossicologia

a) Tossicità per somministrazione unica

Una prova di tossicità per somministrazione unica è uno studio qualitativo e quantitativo delle reazioni tossiche che possono risultare da una somministrazione unica della sostanza o delle sostanze attive contenute nel medicinale, nelle proporzioni e nello stato chimico-fisico in cui sono presenti nel prodotto stesso.

La prova di tossicità per somministrazione unica deve essere eseguita conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

b) Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o anatomopatologiche conseguenti alla somministrazione ripetuta della sostanza o dell'associazione delle sostanze attive sotto esame, e a stabilire la relazione di tali alterazioni con la posologia.

In linea generale è utile che vengano fatte due prove, una a breve termine, di durata compresa tra due e quattro settimane, e una a lungo termine, di durata dipendente dalle condizioni di uso clinico. Quest'ultima prova serve a descrivere gli effetti potenzialmente avversi cui occorre prestare attenzione negli studi clinici. La durata è stabilita nei pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia.

c) Genotossicità

Lo studio del potenziale mutageno e clastogeno ha lo scopo di rivelare eventuali cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule. Le sostanze mutagene possono costituire un pericolo per la salute, perché l'esposizione ad esse può indurre mutazioni di linea germinale, con la possibilità di disfunzioni congenite e il rischio di mutazioni somatiche, comprese quelle cancerogene. Questi studi sono obbligatori per ogni nuova sostanza.

d) Cancerogenicità

Abitualmente vengono richieste sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni:

1. Tali studi devono essere eseguiti per ogni medicinale di cui si prevede un uso clinico per un lungo periodo della vita del paziente, costante oppure ripetuto in modo intermittente.
2. Questi studi sono raccomandati per alcuni medicinali, qualora sussistano timori di effetti cancerogeni, ad esempio risalenti a prodotti della stessa classe o di struttura analoga, o a riscontri di studi sulla tossicità per somministrazioni ripetute.
3. Non sono necessari studi di composti inequivocabilmente genotossici, perché vengono ritenuti cancerogeni trasversalmente alle specie e fattori di rischio per l'uomo. Se si vuole somministrare all'uomo in modo cronico un medicinale di questo tipo, può essere necessario uno studio cronico per individuare effetti cancerogeni precoci.

e) Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Le indagini sugli eventuali effetti nocivi sulla fertilità maschile e femminile nonché sulla prole vanno effettuate con test adeguati.

Esse comprendono studi degli effetti sulla fertilità maschile o femminile adulta, studi degli effetti tossici e teratogeni in tutte le fasi dello sviluppo, dal concepimento alla maturità sessuale, nonché studi degli effetti latenti, quando il medicinale in esame viene somministrato alla femmina durante la gravidanza.

La non realizzazione di tali prove deve essere debitamente motivata.

A seconda delle indicazioni d'uso del medicinale, si possono autorizzare ulteriori studi sullo sviluppo quando si somministra il medicinale alla progenie.

Gli studi di tossicità embrio-fetale vanno di norma condotti su due specie di mammiferi, una delle quali non roditrice. Gli studi peri- e postnatali devono essere condotti su almeno una specie. Laddove una determinata specie presenta per un dato medicinale un metabolismo analogo a quello dell'uomo, sarebbe opportuno inserire tale specie nella prova. Una delle specie utilizzate dovrebbe inoltre corrispondere alla specie utilizzata per gli studi di tossicità per somministrazione ripetuta.

Il disegno dello studio è determinato tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

f) Tolleranza locale

Gli studi della tolleranza locale devono individuare se i medicinali (sia le sostanze attive che gli eccipienti) sono tollerati nei punti del corpo che possono entrare in contatto con il medicinale a seguito della sua somministrazione nell'uso clinico. Le prove effettuate devono garantire una distinzione tra gli effetti meccanici della somministrazione, oppure un'azione meramente fisico-chimica del prodotto, e gli effetti tossicologici o farmacodinamici.

Le prove di tolleranza locale devono essere eseguite con il preparato sviluppato per l'uso umano, utilizzando il veicolo e/o gli eccipienti per trattare il/i gruppo/i di controllo. All'occorrenza vanno inclusi i controlli positivi e le sostanze di riferimento.

Le prove di tolleranza locale (scelta delle specie, durata, frequenza, via di somministrazione, dosi) devono essere progettate tenendo conto del problema da indagare e delle condizioni di somministrazione proposte per l'uso clinico. Se rilevante, occorre controllare la reversibilità delle lesioni locali.

Gli studi sull'animale possono essere sostituiti con prove in vitro convalidate, a condizione che i risultati delle prove siano di qualità e utilità equivalenti per la valutazione di sicurezza.

Per i prodotti chimici applicati alla pelle (ad esempio cutanei, rettali, vaginali) il potenziale sensibilizzante deve essere valutato con almeno uno dei metodi attualmente disponibili (il test sulle cavie o il test sui linfonodi locali).

5. MODULO 5: RELAZIONI SUGLI STUDI CLINICI

5.1. **Formato e presentazione**

L'impostazione generale del modulo 5 è la seguente:

- Indice delle relazioni di studi clinici
- Elenco sotto forma di tabelle di tutti gli studi clinici
- Relazioni di studi clinici
 - *Relazioni di studi biofarmaceutici*
 - Relazioni di studi di biodisponibilità
 - Relazioni di studi comparativi di biodisponibilità e di bioequivalenza
 - Relazioni di studi di correlazione in vitro-in vivo
 - Relazioni di metodi bioanalitici e analitici

- *Relazioni di studi in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*
 - Relazioni di studi di legame alle proteine plasmatiche
 - Relazioni di studi di metabolismo epatico e di interazione
 - Relazioni di studi con uso di altri biomateriali umani
- *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*
 - Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani
 - Relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su pazienti
 - Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore intrinseco
 - Relazioni di studi farmacocinetici sul fattore estrinseco
 - Relazioni di studi farmacocinetici di popolazione
- *Relazioni di studi farmacodinamici sull'uomo*
 - Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su soggetti sani
 - Relazioni di studi farmacodinamici e farmacocinetici / farmacodinamici su pazienti
- *Relazioni di studi sull'efficacia e la sicurezza*
 - Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione asserita
 - Relazioni di studi clinici non controllati
 - Relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio, comprese analisi formali integrate, metanalisi ed analisi di collegamento
 - Altre relazioni di studi
- *Relazioni di esperienze successive all'immissione in commercio*
- Bibliografia

5.2. **Contenuto: principi e requisiti fondamentali**

Occorre prestare particolare attenzione agli elementi che seguono.

- a) Le informazioni cliniche da fornire ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e dell'articolo 10, paragrafo 1, della presente direttiva devono consentire il formarsi di un parere sufficientemente fondato e scientificamente valido sulla rispondenza del medicinale ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per questo motivo è fondamentale che siano comunicati i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche effettuate, tanto favorevoli che sfavorevoli.
- b) Le sperimentazioni cliniche devono sempre essere precedute da sufficienti prove tossicologiche e farmacologiche eseguite sull'animale secondo le disposizioni del modulo 4 del presente allegato. L'investigatore deve prendere conoscenza delle conclusioni dell'esame farmacologico e tossicologico e pertanto il richiedente deve quanto meno fornirgli il fascicolo dell'investigatore, comprendente tutte le pertinenti informazioni note prima dell'esecuzione della sperimentazione clinica, compresi eventuali dati chimici, farmacologici e biologici, nonché dati tossicologici, farmacocinetici e farmacodinamici derivati dagli animali, e i risultati di precedenti sperimentazioni cliniche con dati in grado di giustificare il tipo, le dimensioni e la durata della prova proposta; le relazioni farmacologiche e tossicologiche complete devono essere fornite su richiesta. Nel caso di materiale di origine umana o animale occorre utilizzare tutti i mezzi necessari per accertarsi che prima dell'inizio della sperimentazione il materiale sia esente dalla trasmissione di agenti infettivi.

- c) I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio devono garantire che i documenti delle sperimentazioni cliniche importanti (soprattutto i moduli per i «case reports»), diversi dalla documentazione medica sui soggetti, siano conservati dai proprietari dei dati:

- per almeno 15 anni dopo il completamento o l'interruzione della sperimentazione,
- per almeno 2 anni dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio più recente nella Comunità europea e se non sono in corso né sono previste domande di immissione in commercio nella Comunità europea,
- per almeno 2 anni dopo l'interruzione ufficiale dello sviluppo clinico del prodotto sperimentale.

La documentazione medica dei soggetti andrà conservata ai sensi della legislazione applicabile e per il periodo massimo previsto dall'ospedale, l'istituto o il laboratorio privato.

I documenti possono essere tuttavia conservati per periodi più lunghi, qualora sia previsto dalle prescrizioni regolamentari applicabili o da un accordo con lo sponsor, che ha la responsabilità di avvertire l'ospedale, l'istituto o il laboratorio quando non è più necessario conservare i documenti.

Lo sponsor o altro proprietario dei dati conserva tutta la documentazione relativa alla sperimentazione per tutta la durata dell'autorizzazione del prodotto. Questa documentazione comprende: il protocollo, compreso il rationale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia di esecuzione della sperimentazione, con le condizioni in cui essa è stata eseguita unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito a: il prodotto oggetto di sperimentazione, il medicinale di riferimento e/o il placebo utilizzati; le procedure operative standard; tutti i pareri scritti sul protocollo e sulle procedure; la fascicolo dell'investigatore; i moduli per i «case reports» per ogni soggetto sottoposto a sperimentazione; la relazione finale; eventuale/i certificato/i di verifica dello studio. Lo sponsor o il proprietario successivo deve conservare la relazione finale per un periodo di cinque anni dopo la scadenza dell'autorizzazione del medicinale.

Per le sperimentazioni effettuate nella Comunità europea inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prendere ulteriori provvedimenti per archiviare la documentazione conformemente alle disposizioni della direttiva 2001/20/CE e relativi orientamenti/linee guida particolareggiate d'attuazione.

Vanno documentati tutti i cambiamenti di proprietà dei dati.

Tutti i dati e documenti devono essere immediatamente disponibili su richiesta delle autorità competenti.

- d) Le informazioni relative ad ogni sperimentazione clinica devono contenere sufficienti particolari per consentire la formazione di un giudizio obiettivo, come:

- il protocollo, compreso il rationale, gli obiettivi e il modello statistico, nonché la metodologia della sperimentazione, le condizioni in cui è stata eseguita, unitamente ad indicazioni particolareggiate in merito al prodotto oggetto di prova
- eventuale/i certificato/i di verifica dello studio
- elenco dell'/degli investigatore/i; per ciascun investigatore occorre fornire nome, indirizzo, titoli, qualifiche e compiti clinici, nonché indicare dove è stata eseguita la prova e presentare le informazioni separate per ogni singolo paziente, compreso il modulo per i «case reports» per ogni soggetto sottoposto a prova
- la relazione finale firmata dall'investigatore e, nel caso di sperimentazioni multicentriche, da tutti gli investigatori o dall'investigatore (principale) di coordinamento.

- e) I dati particolareggiati delle sperimentazioni cliniche di cui sopra devono essere trasmessi alle autorità competenti. Tuttavia, d'accordo con queste ultime, il richiedente potrà tralasciare parte delle informazioni suddette. La documentazione completa sarà comunque fornita immediatamente su richiesta.

L'investigatore dovrà infine trarre le proprie conclusioni pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sulla sicurezza del prodotto in condizioni normali d'uso, sulla tolleranza, sull'efficacia, con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e controindicazioni, alla posologia e durata media del trattamento, nonché eventualmente alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici per sovradosaggio. L'investigatore principale che presenta i risultati di uno studio multicentrico deve formulare nelle sue conclusioni un parere a nome di tutti i centri in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale oggetto dello studio.

- f) Le osservazioni cliniche devono essere riassunte per ogni sperimentazione indicando:
- 1) il numero dei soggetti trattati, ripartiti per sesso;
 - 2) la scelta e la composizione per età dei gruppi di pazienti sottoposti a sperimentazione e le prove comparative;
 - 3) il numero dei pazienti che hanno interrotto la sperimentazione prima del termine, nonché i motivi dell'interruzione;
 - 4) in caso di sperimentazioni controllate, svolte nelle condizioni sopraindicate, se il gruppo di controllo:
 - non sia stato sottoposto ad alcun trattamento terapeutico
 - abbia ricevuto un placebo
 - abbia ricevuto un altro medicinale di effetto noto
 - abbia ricevuto un trattamento non farmacologico
 - 5) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;
 - 6) precisazioni sui soggetti a rischio maggiore, per esempio anziani, bambini, donne gestanti o in periodo mestruale, o soggetti il cui particolare stato fisiologico o patologico deve essere tenuto in considerazione;
 - 7) parametri o criteri di valutazione dell'efficacia e i risultati espressi secondo tali parametri;
 - 8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute.
- g) L'investigatore inoltre deve sempre segnalare le osservazioni fatte su:
- 1) Gli eventuali fenomeni di assuefazione, di farmacodipendenza o di privazione;
 - 2) le interazioni accertate con altri farmaci somministrati contemporaneamente;
 - 3) i criteri in base ai quali determinati pazienti sono stati esclusi dalle sperimentazioni;
 - 4) eventuali casi di decesso verificatisi durante la sperimentazione o nel periodo susseguente.
- h) Le informazioni relative ad una nuova associazione di sostanze medicinali devono essere identiche a quelle prescritte per un nuovo medicinale e giustificare l'associazione sotto l'aspetto della sicurezza ed efficacia.
- i) La mancanza totale o parziale di dati deve essere giustificata. Quando nel corso delle sperimentazioni si producono effetti imprevisti, occorre eseguire ed analizzare ulteriori prove precliniche, tossicologiche e farmacologiche.
- j) Nel caso di medicinali destinati ad una somministrazione prolungata occorre fornire ragguagli sulle eventuali modifiche intervenute nell'azione farmacologica dopo somministrazione ripetuta, nonché sulla fissazione della posologia a lungo termine.

5.2.1. Relazioni sugli studi biofarmaceutici

Occorre presentare relazioni sugli studi comparativi di biodisponibilità, di biodisponibilità, di bioequivalenza, nonché relazioni di studi di correlazione in vitro e in vivo e di metodi bioanalitici e analitici.

All'occorrenza va inoltre effettuata una valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza tra i medicinali di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a).

5.2.2. *Relazioni sugli studi effettuati in campo farmacocinetico con uso di biomateriali umani*

Ai fini del presente allegato per biomateriali umani s'intendono proteine, cellule, tessuti e materiali correlati di origine umana usati in vitro o ex vivo per valutare le proprietà farmacocinetiche delle sostanze farmaceutiche.

Sotto questo profilo occorre presentare relazioni sugli studi di legame alle proteine plasmatiche, di metabolismo epatico e di interazione delle sostanze attive, nonché di studi con uso di altri biomateriali umani.

5.2.3. *Relazioni di studi farmacocinetici sull'uomo*

a) Occorre descrivere le seguenti caratteristiche farmacocinetiche:

- assorbimento (velocità e quantità),
- distribuzione,
- metabolismo,
- escrezione.

Occorre descrivere le caratteristiche clinicamente significative, comprese le implicazioni dei dati cinetici sul regime posologico, in particolare per i pazienti a rischio, nonché le differenze tra l'uomo e le specie animali utilizzate nel corso degli studi preclinici.

Oltre ai normali studi farmacocinetici a campionatura multipla, anche le analisi farmacocinetiche di popolazione basate su campionamento ridotto durante gli studi clinici possono servire ad affrontare i problemi del contributo di fattori intrinseci ed estrinseci alla variabilità nella relazione posologia/risposta farmacocinetica. Vanno presentate relazioni di studi farmacocinetici e di tollerabilità iniziale su soggetti sani e su pazienti, relazioni di studi farmacocinetici di valutazione dei fattori intrinseci ed estrinseci, nonché relazioni di studi farmacocinetici sulla popolazione.

b) Se il medicinale deve essere correttamente impiegato simultaneamente con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere studiate le interazioni farmacocinetiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.4. *Relazioni sugli studi farmacodinamici sull'uomo*

a) Occorre dimostrare l'azione farmacodinamica correlata con l'efficacia, comprendendo:

- la relazione dose-risposta e il suo sviluppo nel tempo,
- la motivazione della posologia e delle condizioni di somministrazione,
- se possibile, le modalità d'azione.

Occorre descrivere l'azione farmacodinamica non correlata con l'efficacia.

L'accertamento di effetti farmacodinamici nell'uomo non è di per sé sufficiente per trarre conclusioni circa un particolare effetto terapeutico potenziale.

- b) Se il medicinale deve essere normalmente impiegato in concomitanza con altri medicinali, si devono fornire informazioni sulle prove di somministrazione congiunta effettuate per mettere in evidenza eventuali modifiche dell'azione farmacologica.

Devono essere indagate le interazioni farmacodinamiche tra la sostanza attiva e altri medicinali o sostanze.

5.2.5. Relazioni sugli studi sull'efficacia e la sicurezza

5.2.5.1. Relazioni di studi clinici controllati concernenti l'indicazione richiesta

In generale, le sperimentazioni cliniche vanno effettuate sotto forma di «prove cliniche controllate» se possibile, randomizzate e se opportuno contro placebo e contro un medicinale noto di riconosciuto valore terapeutico; ogni diverso disegno di studio deve essere giustificata. Il trattamento dei gruppi di controllo varia caso per caso e dipende anche da considerazioni di carattere etico e dall'area terapeutica; così a volte può essere più interessante confrontare l'efficacia di un nuovo medicinale con quella di un medicinale affermato di comprovato valore terapeutico, piuttosto che con l'effetto di un placebo.

- (1) Nella misura del possibile, ma soprattutto quando si tratta di sperimentazioni in cui l'effetto del medicinale non è obiettivamente misurabile, si devono porre in atto i mezzi necessari per evitare bias, ricorrendo anche alla randomizzazione e ai metodi in ceco.
- (2) Il protocollo della sperimentazione deve comprendere una descrizione completa dei metodi statistici da utilizzare, il numero e i motivi che giustificano l'inclusione dei pazienti (compresi i calcoli sulla potenza dello studio), il livello di significatività da utilizzare e la descrizione dell'unità statistica. Occorre documentare le misure adottate per evitare bias, in particolare i metodi di randomizzazione. La partecipazione di un gran numero di pazienti ad una sperimentazione non deve in nessun caso essere considerata atta a sostituire uno studio adeguatamente controllato.

I dati di sicurezza devono essere verificati tenendo conto degli orientamenti/linee guida pubblicati dalla Commissione, prestando particolare attenzione ad eventi che hanno prodotto modifiche di posologia o necessità di somministrazione simultanea di medicinali, eventi avversi gravi, eventi che causano interruzioni e decessi. I pazienti o gruppi di pazienti a maggior rischio vanno identificati e occorre prestare particolare attenzione a pazienti potenzialmente vulnerabili che possono essere presenti in numero ridotto, ad esempio bambini, donne in gravidanza, anziani vulnerabili con evidenti anomalie del metabolismo o dell'escrezione, ecc. L'implicazione della valutazione di sicurezza sugli eventuali usi del medicinale deve essere descritta.

5.2.5.2. Relazioni sugli studi clinici non controllati, relazioni di analisi di dati relativi a più di uno studio e altre relazioni di studi clinici

Occorre fornire queste relazioni.

5.2.6. Relazioni sull'esperienza successiva all'immissione in commercio

Se il medicinale è già autorizzato in paesi terzi, occorre fornire le informazioni riguardanti le reazioni avverse a tale medicinale e ad altri medicinali contenenti la/e stessa/e sostanza/e attiva/e, eventualmente con riferimento ai tassi di utilizzo.

5.2.7. Moduli per i «case reports» la relazione delle prove ed elenchi dei singoli pazienti

Quando vengono trasmessi conformemente ai pertinenti orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, i moduli per i «case reports» e gli elenchi dei dati sui singoli pazienti vanno forniti e presentati nello stesso ordine delle relazioni di studi clinici e classificati per studio.

PARTE II

DOSSIER SPECIFICI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO — REQUISITI SPECIFICI

Alcuni medicinali presentano caratteristiche specifiche tali che tutti i requisiti relativi alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, di cui alla parte I del presente allegato, vanno adattati. Per tener conto di queste particolari situazioni i richiedenti devono attenersi ad una presentazione adeguata ed adattata del dossier.

1. IMPIEGO MEDICO BEN NOTO

Per i medicinali la/e cui sostanza/e attiva/e hanno/hanno avuto un «impiego medico ben noto» ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto ii), e presentano un'efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza, si applicano le seguenti regole specifiche.

Il richiedente presenta i moduli 1, 2 e 3 descritti nella parte I del presente allegato.

Quanto ai moduli 4 e 5, una bibliografia scientifica particolareggiata deve affrontare le caratteristiche cliniche e non cliniche.

Per dimostrare l'impiego medico ben noto, vanno applicate le seguenti regole:

- a) I fattori da considerare per stabilire che i componenti di un medicinale sono d'impiego medico ben noto sono:
 - l'arco di tempo durante il quale una sostanza è stata utilizzata,
 - gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza,
 - il grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza (in base alla letteratura scientifica pubblicata), e
 - la coerenza delle valutazioni scientifiche.

Pertanto possono essere necessari tempi diversi per stabilire l'impiego medico ben noto di sostanze differenti. In ogni caso però il periodo minimo necessario per stabilire se un componente di un medicinale sia d'impiego medico ben noto è di almeno 10 anni dal primo uso sistematico e documentato nella Comunità della sostanza in questione come medicinale.

- b) La documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di sicurezza e/o efficacia e deve contenere, o rifarsi ad, un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e contributi scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare di tipo comparativo. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole. Riguardo alle norme sull'«impiego medico ben noto», è in particolare necessario chiarire che i «riferimenti bibliografici» ad altre fonti probanti (studi posteriori alla commercializzazione, studi epidemiologici, ecc.) e non solo a dati relativi ai test e alle sperimentazioni possano costituire prove valide della sicurezza e dell'efficacia di un prodotto se una domanda spiega e giustifica in modo soddisfacente l'uso di tali fonti d'informazione.
- c) Occorre prestare particolare attenzione alle eventuali lacune nelle informazioni e spiegare perché l'efficacia del prodotto si possa considerare accettabile sotto il profilo della sicurezza e/o dell'efficacia nonostante l'assenza di alcuni studi.
- d) Le rassegne non cliniche e/o cliniche devono spiegare la rilevanza di tutti i dati presentati concernenti un prodotto diverso da quello che s'intende mettere in commercio. Si deve giudicare se tale prodotto possa essere considerato simile a quello da autorizzare nonostante le differenze esistenti.
- e) L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e i richiedenti devono attribuirle particolare importanza.

2. MEDICINALI ESSENZIALMENTE SIMILI

- a) Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto i), (prodotti essenzialmente simili) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio originale abbia consentito al richiedente di fare riferimento al contenuto dei suoi moduli 4 e 5.
- b) Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), (prodotti essenzialmente simili, cioè medicinali generici) devono contenere i dati di cui ai moduli 1, 2 e 3 della parte I del presente allegato, unitamente ai dati che dimostrano la biodisponibilità e la bioequivalenza con il medicinale originale, a condizione che quest'ultimo non sia un medicinale di origine biologica (v. parte II, modulo 4, medicinali simili di origine biologica).

Per questi prodotti le rassegne e i riassunti clinici e non clinici devono evidenziare in particolare i seguenti elementi:

- i motivi per cui si asserisce la natura essenzialmente simile;
- un riassunto delle impurezze presenti in lotti della/e sostanza/e attiva/e e nel medicinale finito (e, se pertinente, i prodotti di degradazione che si formano durante la conservazione), di cui si propone l'uso nel prodotto da commercializzare insieme a una valutazione di tali impurezze;
- una valutazione degli studi di bioequivalenza o il motivo per cui tali studi non sono stati eseguiti con riferimento agli orientamenti/linee guida «Studio di biodisponibilità e bioequivalenza»;
- un aggiornamento sulle letterature pubblicate che interessano la sostanza e la domanda in oggetto. A questo scopo si possono commentare articoli di riviste di livello riconosciuto;
- ogni affermazione riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non nota o non dedotta dalle proprietà del medicinale e/o della sua categoria terapeutica deve essere discussa nelle rassegne/sommari non clinici/clinici e deve essere comprovata dalla letteratura pubblica e/o da studi complementari;
- eventualmente, ulteriori dati atti a dimostrare l'equivalenza sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia di diversi sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata, che deve essere fornita dal richiedente che sostiene la natura essenzialmente simile alla sostanza attiva esistente.

3. DATI COMPLEMENTARI RICHIESTI IN SITUAZIONI SPECIFICHE

Qualora la sostanza attiva di un medicinale essenzialmente simile contenga la stessa parte terapeuticamente attiva del medicinale originale autorizzato associata ad un diverso sale/estere composto/derivato, occorre comprovare che non vi sono cambiamenti della farmacocinetica della parte attiva, della farmacodinamica e/o della tossicità che potrebbero mutarne il profilo di sicurezza/efficacia. Se ciò non si verifica, tale associazione va considerata come nuova sostanza attiva.

Qualora un medicinale sia destinato ad un diverso uso terapeutico, o presentato in una forma farmaceutica diversa, o somministrato per vie diverse o in dosi diverse o con una posologia diversa, occorre fornire i risultati delle pertinenti prove tossicologiche, farmacologiche e/o sperimentazioni cliniche.

4. MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA SIMILI

Le disposizioni dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a), punto iii), possono non essere sufficienti nel caso di medicinali di origine biologica. Se le informazioni richieste nel caso di prodotti essenzialmente simili (medicinali generici) non consentono di dimostrare che due medicinali di origine biologica sono simili, occorre fornire dati complementari, attinenti in particolare al profilo tossicologico e clinico.

Se un medicinale biologico, definito nella parte I, paragrafo 3.2 di questo allegato, che fa riferimento a un medicinale originale che aveva ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità, è oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da un richiedente indipendente dopo la scadenza del periodo di protezione dei dati, occorre seguire la seguente impostazione.

- Le informazioni da fornire non devono limitarsi ai moduli 1, 2 e 3 (dati farmaceutici, chimici e biologici), integrati da dati di bioequivalenza e biodisponibilità. Il tipo e la quantità di dati da aggiungere (tossicologici, altri dati non clinici e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici/e.
- Vista la diversità dei medicinali di origine biologica, la necessità di determinati studi di cui ai moduli 4 e 5 va stabilita dall'autorità competente, tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni singolo medicinale.

I principi generali da applicare sono contenuti in orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, che tengono conto delle caratteristiche del medicinale di origine biologica interessato. Se il medicinale originariamente autorizzato ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

5. MEDICINALI AD ASSOCIAZIONE FISSA

Le domande ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera b), devono riferirsi a nuovi medicinali composti da almeno due sostanze attive non precedentemente autorizzate come medicinale ad associazione fissa.

Per queste domande occorre presentare un dossier completo (moduli da 1 a 5) per i medicinali ad associazione fissa. Se possibile, occorre presentare informazioni relative ai siti di fabbricazione e alla valutazione di sicurezza per gli agenti avventizi.

6. DOCUMENTAZIONE PER DOMANDE IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Quando, come dispone l'articolo 22, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'impiego in quanto:

- i casi per i quali sono indicati i medicinali in questione sono tanto rari che non si può ragionevolmente pretendere dal richiedente che fornisca riscontri completi, oppure
- l'attuale grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche non consente di raccogliere informazioni complete, oppure
- i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali informazioni,

l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata ad alcune specifiche condizioni:

- il richiedente deve portare a termine un determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente; in base ai risultati ottenuti si procede ad una nuova valutazione del profilo rischi/beneficio,
- il medicinale considerato deve essere venduto solo su prescrizione medica e in taluni casi la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico, possibilmente in ambiente ospedaliero e, in caso di radiofarmaci, da una persona autorizzata,
- il foglietto illustrativo e tutte le altre informazioni mediche devono richiamare l'attenzione del medico curante sul fatto che le conoscenze disponibili sul medicinale considerato sotto determinati aspetti non sono ancora sufficienti.

7. DOMANDE MISTE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Per domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio s'intendono domande di autorizzazione all'immissione i cui moduli 4 e/o 5 consistono di una combinazione di relazioni di studi non clinici e/o clinici limitati eseguiti dal richiedente, e di riferimenti bibliografici. La composizione di tutti gli altri moduli è conforme alle indicazioni della parte I del presente allegato. L'autorità competente decide caso per caso se accettare il formato presentato dal richiedente.

PARTE III

MEDICINALI PARTICOLARI

Questa parte riporta le disposizioni specifiche relative alla natura dei medicinali propriamente identificati.

1. **MEDICINALI DI ORIGINE BIOLOGICA**1.1. **Medicinali derivati dal plasma**

Per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano e in deroga alle disposizioni del modulo 3, i requisiti di cui alle «Informazioni relative alle materie prime e ai materiali sussidiari», per le materie prime composte da sangue/plasma umano possono essere sostituite da un master file del plasma certificato ai sensi della presente parte.

a) **Principi**

Ai fini del presente allegato:

- Per master file del plasma s'intende una documentazione a sé stante separata dal dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, che fornisce ogni dettagliata informazione pertinente alle caratteristiche di tutto il plasma umano utilizzato come materia prima e/o sussidiaria per la fabbricazione di frazioni intermedie/ sottofrazioni componenti dell'eccipiente e della/e sostanza/e attiva/e, che sono parte dei medicinali o dei dispositivi medici di cui alla direttiva 2000/70/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 novembre 2000, che modifica la direttiva 93/42/CEE del Consiglio per quanto riguarda i dispositivi medici che incorporano derivati stabili del sangue o del plasma umano ⁽¹⁾.
- Ogni centro o stabilimento di frazionamento/lavorazione di plasma umano deve predisporre e tenere aggiornate il complesso di informazioni dettagliate e pertinenti cui si riferisce il master file del plasma.
- Il master file del plasma va presentato all'Agenzia o all'autorità competente da chi chiede l'autorizzazione a commercializzare o dal titolare di tale autorizzazione. Se il richiedente e il titolare di siffatta autorizzazione non coincidono con il titolare del master file del plasma, il master file del plasma va messo a disposizione del richiedente o del titolare dell'autorizzazione affinché lo presenti all'autorità competente. Il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assumono comunque la responsabilità del medicinale.
- L'autorità competente che valuta l'autorizzazione all'immissione in commercio attende che l'agenzia rilasci il certificato prima di prendere una decisione sulla domanda.
- Ogni dossier di autorizzazione all'immissione in commercio, tra i cui componenti vi è un derivato del plasma umano, deve fare riferimento al master file del plasma corrispondente al plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria.

b) **Contenuto**

Ai sensi di quanto disposto dall'articolo 109, emendato dalla direttiva 2002/98/CE per quanto si riferisce ai requisiti dei donatori e agli esami delle donazioni, il master file del plasma deve contenere informazioni sul plasma utilizzato come materia prima/sussidiaria, trattando specificamente di:

⁽¹⁾ GU L 313 del 13.12.2000, pag. 22.

- (1) Origine del plasma
 - (i) informazioni sui centri o stabilimenti di raccolta del sangue/plasma, con relative ispezioni e autorizzazioni, e dati epidemiologici sulle infezioni trasmissibili per via ematica.
 - (ii) informazioni sui centri o stabilimenti in cui si eseguono prove sulle donazioni e sui «plasma pool», con relative ispezioni e autorizzazioni.
 - (iii) criteri di selezione/esclusione dei donatori di sangue/plasma.
 - (iv) sistema operante che consente di individuare il percorso di ogni donazione dallo stabilimento di raccolta del sangue/plasma fino ai prodotti finiti e viceversa.

- (2) Qualità e sicurezza del plasma
 - (i) conformità alle monografie della farmacopea europea.
 - (ii) prove sulle donazioni di sangue/plasma e sulle miscele per individuare agenti infettivi, con relative informazioni sulla metodica di analisi e, in caso di «plasma pool», dati di convalida dei test utilizzate.
 - (iii) caratteristiche tecniche delle sacche di raccolta del sangue e plasma, con relative informazioni sulle soluzioni anticoagulanti impiegate.
 - (iv) condizioni di conservazione e di trasporto del plasma.
 - (v) procedure relative alla tenuta dell'inventario e/o al periodo di quarantena.
 - (vi) caratterizzazione del «plasma pool».

- (3) Sistema operante tra il fabbricante di medicinali derivati dal plasma e/o chi frazione/ lavora il plasma da un lato, e i centri o stabilimenti di raccolta e analisi del sangue/plasma dall'altro, che definisce le condizioni delle reciproche interazioni e le specificazioni stabilite.

Il master file del plasma deve inoltre fornire un elenco dei medicinali ad esso afferenti — sia che abbiano ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, sia che il processo d'autorizzazione sia in corso —, compresi i medicinali di cui all'articolo 2 della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente l'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali ad uso umano.

c) Valutazione e certificazione

- Per i medicinali non ancora autorizzati, chi richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio presenta a un'autorità competente un dossier completo, cui allega un master file del plasma separato, se non esiste già.
- L'Agenzia sottopone il master file del plasma ad una valutazione scientifica e tecnica. Una valutazione positiva comporta il rilascio di un certificato di conformità alla legislazione comunitaria del master file del plasma, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato si applica in tutta la Comunità.
- Il master file del plasma sarà aggiornato e ricertificato ogni anno.

- Le modifiche dei termini di un master file del plasma introdotte successivamente devono seguire la procedura di valutazione di cui al regolamento (CE) n. 542/95 ⁽¹⁾ della Commissione concernente l'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione sul mercato che rientra nell'ambito del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio del 22 luglio 1993 che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ⁽²⁾. Le condizioni per la valutazione di queste modifiche sono stabilite dal regolamento (CE) n. 1085/2003.
- In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio tiene conto della certificazione, ricertificazione o modifica del master file del plasma relativo al/ai medicinale/i interessato/i.
- In deroga alle disposizioni del secondo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un master file del plasma corrisponda solo a medicinali derivati da sangue/plasma la cui autorizzazione all'immissione in commercio è limitata ad un unico Stato membro, la valutazione scientifica e tecnica di tale master file del plasma viene eseguita dalla competente autorità nazionale di tale Stato membro.

1.2. Vaccini

Per i vaccini per uso umano, in deroga alle disposizioni del modulo 3 sulla/e «Sostanza/e attiva/e», si applicano le seguenti prescrizioni se basate sull'uso di un sistema di master file dell'antigene del vaccino.

Il dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino diverso da quello antinfluenzale umano deve contenere un master file dell'antigene del vaccino per ciascun antigene costituente una sostanza attiva del vaccino stesso.

a) Principi

Ai fini del presente allegato:

- Per master file dell'antigene del vaccino s'intende una parte a sé stante del dossier di domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino, che contiene tutte le pertinenti informazioni biologiche, farmaceutiche e chimiche relative a ciascuna sostanza attiva che fa parte del medicinale. La parte a sé stante può essere comune a uno o più vaccini monovalenti e/o polivalenti presentati dallo stesso richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Un vaccino può contenere uno o più antigeni distinti. In un vaccino vi sono tante sostanze attive quanti antigeni del vaccino.
- Un vaccino polivalente contiene almeno due antigeni distinti volti a prevenire una o più malattie infettive.
- Un vaccino monovalente contiene un unico antigene volto a prevenire un'unica malattia infettiva.

b) Contenuto

Il master file dell'antigene del vaccino contiene le seguenti informazioni ricavate dalla parte corrispondente (sostanza attiva) del modulo 3 sui «Dati di qualità» descritto nella parte I del presente allegato:

Sostanza attiva

1. Informazioni generali, compresa la rispondenza alla relativa monografia della Farmacopea europea.
2. Informazioni sulla fabbricazione della sostanza attiva: sotto questa intestazione vanno compresi il processo di fabbricazione, le informazioni sulle materie prime e sui materiali sussidiari, le misure specifiche sulle valutazioni di sicurezza per le EST e gli agenti avventizi, gli impianti e le attrezzature.

⁽¹⁾ GU L 55 del 13.3.1995, pag. 15.

⁽²⁾ GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

3. Caratterizzazione della sostanza attiva
4. Controllo di qualità della sostanza attiva
5. Standard e materiali di riferimento
6. Contenitore e sistema di chiusura della sostanza attiva
7. Stabilità della sostanza attiva.

c) Valutazione e certificazione

- Per i nuovi vaccini, contenenti un nuovo antigene, il richiedente deve presentare a un'autorità competente un dossier completo di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio comprendente tutti i master file dell'antigene del vaccino corrispondenti ad ogni singolo antigene che fa parte del nuovo vaccino, se ancora non esistono master file per il singolo antigene di vaccino. L'Agenzia effettuerà una valutazione scientifica e tecnica di ogni master file di antigene di vaccino. In caso di valutazione positiva, essa rilascerà un certificato di conformità alla legislazione europea per ogni master file di antigene di vaccino, cui sarà allegata la relazione di valutazione. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.
- Le disposizioni del primo trattino si applicano anche a tutti i vaccini consistenti in una nuova combinazione di antigeni del vaccino, indipendentemente dal fatto che uno o più di tali antigeni siano o meno parte di vaccini già autorizzati nella Comunità.
- Le modifiche al contenuto di un master file dell'antigene del vaccino per un vaccino autorizzato nella Comunità sono soggette alla valutazione scientifica e tecnica da parte dell'Agenzia conformemente alla procedura di cui al regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione. In caso di valutazione positiva l'Agenzia rilascia un certificato di conformità alla legislazione comunitaria relativo al master file dell'antigene del vaccino. Tale certificato è valido in tutta la Comunità.
- In deroga alle disposizioni del primo, secondo e terzo trattino della presente lettera (valutazione e certificazione), qualora un master file dell'antigene del vaccino corrisponda solo ad un vaccino la cui autorizzazione all'immissione in commercio non è stata/non sarà rilasciata conformemente ad una procedura comunitaria, e il vaccino autorizzato inoltre includa antigeni del vaccino non valutati conformemente ad una procedura comunitaria, la valutazione scientifica e tecnica di tale master file dell'antigene del vaccino e delle sue successive modifiche viene eseguita dalla competente autorità nazionale che ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio.
- In una seconda fase rispetto a quanto disposto al primo, secondo, terzo e quarto trattino, l'autorità competente che rilascerà o ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio, terrà conto della certificazione, ricertificazione o modifica del master file dell'antigene del vaccino relativo al/ai medicinale/i interessato/i.

2. RADIOFARMACI E PRECURSORI

2.1. **Radiofarmaci**

Ai fini del presente capitolo, le domande ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 2, e dell'articolo 9 devono consistere in un dossier completo, che deve comprendere le specifiche precisazioni che seguono:

Modulo 3

- a) Nel caso di un kit radiofarmaceutico che deve essere radio-marcato dopo la fornitura da parte del produttore, la sostanza attiva è la parte della formulazione destinata a portare o legare il radionuclide. La descrizione del metodo di fabbricazione del kit radiofarmaceutico conterrà informazioni sulla fabbricazione del kit e del suo trattamento finale che si raccomanda per produrre il medicinale radioattivo. Se opportuno, le necessarie specificazioni del radionuclide devono essere descritte conformemente alla monografia generale o alle monografie specifiche della farmacopea europea. Vanno inoltre specificati eventuali altri composti essenziali ai fini della radio-marcatura e la struttura del composto radiomarcato.

Per i radionuclidi, vanno discusse le radiazioni nucleari coinvolte.

Nel caso di un generatore, per sostanze attive si intende tanto il radionuclide progenitore che il radionuclide discendente.

- b) Vanno fornite precisazioni sulla natura del radionuclide, l'identità dell'isotopo, le probabili impurezze, l'elemento portante, nonché l'uso e l'attività specifica.
- c) Le materie prime comprendono i materiali bersaglio di radiazioni.
- d) Vanno presentate considerazioni sulla purezza chimica/radiochimica e sulla sua relazione con la biodistribuzione.
- e) È necessario descrivere la purezza dei radionuclidi, la purezza radiochimica e l'attività specifica.
- f) In caso di generatori occorre fornire particolari sulle prove dei radionuclidi progenitori e discendenti. In caso di eluiti generatori è necessario effettuare prove del radionuclide progenitore e degli altri componenti del sistema generatore.
- g) Il requisito di esprimere il contenuto di sostanze attive in termini di peso delle frazioni attive si applica solo ai kit radiofarmaceutici. Nel caso di radionuclidi la radioattività va espressa in Becquerel ad una determinata data e, se del caso, ora con riferimento al fuso orario. Va indicato il tipo di radiazione.
- h) Le specifiche del prodotto finito comprendono, nel caso dei kit, prove di efficienza del prodotto dopo la radio-marcatura. Tali prove devono comprendere adeguati controlli della purezza radiochimica e radio-nuclidica del composto sottoposto a radio-marcatura. Occorre identificare e dosare tutti i materiali necessari alla radio-marcatura.
- i) Vanno fornite informazioni sulla stabilità dei generatori di radionuclidi, dei kit di radionuclidi e dei prodotti radio-marcati. Va documentata la stabilità durante l'uso dei radiofarmaci in flaconi multidosi.

Modulo 4

È noto che la tossicità può essere associata ad una determinata dose di radiazioni. Nella diagnosi si tratta di una conseguenza dell'utilizzazione dei radiofarmaci; nella terapia si tratta invece di una proprietà ricercata. La valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei radiofarmaci deve pertanto riguardare le norme concernenti il medicinale e gli aspetti dosimetrici della radiazione. Occorre documentare l'esposizione alle radiazioni di organi/tessuti. Le stime della dose di radiazione assorbita devono essere calcolate secondo un sistema specifico, internazionalmente riconosciuto per una determinata via di somministrazione.

Modulo 5

Se possibile, occorre fornire i risultati delle sperimentazioni cliniche, che altrimenti devono essere giustificate nelle rassegne relative alla parte clinica.

2.2. Precursori radiofarmaceutici a scopo di radio-marcatura

Nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura, si deve tendere essenzialmente a presentare informazioni sulle possibili conseguenze della scarsa efficienza della radio-marcatura o della dissociazione in vivo del coniugato radio-marcato, cioè sui problemi degli effetti prodotti sul paziente da radionuclidi liberi. È inoltre necessario presentare le pertinenti informazioni relative ai rischi professionali, cioè l'esposizione alle radiazioni del personale ospedaliero e dell'ambiente.

Occorre, se applicabile, fornire le seguenti informazioni:

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 — definite alle precedenti lettere da a) a i) — si applicano, se applicabile, alla registrazione di precursori radiofarmaceutici.

Modulo 4

Quanto alla tossicità per somministrazione unica o per somministrazioni ripetute, salvo giustificati motivi, devono essere presentati i risultati degli studi eseguiti in conformità dei principi delle buone prassi di laboratorio di cui alle direttive 87/18/CEE e 88/320/CEE del Consiglio.

In questo caso specifico non sono ritenuti utili gli studi di mutagenicità sul radionuclide.

Vanno presentate le informazioni concernenti la tossicità chimica e la disposizione del pertinente nuclide «freddo».

Modulo 5

Le informazioni cliniche derivanti da studi clinici relativi al precursore stesso non sono considerate significative nel caso specifico di un precursore radiofarmaceutico destinato esclusivamente a scopi di radio-marcatura.

Vanno tuttavia presentate eventuali informazioni che dimostrino l'utilità clinica dei precursori radiofarmaceutici se collegati alle pertinenti molecole portanti.

3. MEDICINALI OMEOPATICI

La presente sezione contiene specifiche disposizioni sull'applicazione dei moduli 3 e 4 ai medicinali omeopatici di cui all'articolo 1, n. 5.

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3 si applicano ai documenti presentati ai sensi dell'articolo 15 nella registrazione semplificata di medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, nonché ai documenti relativi all'autorizzazione di altri medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, paragrafo 1, con le seguenti modifiche.

a) Terminologia

Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nel dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere conforme al titolo latino della farmacopea europea o, in sua assenza, di una farmacopea ufficiale di uno Stato membro. Indicare eventualmente il/i nome/i tradizionale/i utilizzato/i in ciascun Stato membro.

b) Controllo delle materie prime

Le informazioni e i documenti sulle materie prime — cioè su tutto ciò che viene utilizzato comprese i materiali sussidiari e intermedi, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito — allegati alla domanda devono essere integrati da dati complementari sul materiale di partenza.

I requisiti generali di qualità si applicano a tutte le materie prime e ai materiali sussidiari, nonché alle fasi intermedie del processo di fabbricazione, fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito. Se possibile, va effettuato un test in presenza di componenti tossiche e se l'elevato grado di diluizione impedisce di controllare la qualità nella diluizione finale. Vanno esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito.

Se sono necessarie diluizioni, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenute nella pertinente monografia della farmacopea europea, o in sua assenza, in una farmacopea ufficiale di uno Stato membro.

c) Controlli del medicinale finito

I medicinali omeopatici finiti devono essere conformi ai requisiti generali di qualità. Eventuali eccezioni vanno debitamente motivate dal richiedente.

Vanno identificate e testate tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di identificare e/o testare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

d) Prove di stabilità

Occorre dimostrare la stabilità del medicinale finito. I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici sono di norma trasmissibili alle diluizioni/triturazioni da essi ottenute. Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non è possibile a causa del grado di diluizione, si possono usare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

Modulo 4

Le disposizioni del modulo 4 si applicano alla registrazione semplificata dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 14, paragrafo 1, con le seguenti precisazioni.

Ogni informazione mancante va giustificata: p. es. occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi.

4. MEDICINALI A BASE DI ERBE

Nel caso di domande per i medicinali a base di erbe occorre presentare un dossier completo, nel quale devono essere incluse le seguenti precisazioni.

Modulo 3

Le disposizioni del modulo 3, compresa la rispondenza alla/e monografia/e della Farmacopea europea, si applicano all'autorizzazione dei medicinali a base di erbe. Occorre tener conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la domanda viene presentata.

Vanno considerati i seguenti aspetti caratteristici dei medicinali a base di erbe:

(1) Sostanze e preparati a base di erbe

Ai fini del presente allegato, i termini «sostanze e preparati a base di erbe» sono equivalenti ai termini «farmaci a base di erbe» definiti nella farmacopea europea.

Quanto alla nomenclatura della sostanza a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione della sostanza a base di erbe, gli altri nomi (sinonimi riportati nelle farmacopee) e il codice di laboratorio.

Quanto alla nomenclatura del preparato a base di erbe, occorre fornire il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore), il chemotipo (se applicabile), le parti della pianta, la definizione del preparato a base di erbe, la quota di sostanza a base di erbe nel preparato, il/i solvente/i di estrazione, gli altri nomi (sinonimi riportati in altre farmacopee) e il codice di laboratorio.

Per documentare la sezione sulla struttura della/e sostanze od eventualmente del/i preparato/i erbaceo/i, occorre fornire, ove applicabile, la forma fisica, la descrizione dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o dei marcatori (formula molecolare, massa molecolare relativa, formula di struttura, compresa la stereochimica relativa e assoluta, la formula molecolare e la massa molecolare relativa), nonché di altro/i componente/i.

Per documentare la sezione sul fabbricante della sostanza a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fornitore, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione/raccolta e alle prove della sostanza a base di erbe, ove opportuno.

Per documentare la sezione sul fabbricante del preparato a base di erbe, occorre fornire nome, indirizzo e responsabilità di ciascun fabbricante, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti di cui si propone la partecipazione alla fabbricazione e alle prove del preparato a base di erbe, ove opportuno.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione della sostanza a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato la produzione e la raccolta della pianta, compresi il luogo d'origine della pianta medicinale e le condizioni di coltivazione, raccolta, essiccazione e conservazione.

Quanto alla descrizione del processo di fabbricazione del preparato a base di erbe e dei controlli cui è soggetto, occorre fornire informazioni che presentino in modo adeguato il processo di fabbricazione del preparato a base di erbe, inclusa la descrizione della lavorazione, dei solventi e reagenti, delle fasi di purificazione e della standardizzazione.

Quanto allo sviluppo del processo di fabbricazione, ove possibile occorre fornire un breve riassunto dello sviluppo della/e sostanza/e e del/i preparato/i a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe usati nei dati bibliografici di supporto, e la sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe contenuti come sostanza/e attiva/e nel medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri della sostanza a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione botanica, macroscopica, microscopica e fitochimica e sull'attività biologica, ove necessario.

Quanto alla spiegazione della struttura e di altri caratteri del preparato a base di erbe, occorre presentare informazioni sulla caratterizzazione fitochimica e fisico-chimica, nonché sull'attività biologica, ove necessario.

Devono essere fornite le specificazioni della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Devono essere presentate le procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alla convalida delle procedure analitiche, occorre presentare informazioni sulla convalida analitica, compresi i dati sperimentali relativi alle procedure analitiche utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente sul/i preparato/i a base di erbe.

Quanto alle analisi dei lotti, occorre fornire una descrizione dei lotti e dei risultati delle analisi dei lotti per la/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe, inclusi quelle per le sostanze della farmacopea.

Occorre fornire, se applicabile, la motivazione delle specifiche della/e sostanza/e ed eventualmente del/i preparato/i a base di erbe.

Occorre fornire, se applicabile, informazioni sulle norme o materie di riferimento utilizzate per le prove sulla/e sostanza/e ed eventualmente il/i preparato/i a base di erbe.

Se la sostanza o il medicinale a base di erbe è oggetto di una monografia, il richiedente può domandare un certificato di idoneità rilasciato dalla Direzione europea per la qualità dei medicinali.

(2) Medicinali a base di erbe

Quanto allo sviluppo della formula, occorre presentare un breve riassunto che descriva lo sviluppo del medicinale a base di erbe, tenendo conto delle vie di somministrazione e d'uso proposti. Se del caso, vengono discussi i risultati del confronto tra la composizione fitochimica dei prodotti usati nei dati bibliografici di supporto, e il medicinale a base di erbe oggetto della domanda.

5. MEDICINALI ORFANI

- Ad un medicinale orfano ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000, è possibile applicare le disposizioni generali di cui alla parte II, modulo 6 (circostanze eccezionali). Il richiedente spiegherà poi nei riassunti clinici e non le ragioni per cui non è possibile fornire informazioni complete e spiegherà l'equilibrio tra rischi e vantaggi del medicinale orfano interessato.
- Se il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale orfano si appella ai requisiti di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera a, punto ii e alla parte II, paragrafo 1 del presente allegato (impiego medico ben noto) l'uso sistematico e documentato della sostanza interessata può riferirsi — a titolo derogatorio — all'uso di tale sostanza ai sensi di quanto disposto dall'articolo 5 della presente direttiva.

PARTE IV

MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE

I medicinali per terapie avanzate si basano su processi produttivi centrati su varie biomolecole prodotte mediante trasferimento di geni e/o su cellule biologicamente modificate per terapie avanzate come sostanze attive o parte di sostanze attive.

Per questi medicinali la presentazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve attenersi ai requisiti di formato contenuti nella parte I del presente allegato.

Si applicano i moduli da 1 a 5. Per gli organismi geneticamente modificati, deliberatamente scaricati nell'ambiente, occorre tener conto della persistenza dell'oGM nel recettore e della possibile replicazione/o modifica dell'oGM una volta liberato nell'ambiente. L'informazione sui rischi ambientali va inserita all'allegato al modulo 1.

1. MEDICINALI PER TERAPIA GENICA (UMANI E XENOGENICI)

Ai fini del presente allegato per medicinale per terapia genica s'intende il prodotto di una serie di processi produttivi mirati al trasferimento di un gene (cioè una frazione di acido nucleico) profilattico, diagnostico o terapeutico — da eseguire in vivo o ex vivo — a cellule umane/animali e la sua successiva espressione in vivo. Il trasferimento del gene comporta un sistema di espressione che è contenuto in un sistema di trasmissione noto come vettore che può essere di origine sia virale che non virale. Il vettore può anche essere incluso in una cellula umana o animale.

1.1. Diversità dei medicinali per terapia genica**a) Medicinali per terapia genica basati su cellule allogeniche o xenogeniche**

Il vettore viene predisposto e conservato per il successivo trasferimento nelle cellule ospiti.

Le cellule sono state ottenute in precedenza e possono essere trattate come una banca di cellule (raccolta bancaria o banca istituita per l'approvvigionamento di cellule primarie) con agibilità limitata.

Le cellule geneticamente modificate dal vettore costituiscono una sostanza attiva.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito. Un medicinale di questo tipo è per definizione destinato ad essere somministrato a un certo numero di pazienti.

b) Medicinali per terapia genica che usano cellule umane autologhe

La sostanza attiva è un lotto di vettori predisposti, immagazzinato prima del suo trasferimento nelle cellule autologhe.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito.

Questi medicinali sono prodotti con cellule ottenute da un singolo paziente. Le cellule sono poi geneticamente modificate usando vettori predisposti contenenti il gene idoneo, che sono stati preventivamente approntati e costituiscono la sostanza attiva. Il preparato viene reiniettato nel paziente ed è per definizione destinato ad un unico paziente. L'intero processo produttivo — dalla raccolta delle cellule presso il paziente fino alla reiniezione nel paziente — va considerato un unico intervento.

c) Somministrazione di vettori predisposti con materiale genetico inserito (profilattico, diagnostico o terapeutico)

La sostanza attiva è un lotto di vettori predisposti.

Possono essere eseguite ulteriori operazioni per ottenere il medicinale finito. Questo tipo di medicinale è destinato ad essere somministrato a vari pazienti.

Il trasferimento del materiale genetico può essere effettuato con iniezione diretta nei destinatari del vettore predisposto.

1.2. **Requisiti specifici relativi al modulo 3**

I medicinali per terapia genica comprendono:

- l'acido nucleico nudo
- l'acido nucleico complessato o i vettori non virali
- i vettori virali
- le cellule geneticamente modificate.

Quanto agli altri medicinali, si possono identificare i tre principali elementi del processo di fabbricazione, cioè:

- materie prime: materie dalle quali viene fabbricata la sostanza attiva, come il gene di riferimento, i plasmidi di espressione, le banche di cellule e le riserve di virus o i vettori non virali;
- sostanza attiva: i vettori ricombinanti, i virus, i plasmidi nudi o complessi, le cellule che producono virus, le cellule geneticamente modificate in vitro;
- medicinale finito: sostanza attiva formulata nel suo contenitore primario definitivo per l'uso medico previsto. A seconda del tipo di medicinale per terapia genica, protocollata via di somministrazione e le condizioni d'uso possono richiedere un trattamento ex vivo delle cellule del paziente.

Occorre prestare particolare attenzione ai seguenti punti:

- a) Vanno fornite informazioni sulle pertinenti caratteristiche del medicinale di terapia genica, inclusa la sua espressione nella popolazione di cellule bersaglio. Vanno fornite informazioni relative all'origine, alla costruzione, alle caratteristiche e alla verifica della sequenza genetica di codifica, inclusa la sua integrità e stabilità. Oltre al gene terapeutico, va fornita la sequenza completa di altri geni, elementi regolatori e del vettore backbone.
- b) Vanno fornite informazioni relative alla caratterizzazione del vettore utilizzato per trasferire e rilasciare il gene. Devono essere comprese la sua caratterizzazione fisico-chimica e/o biologica/immunologica.

Quanto ai medicinali che usano microrganismi come i batteri o i virus per facilitare il trasferimento di geni (trasferimento biologico di geni), vanno presentati dati sulla patogenesi del ceppo parentale e del suo tropismo per specifici tipi di tessuti e cellule, nonché sulla dipendenza dal ciclo delle cellule dell'interazione.

Per i medicinali che usano mezzi non biologici per agevolare il trasferimento di geni, vanno riferite le proprietà fisico-chimiche dei componenti singoli e associati.

- c) I principi che si applicano alle banche di cellule o all'istituzione e caratterizzazione dei lotti di semi devono essere eventualmente applicati ai medicinali di trasferimento genico.
- d) Occorre indicare l'origine delle cellule che ospitano il vettore ricombinante.

Le caratteristiche della fonte umana, come età, sesso, risultati di prove microbiologiche e virali, criteri di esclusione e paese di origine vanno documentate.

Per le cellule di origine animale occorre fornire informazioni particolareggiate sui seguenti punti:

- Origine degli animali
- Allevamento e cura degli animali
- Animali transgenici (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, nature del gene inserito)
- Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori
- Prove per agenti infettivi
- Impianti
- Controllo delle materie prime e dei materiali sussidiari.

Va descritto il metodo di raccolta delle cellule, comprendente localizzazione, tipo di tessuto, processo operativo, trasporto, conservazione e rintracciabilità, nonché dei controlli eseguiti durante l'operazione di raccolta.

- e) La valutazione della sicurezza virale e la rintracciabilità dei prodotti dal donatore al medicinale finito sono una parte essenziale della documentazione da presentare. Va, p. es., esclusa la presenza di virus in grado di replicarsi in ceppi di vettori virali non in grado di replicarsi.

2. MEDICINALI PER TERAPIA CELLULARE SOMATICA (UMANI E XENOGENICI)

Ai fini del presente allegato, per medicinale per terapia cellulare somatica s'intende l'uso nell'uomo di cellule somatiche viventi autologhe (provenienti dal paziente stesso), allogeniche (provenienti da un altro essere umano) o xenogeniche (provenienti da animali), le cui caratteristiche biologiche sono state sostanzialmente modificate in seguito a una manipolazione per ottenere un effetto terapeutico, diagnostico o preventivo con mezzi metabolici, farmacologici e immunologici. La manipolazione comprende l'espansione o l'attivazione di popolazioni di cellule autologhe ex vivo (immunoterapia adottiva), l'uso di cellule allogeniche e xenogeniche combinate a dispositivi medici per uso ex vivo o in vivo (microcapsule, strutture a matrice intrinseche, biodegradabili o no).

Requisiti specifici per medicinali per terapia cellulare relativi al modulo 3

I medicinali per terapia cellulare somatica comprendono:

- Cellule manipolate per modificarne le proprietà immunologiche, metaboliche o altre di tipo funzionale sotto l'aspetto qualitativo o quantitativo;
- Cellule separate, selezionate, manipolate e successivamente sottoposte a processo di lavorazione per ottenere il medicinale finito;
- Cellule manipolate e associate a componenti non cellulari (ad esempio matrici biologiche o inerti o dispositivi medici) che esercitano l'azione essenziale prevista nel prodotto finito;
- Derivati di cellule autologhe espressi in vitro in specifiche condizioni di coltura;
- Cellule geneticamente modificate o altrimenti manipolate per esprimere proprietà funzionali omologhe o non omologhe precedentemente non espresse.

L'intero processo di fabbricazione — dalla raccolta delle cellule dal il paziente (situazione autologa) alla reiniezione al paziente — va considerato un unico intervento.

Quanto agli altri medicinali, i tre elementi del processo di fabbricazione:

- materie prime: materie dalle quali viene fabbricata la sostanza attiva, cioè organi, tessuti, liquidi corporei o cellule;
- sostanza attiva: cellule manipolate, lisati di cellule, cellule in proliferazione usate in associazione con matrici inerti e dispositivi medici;
- medicinali finiti: sostanza attiva formulata nel suo contenitoree primario definitivo per l'uso medico previsto.

a) Informazioni generali sulla/e sostanza/e attiva/e

Le sostanze attive dei medicinali per terapia cellulare consistono in cellule che a seguito di trattamento in vitro presentano proprietà profilattiche, diagnostiche o terapeutiche diverse da quelle fisiologiche e biologiche d'origine.

Nella presente sezione sono descritti il tipo di cellule e di coltura interessati. Devono essere documentati i tessuti, gli organi o i liquidi biologici dai quali sono derivate le cellule, nonché la natura autologa, allogenica o xenogenica della donazione e la sua origine geografica. Va descritta la raccolta delle cellule, il campionamento e l'immagazzinamento precedente l'ulteriore trattamento. Per le cellule allogene, va prestata particolare attenzione alle primissime fasi del processo, relativa alla selezione dei donatori. Occorre spiegare il tipo di manipolazione eseguita, nonché la funzione fisiologica delle cellule usate come sostanza attiva.

b) Informazioni concernenti le materie prime della/e sostanza/e attiva/e

1. Cellule somatiche umane

I medicinali per terapia cellulare somatica umana sono composti da un numero definito (pool) di cellule vitali, che mediante un processo di fabbricazione vengono ottenute da organi o tessuti prelevati da un essere umano, oppure da un ben definito sistema di banca di cellule, in cui il pool di cellule può contare su linee di cellule continue. Ai fini del presente capitolo, per sostanza attiva s'intende il pool di semi di cellule umane e per medicinale finito s'intende il pool di semi di cellule umane formulata per l'uso medico previsto.

Le materie prime e ogni fase del processo di fabbricazione va accuratamente documentato, mettendo in rilievo gli aspetti di sicurezza virale.

(1) Organi, tessuti, liquidi corporei e cellule di origine umana

Le caratteristiche della fonte umana, come età, sesso, stato microbiologico e virale, criteri di esclusione e paese d'origine, vanno documentate.

Va presentata una descrizione del prelievo di campioni, comprendente sito, tipo, processo operativo, miscelatura, trasporto, conservazione e rintracciabilità, nonché dei controlli eseguiti sul prelievo di campioni.

(2) Sistemi di banche di cellule

Per la preparazione e il controllo di qualità dei sistemi di banche di cellule si applicano i requisiti di cui alla parte I. È il caso essenzialmente delle cellule allogene e xenogene.

(3) Materiali o dispositivi medici ausiliari

Vanno fornite informazioni sull'uso di tutte le materie prime (citochine, fattori di crescita, mezzi di coltura) o su possibili prodotti o dispositivi medici ausiliari (come dispositivi di separazione delle cellule, polimeri biocompatibili, matrici, fibre, beads di biocompatibilità e funzionalità nonché sui rischi degli agenti infettanti).

2. Cellule somatiche animali (xenogeneiche)

Occorre fornire informazioni particolareggiate sui seguenti punti:

- Origine degli animali
- Allevamento e cura degli animali
- Animali geneticamente modificati (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, natura del gene inserito o escluso (knock-out))
- Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori
- Prove per agenti infettivi, compresi microorganismi trasmessi verticalmente (anche retrovirus endogeni)
- Impianti
- Sistemi di banche di cellule
- Controllo delle materie prime e dei materiali sussidiari.

a) Informazioni sul processo di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e del medicinale finito

Devono essere documentate le diverse fasi del processo di fabbricazione (dissociazione organo/tessuto; selezione della pertinente popolazione di cellule; coltura cellulare in vitro; trasformazione delle cellule mediante agenti fisico-chimici o trasferimento di geni).

b) Caratterizzazione della/e sostanza/e attiva/e

Vanno fornite tutte le informazioni significative sulla caratterizzazione della pertinente popolazione di cellule sotto il profilo dell'identità (specie di origine, citogenetica di raggruppamento, analisi morfologica), della purezza (agenti microbici avventizi e contaminanti cellulari), dell'efficacia (attività biologica definita) e d'idoneità (cariologia e prove di cancerogenicità) per l'uso medicinale previsto.

c) Sviluppo farmaceutico del medicinale finito

Oltre allo specifico metodo di somministrazione usato (iniezione endovena, iniezione in loco, trapianto chirurgico), occorre fornire informazioni sull'uso di eventuali dispositivi medici ausiliari (matrice, polimeri biocompatibili, fibre, granuli) sotto il profilo della biocompatibilità e della durata.

d) Rintracciabilità

Occorre presentare un diagramma dettagliato dei flussi, che garantisca la rintracciabilità dei prodotti dal donatore al medicinale finito.

3. REQUISITI SPECIFICI PER I MEDICINALI PER TERAPIA GENICA E TERAPIA CELLULARE SOMATICA (UMANA E XENOGENICA) RELATIVI AI MODULI 4 E 5

3.1. **Modulo 4**

Si ammette che per i medicinali per terapie geniche e cellulari somatiche le requisiti convenzionali contenute nel modulo 4 per le prove non cliniche di medicinali possono non essere sempre adeguate, a causa delle proprietà strutturali e biologiche uniche e diverse dei prodotti in questione, compresi il grado elevato di specificità di specie, di specificità di soggetto, le barriere immunologiche e le differenze di risposta pleiotropica.

Alla logica sottostante lo sviluppo non clinico e ai criteri usati per scegliere le specie e i modelli pertinenti verranno dedicati spazi adeguati nel modulo 2.

Può essere necessario identificare o sviluppare nuovi modelli animali che servano a favorire l'estrapolazione di risultati specifici relativi puntiagli «end-point» funzionali e alla tossicità nell'attività in vivo del prodotto sull'uomo. Occorre fornire la giustificazione scientifica dell'uso di questi modelli animali di malattia a sostegno della sicurezza e della verifica teorica dell'efficacia.

3.2. **Modulo 5**

L'efficacia dei medicinali per terapie avanzate deve essere dimostrata secondo le indicazioni del modulo 5. Tuttavia per alcuni prodotti e per alcune indicazioni terapeutiche può essere impossibile effettuare prove cliniche convenzionali. Ogni deviazione dagli orientamenti/linee guida in vigore deve essere motivata nel modulo 2.

Lo sviluppo clinico di medicinali avanzati per terapie cellulari presenta alcune caratteristiche speciali dovute alla natura complessa e labile delle sostanze attive. Richiedono ulteriori attenzioni i temi relativi alla vitalità, proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule (terapia cellulare somatica), le speciali circostanze cliniche in cui i medicinali sono usati o lo speciale modo d'azione attraverso l'espressione genica (terapia genica somatica).

Nella domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per terapie avanzate occorre trattare dei particolari rischi connessi a tali prodotti, che derivano dalla possibile contaminazione da parte di agenti infettivi. Da un lato, occorre prestare particolare attenzione alle prime fasi dello sviluppo, inclusa la scelta dei donatori nel caso dei medicinali per terapia cellulare e, dall'altro, all'intervento terapeutico nel suo complesso, compresa l'idoneità di manipolazione e di somministrazione del prodotto.

Se necessario, il modulo 5 della domanda deve inoltre contenere dati sulle misure di osservazione e controllo delle funzioni e dello sviluppo delle cellule viventi nel destinatario, per prevenire la trasmissione di agenti infettivi al destinatario stesso e per minimizzare gli eventuali rischi per la salute pubblica.

3.2.1. *Studi di farmacologia umana e di efficacia*

Gli studi di farmacologia umana devono fornire informazioni sul modo d'azione atteso, la efficacia attesa sulla base di «end-point» motivati, sulla biodistribuzione, sulla dose adeguata, sui tempi e sui metodi di somministrazione o sulla modalità d'uso, che sono significativi per gli studi di efficacia.

Gli studi farmacocinetici convenzionali possono non essere significativi per alcuni medicinali per terapie avanzate. Talvolta gli studi su volontari sani non sono fattibili e sarà difficile fissare dosi e cinetica in prove cliniche. È comunque necessario studiare la distribuzione e il comportamento in vivo del prodotto, compresa la proliferazione delle cellule e la funzione a lungo termine, nonché la quantità, e la distribuzione del prodotto genico e la durata dell'espressione genica desiderata. Occorre usare, e se necessario sviluppare, prove adeguate per rintracciare il prodotto cellulare o la cellula che esprime il gene voluto nel corpo umano, e per sorvegliare il funzionamento delle cellule somministrate o transfettate.

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza di un medicinale per terapia avanzata deve includere un'accurata descrizione e valutazione della procedura terapeutica nel suo complesso, compresi i modi speciali di somministrazione (come la transfezione di cellule ex vivo, la manipolazione in vitro o l'uso di tecniche invasive), nonché le prove di possibili regimi associati (compresi i trattamenti immunosoppressivi, antivirali e citotossici).

Tutto il procedimento deve essere verificato con prove cliniche e descritto nelle informazioni sul prodotto.

3.2.2. *Sicurezza*

Vanno presi in esame i problemi di sicurezza derivanti dalla risposta immunitaria ai medicinali o alle proteine espresse, dal rigetto immunitario, dall'immunosoppressione e dal cedimento di dispositivi di isolamento immunitario.

Taluni medicinali avanzati per terapie geniche e terapie cellulari somatiche (come terapia cellulare xenogenica e alcuni prodotti per trasferimento di geni) possono contenere particelle capaci di replicazione e/o agenti infettivi. È possibile che il paziente debba essere monitorato per lo sviluppo di possibili infezioni e/o le loro conseguenze patologiche durante le fasi precedenti e/o successive all'autorizzazione; tale sorveglianza dovrà poter essere estesa anche a soggetti a stretto contatto del paziente, compresi gli operatori sanitari.

Nell'uso di taluni medicinali per terapie cellulari somatiche e di taluni prodotti per trasferimento di geni il rischio di contaminazione con agenti potenzialmente trasmissibili non può essere completamente eliminato, ma può essere comunque minimizzato con le misure idonee descritte nel modulo 3.

Le misure che fanno parte del processo di fabbricazione devono essere integrate con metodi di prova ausiliari, processi di controllo di qualità ed adeguati mezzi di sorveglianza, che vanno descritti nel modulo 5.

L'uso di taluni medicinali avanzati per terapie cellulari somatiche può essere limitato, temporaneamente o permanentemente, a centri che dispongano di ben documentata competenza e di strutture per garantire un controllo specifico della sicurezza del paziente. Un simile approccio può essere pertinente anche per alcuni medicinali per terapia genica soggetti a rischio potenziale di agenti infettivi capaci di replicazione.

Se del caso, nella domanda vanno presi in esame e trattati i problemi di monitoraggio concernenti il manifestarsi di complicanze tardive.

Se opportuno, il richiedente deve presentare un piano dettagliato di gestione dei rischi comprendente i dati clinici e di laboratorio del paziente, i dati epidemiologici che si manifestano ed eventualmente i dati d'archivio di campioni di tessuti del donatore e del destinatario. Tale sistema deve garantire la rintracciabilità del medicinale e la risposta rapida a segnali sospetti di eventi negativi.

4. DICHIARAZIONE SPECIFICA SUI MEDICINALI PER XENOTRAPIANTI

Ai fini del presente allegato, per xenotrapianto s'intende ogni procedimento che comporta il trapianto, l'impianto o l'infusione in un destinatario umano di tessuti vivi o organi provenienti da animali, oppure di liquidi, cellule, tessuti o organi del corpo umano sottoposti ex vivo a contatti con cellule, tessuti od organi animali vivi del genere non umano.

Occorre prestare particolare attenzione alle materie prime.

A questo proposito vanno fornite informazioni dettagliate relative ai seguenti punti, ai sensi di precisi orientamenti/linee guida:

- Origine degli animali
 - Allevamento e cura degli animali
 - Animali modificati geneticamente (metodi di creazione, caratterizzazione delle cellule transgeniche, natura del gene inserito o espunto (knock out))
 - Misure per prevenire e controllare le infezioni degli animali fonte/donatori
 - Prove per agenti infettivi
 - Impianti
 - Controllo delle materie prime e materiali sussidiari
 - Rintracciabilità.»
-