



Universita' degli Studi di Milano

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia



*Aspetti di economia e marketing dei medicinali e medicinali generici
- Modulo: Medicinali generici*

Prof. Andrea Gazzaniga

Aspetti Normativi

Prof.ssa Paola Minghetti

DEFINIZIONE DI MEDICINALE

- Ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o
- ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, **esercitando un'attività farmacologica, immunologica o metabolica**, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

ART. 1, DLvo 219/06

ELEMENTI DI UN MEDICINALE

SOSTANZIALI

(oggettivi, intrinseci)

- natura dei componenti;
- composizione qualitativa-quantitativa;
- via di somministrazione;
- attività farmacologica e/o terapeutica dimostrabile nelle condizioni d'uso.

FORMALI

(soggettivi, estrinseci)

- Indicazioni, finalità d'impiego e proprietà vantate nella presentazione (etichettatura, inserto allegato e messaggio pubblicitario, quando consentito).

FINALITÀ D'USO	CATEGORIA AMMINISTRATIVA
NUTRIZIONALE	ALIMENTO
NUTRIZIONALE/ INTEGRAZIONE NUTRIZIONALE	ALIMENTO SPECIALE
INTEGRAZIONE NUTRIZIONALE/ FISIOLOGICA	INTEGRATORE ALIMENTARE
IGIENICA ESTETICA DI MANTENIMENTO	COSMETICO
DISINFETTANTE PREVENTIVA CURATIVA	PMC - DM
PREVENTIVA CURATIVA DIAGNOSTICA	MEDICINALE
SALUTARE	PRODOTTO ERBORISTICO ?

DEFINIZIONI		
MEDICINALE	vs	DISPOSITIVO MEDICO
<p>ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'attività farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.</p>	<p>vs</p>	<p>qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, destinato ad essere impiegato sull'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una malattia, di una ferita o di un handicap... che non espliciti tale azione principale con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processi metabolici, ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.</p>

PRODUZIONE

COSMETICI



Comunicazione al
Ministero della salute

ALIMENTI



Autorizzazione
sanitaria (ASL)

ALIMENTI SPECIALI

INTEGRATORI

ALIMENTARI



Autorizzazione
sanitaria (Min. Sal.)

PMC - DM

MEDICINALI

PRODOTTI

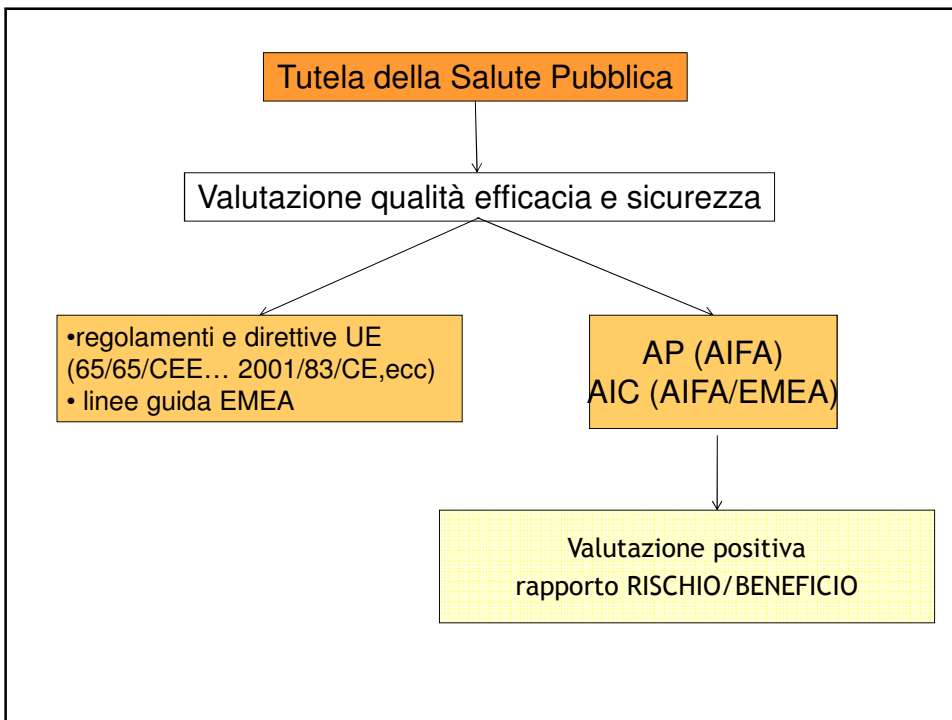
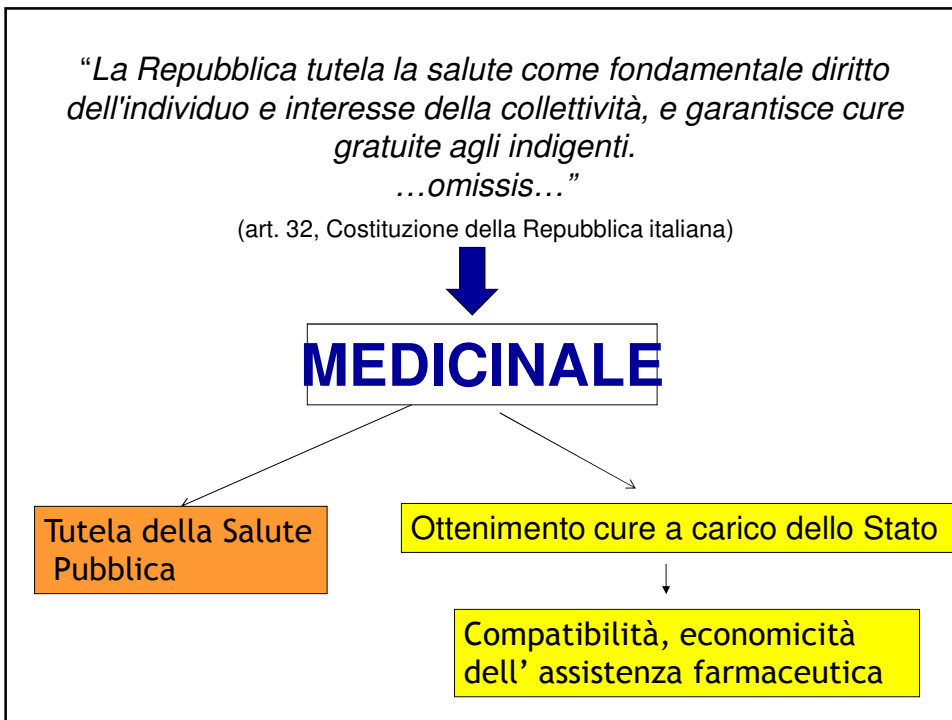
ERBORISTICI

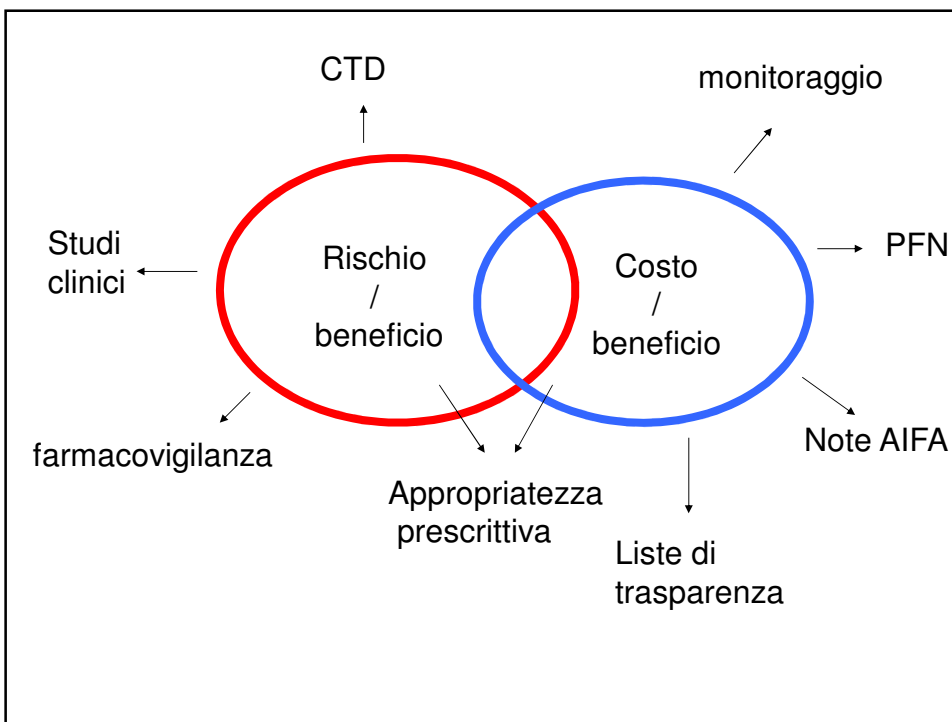
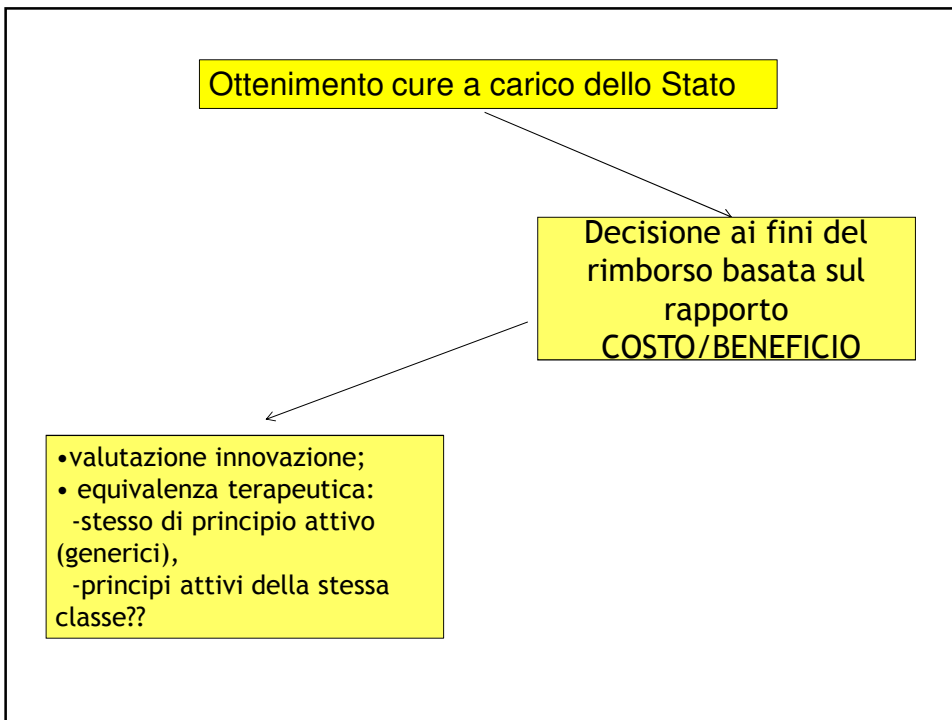


Autorizzazione
Min. Sal. (?)

IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALIMENTO	Attività solo repressiva
ALIMENTO SPECIALE	Notifica al Min Sal
INTEGRATORE ALIMENTARE	Notifica al Min Sal
COSMETICO	Documentazione in azienda
DM	Ottenimento marchio CE
MEDICINALE	Autorizzazione preventiva
PRODOTTO ERBORISTICO	Notifica al Min Sal ?





Nuove norme del settore farmaceutico

Prof. Paola Minghetti
Facoltà di Farmacia
Università degli Studi di Milano



La normativa europea



Direttiva europea 2001/83/CE

del 6 novembre 2001

Recante un codice comunitario
relativo ai medicinali per uso umano

La Direttiva 2001/83/CE

Codice comunitario relativo ai medicinali
per uso umano

SCOPO



Riunire in un unico testo la normativa già esistente,
al fine di creare maggiore chiarezza e razionalità,
evitando interpretazioni
differenti e adottando un linguaggio comune.

La Direttiva 2001/83/CE

Il settore dei medicinali era, **IN PASSATO**,
regolamentato da numerose Direttive e loro
successive modificazioni, ognuna riguardante un
aspetto specifico della produzione, distribuzione
o della vendita dei medicinali.



OGGI, il Codice Comunitario raccoglie in sé tutte le
norme, diventando il testo di riferimento per la
Comunità Europea nel campo dei medicinali, avendo
anche esplicitamente abrogato le Direttive ivi
confluite.

La Direttiva 2001/83/CE ... e l'Italia?

L'Italia ha preso atto della 2001/83/CE senza però recepirla.



La legislazione italiana in materia, originava, infatti, dal recepimento delle Direttive Europee che sono poi confluite nel Codice Comunitario.

La normativa europea

Direttiva europea 2004/24/CE



introduce la categoria dei medicinali vegetali tradizionali;

Direttiva europea 2004/27/CE

modifica e integra la direttiva 2001/83/CE



La Direttiva 2001/83/CE ... e l'ITALIA?

Le importanti novità introdotte dalle due direttive hanno portato l'Italia a decidere di recepire la direttiva 2001/83/CE e le successive modificazioni.

Oltre alle novità, si è recepito dall'Europa anche l'impostazione data al testo, creando un **testo unico**.

il legislatore ha colto l'occasione per recepire anche la direttiva europea **2003/94/CE** (principi e linee guida delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione),

DLvo n. 219/06

OGGI

Normativa precedente

- DLvo n. 178/91
- DLvo n. 538/92
- DLvo n. 539/92
- DLvo n. 540/92
- DLvo n. 541/92
- DLvo n. 185/95
- DLvo n. 44/97

La Direttiva 2001/83/CE ... e l'ITALIA?

OGGI

DLvo n. 219 del 24 aprile 2006

Attuazione della direttiva 2001/83/CE
(e successive direttive di modifica)
relativa ad un codice comunitario
concernente i medicinali per uso umano,
nonché della direttiva 2003/94/CE

DLvo n. 219/06

- **Titolo I**
Definizioni
- **Titolo II**
Campo di applicazione
- **Titolo III**
Immissione in commercio
- **Titolo IV**
Produzione ed importazione
- **Titolo V**
Etichettatura e foglio illustrativo
- **Titolo VI**
Classificazione dei medicinali ai
fini della fornitura
- **Titolo VII**
Distribuzione all'ingrosso di
medicinali
- **Titolo VIII**
Pubblicità
- **Titolo IX**
Farmacovigilanza
- **Titolo X**
Disposizioni speciali sui
medicinali derivati dal sangue o
dal plasma umani e sui
medicinali immunologici
- **Titolo XI**
Vigilanza e sanzioni
- **Titolo XII**
Ulteriori disposizioni
- **Titolo XIII**
Disposizioni finali

DEFINIZIONI

SPECIALITA' MEDICINALE

ogni medicinale precedentemente preparato, immesso in commercio con una denominazione speciale ed in una confezione particolare.

Abrogata

MEDICINALI INDUSTRIALI



CON AIC

- Nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune;
- denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'AIC

(art. 1, lettera V)
Dlvo 219/06



SENZA AIC

- Medicinali in sperimentazione clinica (art. 3, comma 3);
- medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità.
(art. 5, comma 1)
Dlvo 219/06

Autorizzazione alla produzione

Autorizzazione alla Produzione

Nessuno può produrre medicinali industriali,
anche a solo scopo di esportazione,
senza aver ottenuto un'apposita autorizzazione
rilasciata dall' AIFA.



Lo scopo è di garantire
che il prodotto venga allestito
nel rispetto della normativa vigente
e abbia la qualità rispondente agli standard previsti.

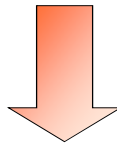
Viene concessa previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di

- personale qualificato;
- locali, attrezzature e strutture adeguate e sufficienti, sia per la produzione, il controllo e la conservazione dei medicinali;
- almeno una persona qualificata (qualified person).

Art. 50, DLvo n. 219/06

Viene rilasciata:

- per tipologia di medicinale***
- per operazione tecnologica***



La produzione di compresse e capsule per uso orale è diversa da quella dei medicinali sterili (forme parenterali).

CHIUSURA SITI

- *Anche dopo aver rilasciato l'AP, l'AIFA è legittimata a vigilare sul suo operato tramite ispezioni degli stabilimenti, prelievo di campioni di medicinali o di altre sostanze necessarie all'analisi.*
- **ESITO POSITIVO:** *certificato di conformità alle GMP*
- **ESITO NEGATIVO:** *chiusura temporanea o definitiva del sito produttivo*

Normativa italiana ed europea

RITIRO LOTTI

- *Cause più frequenti per il ritiro dei lotti*
- *Contaminazioni*
- *Presenza di corpi estranei*
- *Errori di dosaggio*
- *Errori di confezionamento*
- *Errori negli stampati*

Normativa italiana ed europea

Devono essere rispettati
i principi e le linee guida delle
Norme di Buona Fabbricazione (NBF)

Ambito di applicazione

Le disposizioni si applicano anche per la produzione di **sostanze farmacologicamente attive** utilizzate per la produzione di medicinali o utilizzate per la produzione o l'estrazione di un'altra sostanza attiva.

Si fa riferimento alla produzione totale o parziale, importazione, oppure a varie operazioni di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione nel medicinale, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore all'ingrosso.

Art. 54, DLvo n. 219/06

AIC

Autorizzazione all'immissione in commercio

AIC

Nessun medicinale può essere immessa in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dall' AIFA o autorizzazione comunitaria a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004.

Art. 6, c.1, DLvo n. 219/06

AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PER OTTENERE L'AIC

Diversi procedimenti

Diversi dossier

AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PER OTTENERE L'AIC

Diversi procedimenti

Procedure AIC

Centralizzata



Valevole in tutti gli Stati membri; viene rilasciata dall'EMA; obbligatoria per alcune classi di medicinali

Mutuo Riconoscimento



a partire dalla registrazione effettuata già in uno Stato membro

Decentrata



qualora si intenda registrare in più di uno Stato membro contemporaneamente

Nazionale



medicinali che non si intendono registrare al di fuori del contesto nazionale; rilasciata dall'AIFA

Procedura centralizzata

L'AIC rilasciata ai sensi del presente regolamento è valida in tutta la Comunità europea. Essa conferisce, in ogni Stato membro, gli stessi diritti e obblighi derivanti da un'AIC rilasciata da tale Stato membro.

Art. 13, comma 1, Regolamento CE N.726/2004

Procedura centralizzata

Nessun medicinale contemplato nell'allegato può essere immesso in commercio nella Comunità senza un'autorizzazione rilasciata dalla Comunità secondo il disposto del presente regolamento.

Art.3, Regolamento CE N.726/2004 del 31.3.2004

Procedura centralizzata

- **Medicinali derivati dai seguenti procedimenti biotecnologici:**

tecnologie da DNA ricombinante;

espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

Allegato al Regolamento CE N.726/2004 del 31.3.2004

Procedura centralizzata

- **Medicinali per uso umano contenenti una nuova sostanza attiva non autorizzata nella Comunità alla data di entrata in vigore del presente regolamento, aventi come indicazione terapeutica il trattamento di una delle seguenti malattie:**

AIDS, neoplasie, disordini neurodegenerativi, diabete; malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie; e patologie virali. (dal 20.5.2008).

Dopo il 20.5.2004 la Commissione, sentita l'agenzia, può presentare proposte appropriate di modifica del presente punto sulle quali in Consiglio decide a maggioranza qualificata.

Allegato al Regolamento CE N.726/2004 del 31.3.2004

Procedura centralizzata

- **Medicinali che sono designati come medicinali orfani ai sensi del regolamento CE n.141/2000.**

Allegato al Regolamento CE N.726/2004 del 31.3.2004

Procedura centralizzata

Qualsiasi medicinale non contemplato nell'allegato può essere oggetto di AIC rilasciata dalla Comunità secondo il disposto del presente regolamento qualora:

- a) il medicinale contenga una **nuova sostanza attiva** che alla data di entrata in vigore del presente regolamento non era autorizzata nella Comunità;
- b) il richiedente dimostri che tale medicinale costituisce un' **innovazione significativa sul piano terapeutico**, scientifico o tecnico o che il rilascio di un'autorizzazione secondo il presente regolamento è nell'interesse dei pazienti.

Art.3, Regolamento CE N.726/2004

PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO E PROCEDURA DECENTRATA

Procedura di mutuo riconoscimento

La direttiva 93/39/CEE ha introdotto una nuova procedura di “mutuo riconoscimento” per l’autorizzazione dei medicinali ad uso umano basata sul principio del riconoscimento reciproco delle autorizzazioni nazionali.

Procedura di mutuo riconoscimento

Obiettivo:

procedere all’armonizzazione delle autorizzazioni nazionali di immissione in commercio e di evitare doppie valutazioni.

E’ indispensabile per il conseguimento del mercato unico.

Introduce la possibilità di ricorrere alla Comunità (procedura di arbitrato) in caso di disaccordo tra Stati membri.

Consente un rapido accesso al mercato anche dei prodotti “meno innovativi”, in particolare, dei medicinali non coperti da brevetto.

Procedura di mutuo riconoscimento

Contiene **elementi di flessibilità** apprezzabili dalle aziende:

- ◆ possibilità per l'azienda di **scegliere lo Stato membro per la prima autorizzazione** che opererà come Stato di riferimento,
- ◆ possibilità di **frazionare nel tempo l'accesso al mercato** nei diversi Stati in quanto tale procedura può essere ripetuta anche più volte per Stati diversi,
- ◆ possibilità di concordare con l'autorità competente dello Stato membro relatore la data di inizio della procedura,
- ◆ possibilità di anticipare la data per il rinnovo dell'autorizzazione per semplificare il riconoscimento reciproco.

Procedura di mutuo riconoscimento

Un'azienda può fare richiesta di mutuo riconoscimento in uno Stato membro **se è in possesso dell'autorizzazione all'immissione in commercio in un altro Stato membro.**

Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in più di uno Stato membro, il richiedente presenta in tali Stati una **domanda basata su un fascicolo identico.**

Procedura di mutuo riconoscimento

Il titolare dell'AIC chiede allo Stato membro di riferimento di preparare una **relazione di valutazione** del medicinale. Lo Stato membro di riferimento elabora la relazione, o la aggiorna, **entro 90 giorni** dalla ricezione di una domanda valida. La relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo approvati sono trasmessi agli Stati membri interessati e al richiedente.

Procedura decentrata

Il richiedente
l'AIC del nuovo medicinale
sottoporrà il dossier a:

**Stato
membro di riferimento**



Altri Stati interessati

nello stesso giorno.

Procedura decentrata

Per ottenere l'AIC di un medicinale in più di uno Stato membro, il richiedente presenta in tali Stati membri una domanda basata su **un fascicolo identico**.

Nei documenti allegati vi è un **elenco** degli Stati membri interessati dalla domanda.

Procedura di mutuo riconoscimento/decentrata

Lo Stato membro che **non possa approvare**, la relazione di valutazione, il RCP, l'etichettatura e il foglietto illustrativo a causa di un **rischio potenziale grave per la salute pubblica**, fornisce una motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente.

Procedura di mutuo riconoscimento/decentrata

Uno Stato membro può rifiutarsi di riconoscere un'AIC,
una valutazione, ecc solo in casi eccezionali.



RISCHIO GRAVE PER LA SALUTE PUBBLICA

“Orientamenti relativi alla definizione di rischio potenziale
grave per la salute pubblica”

GU della Comunità europea del 8 giugno 2006

Definizione ed elenco dei casi in cui si può fare riferimento ad un rischio
grave per la salute pubblica.

Procedura di mutuo riconoscimento/decentrata

Gli elementi di dissenso sono immediatamente
comunicati al **gruppo di coordinamento**.

PROCEDURA NAZIONALE

Procedura Nazionale

Riguarda i medicinali che non sono particolarmente innovativi, e non devono essere commercializzati in più di uno Stato membro.

Per ottenere una AIC il richiedente presenta una domanda [all'AIFA](#) o all'organismo competente, se si parla di un altro Stato membro.

Procedura Nazionale

Le informazioni elencate devono essere **presentate conformemente all'allegato 1** del DLvo n. 219/06

L'AIFA adotta le proprie determinazioni sulla domanda di AIC, entro il termine di **210 giorni** dalla ricezione di una domanda valida.

Ottenuta l'AIC, il titolare della medesima informa l'autorità competente dello Stato membro che l'ha rilasciata riguardo alla **data di effettiva commercializzazione del medicinale** per uso umano in tale Stato membro, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.

Su richiesta dell'autorità competente, in particolare nell'ambito della farmacovigilanza, il titolare dell'AIC fornisce a tale autorità competente **tutti i dati relativi ai volumi di vendita del medicinale e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.**

RIFIUTO, MODIFICA O REVOCA DI UNA AIC

RIFIUTO

L'AIC è rifiutata quando risulti una delle circostanze seguenti:

- il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;
- l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente;
- il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

RIFIUTO

L'AIC è rifiutata se:

- il richiedente non ha dimostrato in modo adeguato o sufficiente la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale;
- le informazioni o i documenti forniti non sono corretti;
- L'etichettatura o i foglietti illustrativi non sono conformi alla direttiva 2001/83/CE.

REVOCA

Comporta il definitivo ritiro dal commercio della specialità medicinale.

È disposta quando:

- a) il medicinale risulta nocivo nelle normali condizioni di impiego,
- b) Il medicinale non consente di ottenere l'effetto terapeutico,
- c) Il medicinale non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata,
- d) Il rapporto rischio/beneficio non è favorevole
- e) Le informazioni presenti nel fascicolo sono errate o non sono state modificate
- f) Non sono stati eseguiti i controlli sul prodotto finito o sui prodotti intermedi
- g) Nei casi in cui le sperimentazioni presentate siano state condotte senza rispettare i principi e le linee guida a riguardo.

SOSPENSIONE

La sospensione comporta il divieto di vendita per tutto il tempo della sua durata.

La sospensione è disposta in caso di lievi irregolarità nei casi già visti per la revoca, se sanabili in un congruo periodo di tempo, oppure se è necessario acquisire ulteriori elementi prima della revoca.

RINNOVO

L'autorizzazione ha una **validità di 5 anni**.

L'AIC può essere rinnovata **dopo 5 anni** sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/ beneficio effettuata dall'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione.

A tal fine il titolare dell'AIC fornisce all'autorità competente, almeno **6 mesi prima della scadenza** della validità, una versione consolidata del fascicolo sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, comprensiva di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'AIC.

Dopo il rinnovo, l'AIC ha validità illimitata, salvo qualora l'autorità competente decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale.

AIC

**Autorizzazione all'immissione in
commercio**

**LA DOMANDA DI
REGISTRAZIONE**

L'autorità competente di uno Stato membro, per istruire la domanda di AIC presentata:

- Verifica la **conformità del fascicolo** presentato ed esamina se sussistono le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione;
- **Può sottoporre il medicinale, le materie prime o altri componenti al controllo di un laboratorio** designato e accertarsi che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nel fascicolo, siano soddisfacenti.

**Per ottenere il rilascio dell'autorizzazione,
il responsabile dell'immissione in commercio,
stabilito nel territorio comunitario,
deve presentare una
domanda contenente le informazioni seguenti:**

- Nome o ragione sociale e domicilio o sede sociale del responsabile della immissione in commercio e del fabbricante, se diverso dal primo; in caso di coproduzione, dovranno essere specificate, oltre alle sedi degli stabilimenti italiani o esteri, le fasi di produzione e di controllo di pertinenza di ciascuno di essi;

- Denominazione del medicinale, consistente in nome di fantasia oppure denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del fabbricante;
- Composizione qualitativa e quantitativa del medicinale riferita a tutti i componenti riportati utilizzando la denominazione comune;
- Valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente;
- Indicazioni terapeutiche, controindicazioni e reazioni avverse;
- Descrizione del metodo di fabbricazione;
- Posologia, forma farmaceutica, modo e via di somministrazione e durata presunta di stabilità;

- Motivi delle misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale, per la sua somministrazione ai pazienti e per l'eliminazione dei residui, unitamente all'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale presenta per l'ambiente;
- Descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal produttore
- I risultati delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche), delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche) e delle sperimentazioni cliniche;
- Descrizione dettagliata del metodo di farmacovigilanza
- Dichiarazione che certifica che tutte le sperimentazioni cliniche eseguite al di fuori della Comunità sono conformi ai requisiti etici richiesti;

- un riassunto delle caratteristiche del prodotto, un modello dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario, nonché il foglietto illustrativo;
- l'autorizzazione alla produzione del produttore;
- Copia di ogni AIC ottenuta in un altro Stato membro o in un paese terzo, unitamente all'elenco degli Stati membri ove è in corso l'esame di AIC.

CTD

(Common Technical Document)

Le informazioni e i documenti elencati devono essere presentati conformemente al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio:

- **Modulo 1:** Informazioni amministrative
- **Modulo 2:** Riassunti
- **Modulo 3:** Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche
- **Modulo 4:** Relazioni non cliniche
- **Modulo 5:** Relazioni sugli studi clinici

CTD

A guideline developed through ICH:

International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

- Technical requirements, not procedures
- Covers products of chemical and biological/biotechnological origin
- Human use only

CTD IN THE ICH PROCESS

- **Step 1: DEVELOPMENT OF CONSENSUS**
DRAFTING OF M4Q – M4S – M4E
- **Step 2: CONSENSUS REACHED**
- **Step 3: DOCUMENTS RELEASED FOR REGIONAL CONSULTATION**
AGREEMENT ON TOC: OCTOBER 1999
SAFETY SUMMARIES: JULY 2000
ALL SECTIONS: NOVEMBER 2000
- **Step 4: HARMONIZED GUIDELINE ADOPTED BY STEERING COMMITTEE NOVEMBER 2000**
- **Step 5: REGULATORY IMPLEMENTATION: ONGOING**

CTD Implementation in the EU - in the Real World

- Action Plan from the European Commission
 - Applications in CTD format accepted July 2001
 - Mandatory for all new AIC July 2003
- Revision of NTA Volume IIB Second quarter 2001
- e-CTD optional Fourth quarter 2002
- e-CTD mandatory Fourth quarter 2004

CTD IMPLEMENTATION DATES

EU: mandatory from July 2003 (CTD incorporated in volume IIB of the NTA. Full revised text circulated in July 2001)

JAPAN: mandatory from July 2003

USA: from July 2003 highly recommended but not mandatory

From July 2003 also mandatory in **Canada** and **Switzerland**

Hybrid dossiers accepted during the transition period (July 2001-July 2003)

COMMON TECHNICAL DOCUMENT

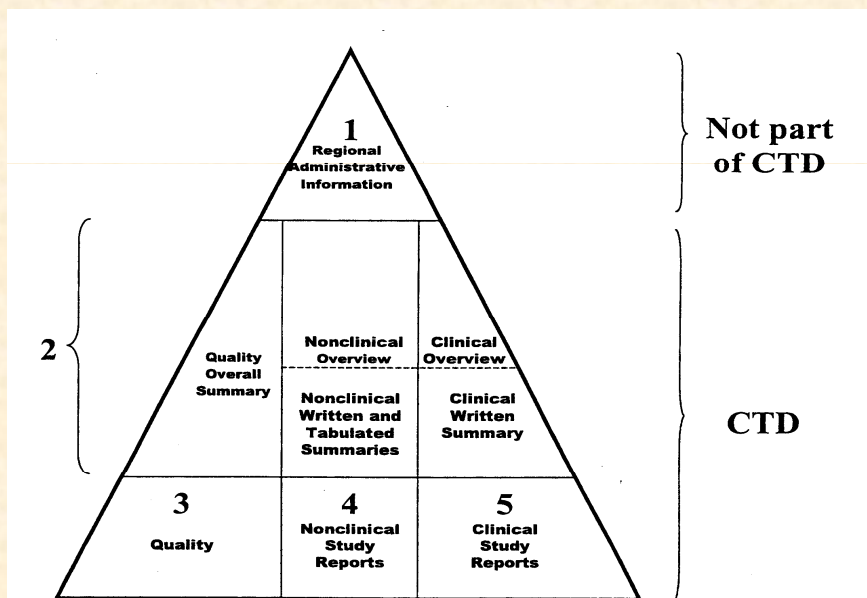
- It is a framework for presenting data, not a guidance for data generation.
- It is intended to apply to all categories of medicinal products although some adaptation may be necessary for specific applications/products types.
- It will be applicable for all types of procedures (centralised, mutual recognition, national).

CTD STRUCTURE

MODULE 1	REGIONAL ADMINISTRATIVE INFORMATION
MODULE 2	TABLE OF CONTENTS INTRODUCTION OVERVIEWS, SUMMARIES
MODULE 3	QUALITY (BODY OF DATA)
MODULE 4	NONCLINICAL STUDY REPORTS
MODULE 5	CLINICAL STUDY REPORTS

ICH guidelines: divided into quality(Q), safety(S), efficacy(E).
In the **CTD:** quality, nonclinical, clinical.

CTD STRUCTURE



Changes in relation to Notice to Applicant

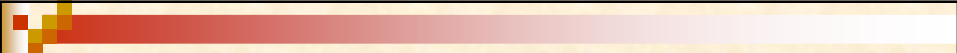
- Administrative: Not part of CTD
- Quality: Profound changes in structure
- Safety: Limited changes
- Efficacy: Limited changes



Administrative Information and Prescribing Information for the European Union

NTA, Volume 2B, CTD-Module 1

Final-Revision 0-July 2001



Module 1:

1.2 Application Form

1.3 Summary of Product Characteristics,
Labelling and Package Leaflet

1.4 Information about the Experts

1.5 Specific requirements for different types of
applications

Information for bibliographical applications
under Art.4.8 (a) (ii) of Dir 65/65

Information for abridged applications under
Art.4.8 (a) (iii) of Dir 65/65, 1st and 2nd
paragraph

Annex:

Environmental risk assessment

Module 2: Common Technical Document Summaries

2.1 CTD Table of Contents (Module 2 – 5)

2.2 CTD Introduction

2.3 Quality Overall Summary

2.4 Nonclinical Overview

2.5 Clinical Overview

2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summary

Pharmacology

Pharmacokinetics

Toxicology

2.7 Clinical Summary

Biopharmaceutics and Associated Analytical

Methods

Clinical Pharmacology Studies

Clinical Efficacy

Clinical Safety

Synopses of Individual Studies

Module 2.5 Clinical Overview

Table of Contents

We recommend that the Clinical Overview section contain a table of contents as shown here.

2.5.1 Product Development Rationale

2.5.2 Overview of Biopharmaceutics

2.5.3 Overview of Clinical Pharmacology

2.5.4 Overview of Efficacy

2.5.5 Overview of Safety

2.5.6 Benefits and Risks Conclusions

2.5.7 References

Module 2.7 Table of Contents

We recommend that the Clinical Summary section contain a table of contents as shown here.

2.7.1 SUMMARY OF BIOPHARMACEUTIC STUDIES AND ASSOCIATED ANALYTICAL METHODS

2.7.1.1 Background and Overview

2.7.1.2 Summary of Results of Individual Studies

2.7.1.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

2.7.1.4 Appendix

2.7.2 SUMMARY OF CLINICAL PHARMACOLOGY STUDIES

2.7.2.1 Background and Overview

2.7.2.2 Summary of Results of Individual Studies

2.7.2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

2.7.2.4 Special Studies

2.7.2.5 Appendix

2.7.3 SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY

2.7.3.1 Background and Overview

2.7.3.2 Summary of Results of Individual Studies

2.7.3.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

2.7.3.3.1 Study Populations

2.7.3.3.2 Comparison of Efficacy Results of all Studies

2.7.3.3.3 Comparison of Results in Subpopulations

2.7.3.4 Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations

2.7.3.5 Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects

2.7.3.6 Appendix

2.7.4 SUMMARY OF CLINICAL SAFETY

2.7.4.1 Exposure to the Drug

2.7.4.1.1 Overall Safety Evaluation Plan and Narratives of Safety Studies

2.7.4.1.2 Overall Extent of Exposure

2.7.4.1.3 Demographic and other Characteristics of Study Population

2.7.4.2 Adverse Events

2.7.4.2.1 Analysis of Adverse Events

2.7.4.2.1.1 Common Adverse Events

2.7.4.2.1.2 Deaths

2.7.4.2.1.3 Other Serious Adverse Events

2.7.4.2.1.4 Other significant Adverse Events

2.7.4.2.1.5 Analysis of Adverse Events by Organ System or Syndrome

2.7.4.2.2 Narratives

2.7.4.3 Clinical Laboratory Evaluations

2.7.4.4 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety

2.7.4.5 Safety in Special Groups and Situations

2.7.4.5.1 Intrinsic Factors

2.7.4.5.2 Extrinsic Factors

2.7.4.5.3 Drug Interactions

2.7.4.5.4 Use in Pregnancy and Lactation

2.7.4.5.5 Overdose

2.7.4.5.6 Drug Abuse

2.7.4.5.7 Withdrawal and Rebound

2.7.4.5.8 Effects on Ability to Drive or Operate Machinery or Impairment of Mental Ability

2.7.4.6 Post-marketing Data

2.7.4.7 Appendix

2.7.5 REFERENCES

2.7.6 SYNOPSES OF INDIVIDUAL STUDIES

Module 3: Quality

3.1 Module 3 Table of Contents

3.2 Body of Data

3.2.S. **DRUG SUBSTANCE**

3.2.S.1 General Information

3.2.S.1.1 Nomenclature

3.2.S.1.2 Structure

3.2.S.1.3 General Properties

3.2.S.2 Manufacture

3.2.S.2.1 Manufacturer(s)

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process
and Process Controls

3.2.S.2.3 Control of Materials

3.2.S.2.4 Controls of Criticals Steps and Intermediates

3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation

3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

3.2.S.3 Characterisation

3.2.S.3.1 Elucidation of structure and other
Characteristics

3.2.S.3.2 Impurities

3.2.S.4 Control of Drug Substance

3.2.S.4.1 Specification

3.2.S.4.2 Analytical Procedures

3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.S.4.4 Batch Analyses

3.2.S.4.5 Justification of Specification

3.2.S.5 Reference standards or Materials

3.2.S.6 Container Closure System

3.2.S.7 Stability

3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions

3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and
Stability Commitment

3.2.S.7.3 Stability Data

3.2.P. DRUG PRODUCT

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.1 Components of the Drug product

3.2.P.2.1.1 Drug substance

3.2.P.2.1.2 Excipients

3.2.P.2.2 Drug Product

3.2.P.2.2.1 Formulation Development

3.2.P.2.2.2 Overages

3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological
Properties

3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

3.2.P.2.4 Container Closure System

3.2.P.2.5 Microbiological Attributes

3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.1 Manufacturer(s)

3.2.P.3.2 Batch Formula

3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and
Process Controls

3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation

3.2.P.4 Control of Excipients

3.2.P.4.1 Specifications

3.2.P.4.2 Analytical Procedures

3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.P.4.4 Justification of Specifications

3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin

3.2.P.4.6 Novel Excipients

- 3.2.P.5 Control of Drug Product
 - 3.2.P.5.1 Specification(s)
 - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures
 - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures
 - 3.2.P.5.4 Batch Analyses
 - 3.2.P.5.5 Characterisations of Impurities
 - 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)
- 3.2.P.6 References Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container Closure System
- 3.2.P.8 Stability
 - 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
 - 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
 - 3.2.P.6.3 Stability Data

Module 4: Nonclinical Study Reports

- 4.1 Module 4 Table of Contents
- 4.2 Study Reports
 - 4.2.1 Pharmacology
 - 4.2.1.1 Primary Pharmacodynamics
 - 4.2.1.2 Secondary Pharmacodynamics
 - 4.2.1.3 Safety Pharmacology
 - 4.2.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions
 - 4.2.2 Pharmacokinetics
 - 4.2.2.1 Analytical Methods and Validation Reports (if separate reports are available)
 - 4.2.2.2 Absorption
 - 4.2.2.3 Distribution
 - 4.2.2.4 Metabolism
 - 4.2.2.5 Excretion
 - 4.2.2.6 Pharmacokinetic Drug Interactions (non clinical)
 - 4.2.2.7 Other Pharmacokinetic Studies

4.2.3 Toxicology

4.2.3.1 Single-Dose Toxicity (in order by species, by route)

4.2.3.2 Repeat-Dose Toxicity (in order by species, by route, by duration, including supportive toxicokinetics evaluation)

4.2.3.3 Genotoxicity

4.2.3.3.1 In vitro

4.2.3.3.2 In vivo (including supportive toxicokinetics evaluation)

4.2.3.4 Carcinogenicity (including supportive toxicokinetics evaluation)

4.2.3.4.1 Long-term studies (in order by species, including range-finding studies that cannot appropriately be included under repeat-dose toxicity or pharmacokinetics)

4.2.3.4.2 Short- or medium-term studies (including range-finding studies that cannot appropriately be included under repeat-dose toxicity or pharmacokinetics)

4.2.3.4.3 Other studies

4.2.3.5 Reproductive and Developmental Toxicity

(including range-finding studies and supportive toxicokinetics evaluations). (If modified study designs are used, the following subheadings should be modified accordingly)

4.2.3.5.1 Fertility and early embryonic development

4.2.3.5.2 Embryofetal development

4.2.3.5.3 Prenatal and postnatal development, including maternal function

4.2.3.5.4 Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated

4.2.3.6 Local Tolerance

4.2.3.7 Other Toxicity Studies (if available)

4.2.3.7.1 Antigenicity

4.2.3.7.2 Immunotoxicity

4.2.3.7.3 Mechanistic studies (if not included elsewhere)

4.2.3.7.4 Dependence

4.2.3.7.5 Metabolites

4.2.3.7.6 Impurities

4.2.3.7.7 Other

4.3 Literature References

5.1 TABLE OF CONTENTS FOR STUDY REPORTS

5.1 TABLE OF CONTENTS FOR CLINICAL STUDY REPORTS

5.2 TABULAR LISTING OF ALL CLINICAL STUDIES

5.3 CLINICAL STUDY REPORTS

5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies

5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports

5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo Correlation Study Reports

5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods

5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials

5.3.2.1 Plasma Protein Binding Study Reports

5.3.2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies

5.3.2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials

5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies

5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports

5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports

5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports

5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports

5.3.3.5 Population PK Study Reports

5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies

5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports

5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports

5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies

5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication

5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies

5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More Than One Study, Including Any Formal Integrated Analyses, Meta-analyses, and Bridging Analyses

5.3.5.4 Other Clinical Study Reports

5.3.6 Reports of Postmarketing Experience

5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings, When Submitted

5.4 LITERATURE REFERENCES

Domanda di AIC (application types)

Completa

- New substance

Semplificata/abbreviata

- Generic application (generici)
- Informed consent application (co-marketing)
- Bibliographic references/applications

Ibrida

- Application for a fixed combination product
- Mixed data applications

COMPLETA

si utilizza per nuove entità chimiche
e deve includere
dati sperimentali fisico-chimici,
biologici e microbiologici,
farmacotossicologici e clinici.

SEMPLIFICATA

Il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un **medicinale generico** di un medicinale di riferimento che è autorizzato o è stato autorizzato da almeno 8 anni in Italia o nella Comunità europea.



generic application

Generici

- Un medicinale generico autorizzato ai sensi della presente disposizione non può essere immesso in commercio finché non sono trascorsi **10 anni** dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.
- Il periodo di 10 anni è esteso ad un massimo di **11 anni** se durante i primi 8 anni di tale decennio il titolare dell'AIC ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, in occasione della valutazione scientifica ai fini dell'autorizzazione, sono ritenute portatrici di un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.

Generici

Quanto detto si applica anche se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda relativa al medicinale generico.

In tal caso il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è autorizzato.

Su richiesta dello Stato in cui è stata presentata la domanda, lo Stato membro in cui il medicinale di riferimento è autorizzato, entro un mese, conferma l'autorizzazione ed invia la documentazione pertinente.

Generici

Per le domande per il **mutuo riconoscimento** di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali generici negli Stati membri in cui **il riassunto delle caratteristiche del prodotto originale non è armonizzato**, la somiglianza essenziale deve essere comprovata dal richiedente in tutti gli Stati membri interessati.

In particolare è richiesto che tutte le indicazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto nella domanda generica devono risultare **nel riassunto delle caratteristiche del prodotto originale**.

Generici

Nei casi in cui si verifica una incongruenza tra il riassunto delle caratteristiche del prodotto originale e quelle del suo corrispettivo generico, questa è tollerata se non comporta problemi di sanità pubblica; in caso contrario la questione sarà risolta in base all' articolo 10 e 11 della Direttiva 75/319/CEE.

SEMPLIFICATA

Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare dell'autorizzazione può consentire che sia fatto ricorso alla documentazione contenuta nel dossier del proprio medicinale al fine della presentazione di una domanda relativa ad altri medicinali che hanno identica composizione quali-quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.



informed consent application

SEMPLIFICATA

Quando il richiedente può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità europea e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza, i risultati delle prove e delle sperimentazioni sono sostituiti dalla letteratura scientifica appropriata.



bibliographic references/applications

SEMPLIFICATA

La domanda semplificata può essere presentata **solo all'autorità che ha valutato e autorizzato il prodotto originale** (EMA nel caso di procedure centralizzate) detenendo il fascicolo sul medicinale che è sostanzialmente simile a quello della seconda domanda.

(articolo 4, terzo comma, punto 8, lettera a/ i/ iii)

Sono eligibili con procedura centralizzata
le domande di autorizzazione abbreviate,
solo se si riferiscono
a documenti di prodotti autorizzati
con la procedura centralizzata.

art. 3 Regolamento CEE n.2309/93

IBRIDA

Quando il medicinale contiene sostanze attive
presenti nella composizione di medicinali
autorizzati ma non ancora usate in associazione
a fini terapeutici, sono forniti i risultati delle nuove
prove precliniche o delle nuove sperimentazioni
cliniche relative all'associazione, ma non è
necessario fornire documentazione scientifica su
ogni singola sostanza attiva.



applications for a fixed combination products

IBRIDA

Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico, o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità, oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, sono forniti i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.



mixed data application

Tutela della proprietà industriale e commerciale

L'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari (studi di biodisponibilità) ed i conseguenti adempimenti pratici non sono considerati contrari alla normativa relativa ai brevetti o ai certificati supplementari di protezione per i medicinali.

Data Protection

