

Mock up: requisiti regolatori e sviluppo tecnologico

Dr.ssa Ranalli Roberta
Ufficio di Farmacovigilanza
Agenzia Italiana del Farmaco

L'INNOVAZIONE del Packaging farmaceutico: le sfide del futuro - PEC
Milano, 30/05/2017



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Roberta Ranalli**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

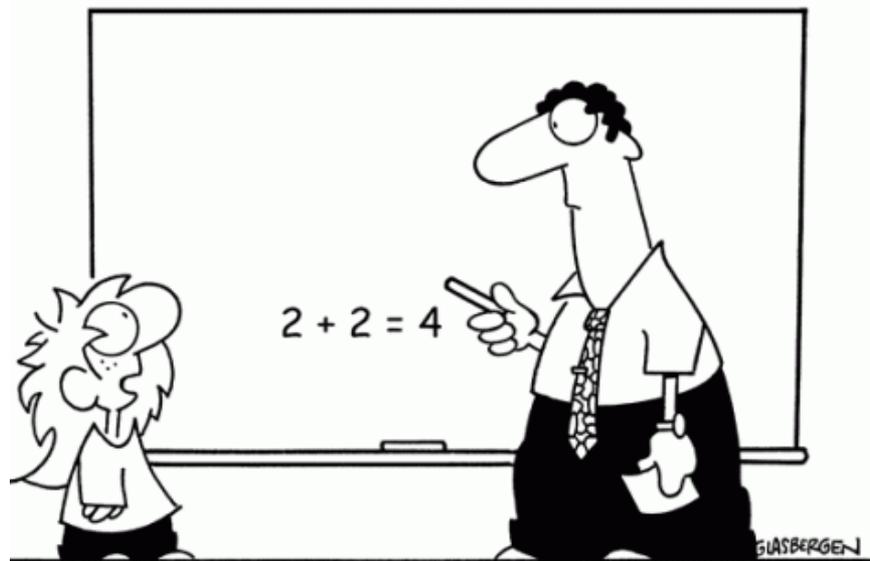
Direttiva 2001/83/CE

Nel 2001 è stata emanata la direttiva 2001/83/CE, definita "Codice Comunitario" in quanto raccoglie in un unico testo gran parte della normativa relativa ai medicinali per uso umano.

Tale Direttiva è stata poi successivamente modificata ed integrata dalla Direttiva 2004/27/CE.



Direttiva 2001/83/CE



Come posso crederla, dato che usa una tecnologia così antiquata?

.....dopo il rilascio dell'AIC, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e controllo

.....tali modificazioni devono essere approvate dalle Autorità Competenti



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Decreto legislativo 219/2006



La direttiva 2001/83/CE, con le sue successive modifiche ed integrazioni, è stata recepita in Italia con il D.L.vo 219/2006.

Tale decreto è stato poi modificato dal D.L.vo 274/2007.

Decreto legislativo 219/2006

Il D.L.vo 219/2006 e s.m., stabilisce che:

qualunque modifica all'etichettatura o al foglio illustrativo che non presuppone una variazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, si intende approvata se l'AIFA non si pronuncia in senso contrario al progetto di modifica entro 90 giorni dalla data di presentazione della domanda. La mancata pronuncia dell'AIFA non esclude, comunque, la responsabilità anche penale del produttore e del titolare dell'AIC (**art.78**).



Decreto legislativo 219/2006

Il FI e l'imballaggio esterno possono contenere segni o pittogrammi finalizzati a rendere più esplicite e comprensibili alcune informazioni utili al paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale (**art. 79**). L'uso di immagini, pittogrammi e altri simboli deve servire a chiarire o evidenziare certi aspetti del testo e non a sostituire il testo. L'AIFA può richiedere una giustificazione per supportare che i segni utilizzati siano di diffusa comprensione, non siano fuorvianti o confondenti.



**Non disperdere
nell'ambiente**



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

BLUE BOX

La Blue Box esiste come area “fisicamente” delineata solo sui mocks up dei farmaci autorizzati secondo procedura centralizzata.

I requisiti di Blue box e packaging definiti da ciascun Paese sono pubblicati in linee guida comunitarie:

- Prodotti centralizzati: “Guideline on the Packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union” Notice to Applicants Volume 2C - Medicinal Products for Human Use - Regulatory Guidelines - Rev 14.3 , July 2015
- Prodotti nazionali/MR/DCP: CMDh/258/2012/Rev.8 -February 2016



Normativa e Linee guida

- Guideline on the Acceptability of Names for Human Medicinal Products Processed Through the Centralised Procedure, EMA 22 May 2014 -EMA/CHMP/287710/2014 Rev. 6
- Quick Response (QR) codes in the labelling and package leaflet of centrally authorised medicinal products - 22 July 2015 EMA/493897/2015
- CMDh position paper on the use of QR codes to provide information about the medicinal product - Doc. Ref.: CMDh/313/2014, Rev.4 April 2016 (specific guidance for MRP and DCP procedures) *Quick*
- QRD recommendations on pack design and labelling for centrally authorised non-prescription human medicinal products (draft - 01/04/2011)



Normativa e Linee guida

- Guideline On The Readability Of The Labelling And Package Leaflet Of Medicinal Products For Human Use (Revision 1, 12 January 2009)
- Guidance concerning the Braille requirements for labelling and the package leaflet (2005)
- Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of nationally authorised medicinal products for human use - EMA/785582/2014 rev.1 del 09/02/2016
CMDh/345/2016 di Febbraio 2016
- EDQM list of Standard Terms
- QRD template



Che cosa si intende quando si parla di errori nell'uso dei medicinali?



- scambio tra medicinali con nomi simili
- scambio tra medicinali con lo stesso nome ma diverso dosaggio
- errore nella preparazione del medicinale
- errore nella via di somministrazione
- scarsa comprensione nell'uso del medicinale

Occorre tenere presente che l'errore può capitare a chiunque, senza distinzione tra fasce d'età, livello di istruzione, nazionalità.

Come intervenire?

Per un impiego sicuro e appropriato del farmaco è fondamentale fornire istruzioni accurate, questo anche attraverso l'utilizzo delle **NUOVE TECNOLOGIE**



Farmaci e Tecnologia



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

QR Code



Il nome QR è l'abbreviazione dell'inglese quick response (risposta rapida), in virtù del fatto che il codice fu sviluppato per permettere una rapida decodifica del suo contenuto.

Un codice QR è un codice a barre bidimensionale (o codice 2D), ossia a matrice, composto da moduli neri disposti all'interno di uno schema di forma quadrata. Può contenere fino a ben 4.296 caratteri alfanumerici.



QR Code...come si usa?

Si tratta di un'immagine che può essere letta/decodificata tramite appositi lettori contenuti negli smartphone e tablet.

Per leggerne il contenuto, è sufficiente aprire l'applicazione che consente la lettura dei codici QR, e inquadrare il codice con la fotocamera.



QR Code nel Farmaco: perchè è utile?

- mette a disposizione delle persone informazioni facilmente accessibili, immediate e chiare;
- contribuisce a favorire un utilizzo corretto del medicinale da parte di tutti gli utilizzatori.



QR Code

Le informazioni del QR code devono essere conformi alle disposizioni di cui Art. 79 D.lgs. 219/2006 e s.m.i.:

- compatibile con RCP
- utile per il paziente
- no promozionale
- no sostituzione delle informazioni obbligatorie Etichette e Foglio Illustrativo



QR Code

Il QR code è accettabile per:

- Farmaci con prescrizione medica
- Farmaci senza prescrizione medica (OTC e SOP)



QR Code

Può essere inserito:

- confezionamento secondario (all'esterno o all'interno)
- confezionamento primario
- foglio illustrativo



NOTA BENE: nel FI deve essere riportato anche l' URL a cui il QR code indirizza per dare la possibilità di accedere alle informazioni anche via web senza l'utilizzo dello smartphone.

QR Code

Il QR code nel farmaco può indirizzare al sito web creato dal titolare o al sito web dell'Agenzia Regulatoria o ad un file pdf

Le informazioni decodificate possono essere:

- **Statutory information:** quelle riportate nell'Annex 1 del Position Paper CMDh ("Positive list")
- **Additional information:** altre informazioni utili per il corretto uso del medicinale, come ad esempio le istruzioni per l'uso, anche in forma di video/audio.



Annex 1 - Position Paper CMD(h)

Per l'Italia le **Statutory information** sono:

- product information (RCP, FI);
- materiale di minimizzazione del rischio per il paziente (materiale educativo) come approvato da AIFA nel Risk Management Plan (RMP).

Annex 1- List of elements that could be provided through QR codes for individual MS

	AT	BE	BG	CY	CZ	DE	DK	EE	EL	ES	FI	FR	HR	HU	IE	IS	IT	LI	LT	LU	LV	MT	NL	NO	PL	PT	RO	SE	SI	SK	UK
Product information	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	X ¹	X	X ¹	X ¹	X ¹	X	X	X	X	X ¹	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	X	X ¹	X
Additional risk minimisation material for the patient which has been approved by the NCA (as outlined in the RMP)	X	X	X	X	X	X	X	X ¹	X	X ¹	X	X ¹	X ¹	X ¹	X	X	X	X	X ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Videos (Instructional, no containing extra info)	X	X ²			X ³	X	X			X ^{1, 2}	X	X ²	X ^{1, 2}	X ¹	X	X					X		X	X	X ²	X	X ³	X ²		X	X ²
Photos of the packaging and/or the pharmaceutical form														X ¹																	
Additional risk minimisation material for the Health Care Professionals which has been approved by the NCA (as outlined in the RMP)										X ¹		X ²	X ¹			X															X
Any information compatible with art 62	X	X ²					X																X								X ²



QR Code

Come e quando notificare alla NCA l'inserimento del QR code in un farmaco?

Per le **nuove AIC** in fase di valutazione:

- entro il day 106 della procedura (data di deposito del *Response Report Document* dopo la I fase di *Assessment*)

Per i **medicinali autorizzati**:

- *art 61(3) notification* (art.78 o 79, se impatto solo in Italia)
- in una tipo IB o tipo II (categoria 'C' con impatto su stampati)
- in un rinnovo



QR Code

- art.78 del D.L.219/2006: per le *statutory information*
- art.79 del D.L.219/2006: per le *additional information*



Documentazione QR Code

Documenti da presentare alle NCA

Informazioni nel Modulo 1.3.1:

- 1) dichiarazione Titolare AIC circa il contenuto del QR code, l'URL a cui è indirizzato e la "intended location";
- 2) dichiarazione Titolare AIC che certifica che il QR code proposto è in linea con il Position Paper del CMDh e che le informazioni rimarranno immutate dopo l'approvazione
- 3) Mock ups e FI (versione autorizzata e proposta)



Documentazione QR Code

Documenti da presentare alle NCA

Dichiarazione (2) dell'Applicant/Titolare AIC deve certificare che:

- le informazioni a cui è indirizzato il QR code rimarranno immutate dopo l'approvazione.
- Qualsiasi modifica al contenuto dopo l'approvazione dovrà essere notificata alla NCA con una nuova richiesta di autorizzazione (ad eccezione degli aggiornamenti del FI/RMP, compreso il materiale educativo con esso approvato, risultanti dall'autorizzazione di una variazione)



Annex 2

Position Paper CMDh

Annex-2 Template for the Applicant declaration

APPLICATION FOR THE INCLUSION OF QR CODE IN MRP/DCP PROCEDURES

Procedure number (s)	
Name of the medicinal product in the RMS	
Name of the active substance	
Applicant	
Intended CMS in which the QR code will be included (s)	

I. Declaration of the QR content

The Applicant is requested to

- 1) Specify the information to be linked via QR Code and*
- 2) Provide the URL linking such information (not needed when the information is provided via NCA website)*

I. Intended location of the QR code in the product information

Applicant should declare the location of the QR code within the Product information (e.g. inner lid/inner flap of the carton, Package Leaflet, etc)

I. Location of the information to be provided via QR code (Links)

- NCA websites (MSs requiring link to their websites are detailed in Annex 1)
- Website created by the MAH specifically for the QR code.
- Standalone PDF document

f. Applicant's declaration

The undersigned certifies by the present declaration that the proposed QR code and its contents:

- Comply with the requirements stated in the CMDh Position Paper on the use of QR codes to provide information about the medicinal product
- Will remain unchanged after approval. Any changes to the content of the materials after approval will be the subject of a new submission excepting for the updates of the product information resulting from the approved modifications
NOTE: Product information and educational materials will be updated after approval/implementation of variations according to the timelines established in the CMDh BPG on variations
- Will be provided via link to the NCA website when is mandatory
- The informing sentence as stated in the CMDh Position Paper on the use of QR codes will be included in the PIL
- Any additional elements as listed in Annex 1 comply with Article 62 of Directive 2001/83 EC and will be submitted for further assessment where required by individual member states.

On behalf of <Applicant/MAH name>,
Authorised signatory

QR Code e Foglio Illustrativo

Frase da inserire nel Foglio Illustrativo (nella parte finale del testo)

“Informazioni dettagliate e aggiornate per questo prodotto sono disponibili attraverso la scansione del QR Code, riportato sul foglio illustrativo e sul confezionamento del prodotto, con uno smartphone.”

*“Le stesse informazioni sono disponibili anche sul seguente URL:
www.xxxxxx.it”*



QR Code per....

Esempi di QR code autorizzati da AIFA per inserimento:



- Foglio Illustrativo autorizzato
- Foglio Illustrativo multilingue (10 lingue tra le più parlate nel mondo e in Italia)
- Sezioni del Foglio Illustrativo con informazioni evidenziate (es. nuove avvertenze)
- Foglio Illustrativo audio

QR Code per....

Esempi di QR code autorizzati da AIFA per inserimento:

- Video/Audio con istruzioni per l'uso
- Video/Audio con simulazioni di utilizzo del farmaco



Medicinali falsificati

I medicinali falsificati possono contenere sostanze di bassa qualità o dosaggi non corretti (dose eccessiva o insufficiente) e costituire quindi una grave minaccia per la salute dei pazienti.



**TAMPER
EVIDENT**



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Regolamento 2016/161 sulle "misure volte a impedire l'introduzione dei medicinali falsificati"

che integra la Direttiva 2011/62 già contenuta nella versione consolidata (M11) della direttiva 2001/83

Publicato in Gazzetta Ufficiale Europea n. L32 del 09.02.2016

Applicazione a decorrere dal 9 febbraio 2019

Belgio, **Italia** e Grecia con estensione sino al **9 Febbraio 2025**

introduce due importanti novità:

un nuovo codice a barre bidimensionale e un dispositivo anti-manomissione (ATD) da posizionare sulla confezione della maggior parte dei medicinali.



Regolamento 2016/161 sulle "misure volte a impedire l'introduzione dei medicinali falsificati"

Il Bollino dovrà essere stampato direttamente sull'imballaggio e contenere codice del farmaco, numero di serie, lotto, data di scadenza e codice nazionale di rimborsabilità (o «un altro numero nazionale che identifica il medicinale, se richiesto dallo Stato membro in cui il medicinale è destinato ad essere immesso sul mercato»). I produttori, i grossisti e i soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico verificano l'autenticità del codice a barre sulla scatola in uscita o in entrata, confrontandoli con i codici attivi conservati nel database europeo. I produttori dovranno mettere a disposizione tali codici (a proprie spese) entro la scadenza del 2019.



Modalità di implementazione - Requisiti regolatori

Il Regolamento si applica a medicinali con prescrizione e senza prescrizione, con le deroghe riportate rispettivamente nell'Allegato I e nell'Allegato II, o espressamente indicati dagli Stati membri (da notificare mediante Allegato III)



Modalità di implementazione - Azioni regolatorie



Inserimento **Identificativo Univoco**

Nell'ambito della presentazione di un Rinnovo, di una variazione di tipo II, tipo IB o Tipo IA del Gruppo C della Classification Guideline come richiesta di aggiornamento al QRD template

Nel caso in cui non ci siano procedure regolatorie in corso il Titolare può richiedere l'Aggiornamento al QRD template attraverso la presentazione di una notifica ai sensi dell'Art 61(3) della Direttiva 2001/83 o dell' art. 178 del DL 219/2006 e s.m.

Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento **Identificativo Univoco**

QRD template: Inserimento delle sezioni 17 e 18 dell'etichetta esterna o nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario come aggiornamento dell' etichetta interna

Nel caso siano previsti ulteriori aggiornamenti del QRD oltre a quelli sopra citati non è possibile richiederli nell'ambito di una variazione di tipo IA (CMDh - Q/A variations 3.16)



Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento del Sistema di prevenzione delle manomissioni (ATD)

Se l'ATD è previsto sul confezionamento secondario e non impatta sulla leggibilità delle informazioni inserite in etichetta non è necessario presentare alcuna procedura regolatoria all'autorità competente



Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento del Sistema di prevenzione delle manomissioni (ATD)



Se l'ATD è previsto sul confezionamento secondario e impatta sulla leggibilità delle informazioni inserite in etichetta è necessario presentare una notifica ai sensi dell'Art 61(3) della Direttiva 2001/83 o dell' art. 178 del DL 219/2006 e s.m.

Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento del Sistema di prevenzione delle manomissioni (ATD)

Se L'ATD è previsto sul confezionamento primario, il Titolare è tenuto a presentare una variazione B.II.e della Variation Guidelines



SERIALIZATION / TRACEABILITY

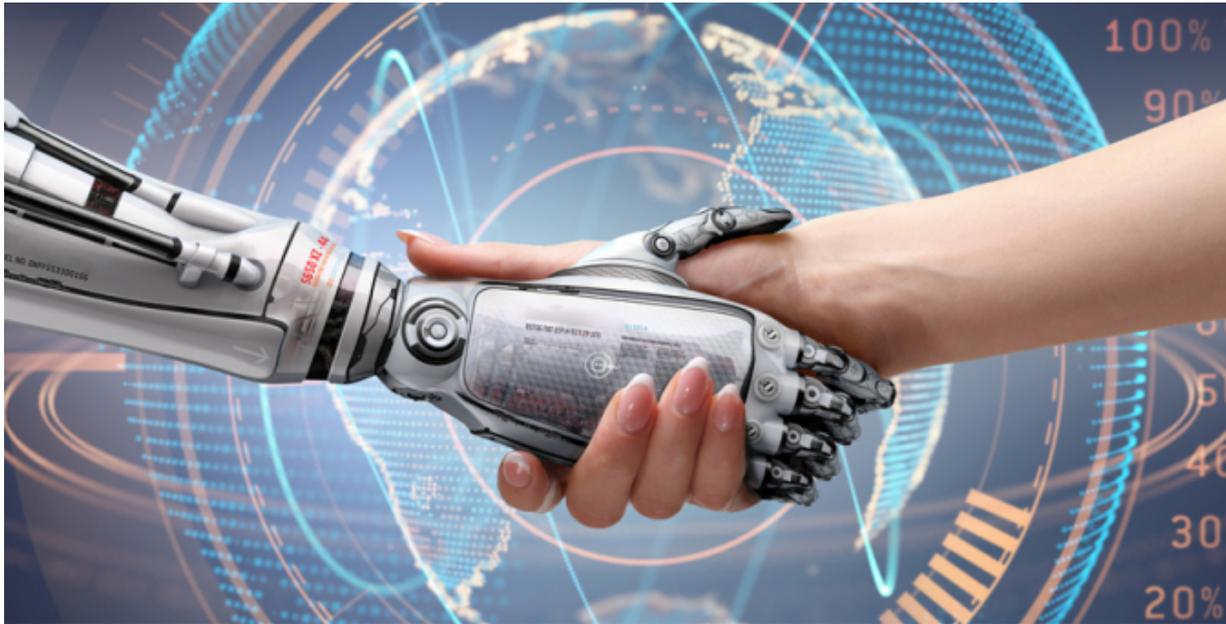
Flexible solutions (generation of codes, Track and Trace system, patients interaction)

TAMPER EVIDENCE

Tailored and specific sealing solutions



Grazie per l'attenzione!



Roberta Ranalli
r.ranalli@aifa.gov.it
www.agenziafarmaco.gov.it