



Procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali con focus sugli aspetti di qualità

Farmacopea Europea: processo decisionale, struttura e contenuto

Eugenia Cogliandro

Aspetti legislativi e regolatori nello sviluppo di un farmaco, 17 dicembre 2024 - Università della Calabria - Rende

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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Eugenia Cogliandro**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Contenuto presentazione

- Procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali (AIC)
- Aspetti di qualità (modulo 3) e stampati (CTD e PI)
- Farmacopea Europea (Ph. Eur.): processo decisionale, struttura e contenuto
- Importanza della Farmacopea Ufficiale per la galenica

AIFA

- L'AIFA è l'ente pubblico nazionale che regola i farmaci a uso umano in Italia. L'AIFA governa la spesa farmaceutica e segue il ciclo di vita del medicinale per garantirne efficacia, sicurezza e appropriatezza e l'accesso sul territorio nazionale.
- Nello specifico, l'AIFA gestisce i processi autorizzativi per le sperimentazioni cliniche, la produzione di medicinali e sostanze attive, le attività ispettive e di farmacovigilanza; all'AIFA spetta la definizione del regime di rimborsabilità e di fornitura di tutti i medicinali autorizzati, la negoziazione del prezzo di quelli a carico del SSN, a seguito di contrattazione con le aziende farmaceutiche.
- L'AIFA opera in autonomia, trasparenza ed efficienza, sotto l'indirizzo e vigilanza del Ministero della Salute e sotto la vigilanza del Ministero dell'Economia e Finanze, in raccordo con le Regioni – in particolare attraverso la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome ("Conferenza") – e l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.



Autorizzazione dei medicinali

- ❑ Qualsiasi medicinale per uso umano deve ottenere una autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte dell'autorità competente (AIFA) prima di poter essere immesso sul mercato.
- ❑ Il titolare AIC deve commercializzare il prodotto in conformità con i termini dell'autorizzazione.
- ❑ Tutte le domande per una AIC vengono valutate in base ai dati di supporto forniti per sicurezza, qualità ed efficacia.

Non tutti i prodotti per i quali vengono presentate domande di AIC vengono autorizzati. Alcune domande vengono rifiutate a causa di dati insufficienti e/o inadeguati.



Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano

-Articolo 6, comma 1)

*Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto **un'autorizzazione dell'AIFA** o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1394/2007.*

-Articolo 6, comma 2)

*Quando per un medicinale è stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le **variazioni ed estensioni** sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.*

Criteria per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)

Directive 2001/83 Article 1 – Definition of risk and risk/benefit balance

28. **Risks related to use of the medicinal product:**

- any risk relating to the quality, safety or efficacy of the medicinal product as regards patients' health or public health;
- any risk of undesirable effects on the environment.

28a. **Risk-benefit balance:** An evaluation of the positive therapeutic effects of the medicinal product in relation to the risks as defined in point 28, first indent.

La valutazione del rapporto rischio-beneficio di un prodotto si basa sulla valutazione del dossier registrativo

L'AIC viene concessa quando il **bilancio beneficio-rischio di un medicinale è positivo**, ovvero quando i benefici derivanti dall'uso di tale medicinale superano i rischi connessi al suo impiego



CTD (Common Technical Document)

Format standardizzato per la presentazione dei dossier a supporto della domanda di AIC, approvato a livello internazionale utilizzato:

- per la presentazione di domande di autorizzazione dei prodotti medicinali in Europa, USA e Giappone (regioni ICH)
- per tutte le tipologie di domande di registrazione (sia "full" che "abridged")
- per tutte le categorie di prodotti medicinali (inclusi radiofarmaci, vaccini, herbals etc...)

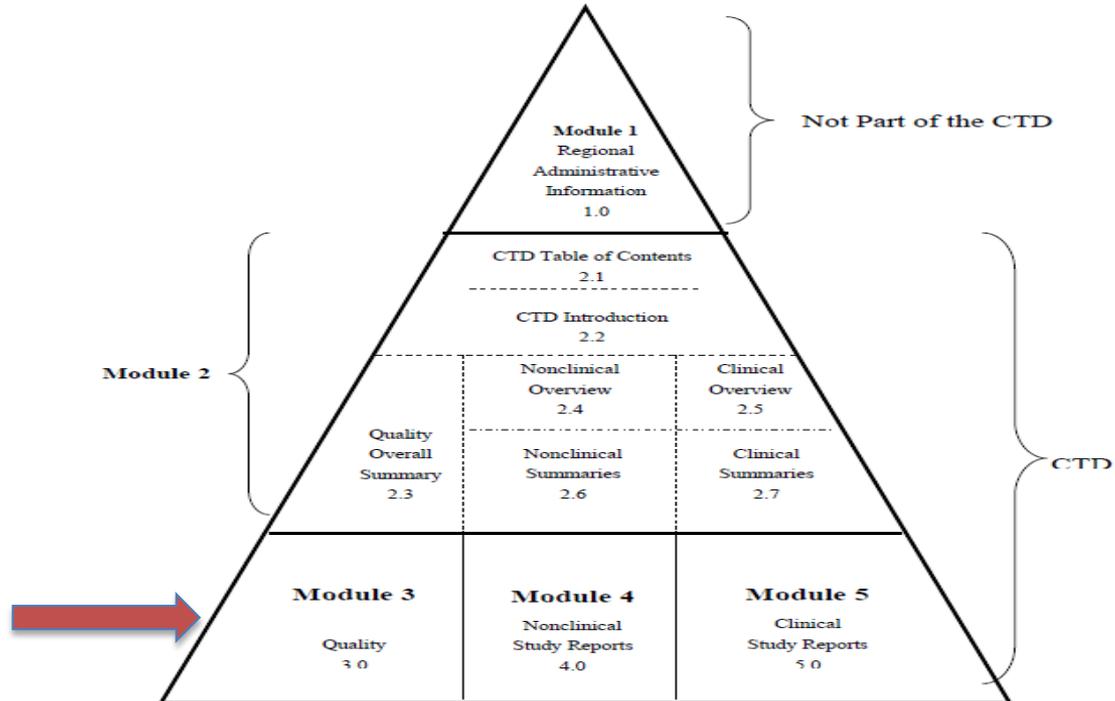
Scopo del suo utilizzo è armonizzare le differenti filosofie regolatorie e i diversi approcci alla revisione dei dati salvaguardando tempo e risorse e facilitando la revisione da parte delle agenzie regolatorie migliorandone la comunicazione

Base giuridica (ad esempio domanda generica): determina la documentazione da presentare

- Rif. *Notice to Applicants vol. 2B - Presentation and content of the dossier*
https://health.ec.europa.eu/document/download/672171e7-8f79-41a9-a523-c82d9c07a0eb_en

CTD (Common Technical Document)

Diagrammatic Representation of the Organization of the CTD

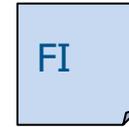


Il processo di valutazione

Dossier azienda
(CTD)



Autorità competenti



Risorse

Assessors (Esperti) – Interni / Esterni

Legislazione, Farmacopea e lineeguida
interpretazione armonizzata

Come può essere autorizzato un medicinale?

Esistono quattro diverse procedure per ottenere un'AIC

- Nazionale
- Mutuo Riconoscimento (*Mutual Recognition Procedure* MRP)
- Decentrata (*Decentralised procedure* DCP)
- Centralizzata (*Centralised procedure* CP)

Procedura nazionale

- Si riferisce a una domanda di AIC presentata solo ad una Autorità Competente
- Il medicinale è valutato e approvato solo su base nazionale
- Nel caso in cui il titolare desideri ottenere un'AIC per lo stesso prodotto autorizzato a livello nazionale in almeno un altro Stato membro, deve essere utilizzata la procedura di mutuo riconoscimento e lo Stato membro che ha già autorizzato il prodotto su base nazionale agirà come Stato membro di riferimento (RMS)

Procedura di mutuo riconoscimento (MRP)

- La MRP è un percorso di autorizzazione europeo che dà luogo a un prodotto reciprocamente riconosciuto.
- Il mutuo riconoscimento deve essere utilizzato quando un **prodotto è già autorizzato in uno Stato membro a livello nazionale** e il titolare desidera ottenere un'AIC per lo stesso prodotto in almeno un altro Stato membro.
- Lo Stato membro che ha già autorizzato il prodotto è lo Stato membro di riferimento (*Reference Member State RMS*).
- L'RMS invia il proprio report di valutazione del prodotto agli altri Stati membri, noti come Stati membri coinvolti (*Concerned Member State CMS*).
- Al CMS viene chiesto di riconoscere reciprocamente l'AIC del RMS. Se la procedura su conclude positivamente, il CMS rilascerà quindi una AIC per quel prodotto, consentendone la commercializzazione nel proprio Paese.

Procedura decentrata (DCP)

- La DCP è un percorso di autorizzazione europeo che dà luogo a un prodotto reciprocamente riconosciuto (MRP).
- La differenza tra MRP e DCP è che un prodotto deve essere già autorizzato in almeno uno Stato membro a livello nazionale affinché possa essere utilizzata la MRP mentre la DCP può essere utilizzata se il prodotto **non è già autorizzato in nessuno Stato membro** (SM), ma non si desidera utilizzare la procedura centralizzata che coinvolgerebbe tutti gli stati membri, oppure se il prodotto non è idoneo per essere autorizzato tramite la procedura centralizzata.
- L'azienda chiederà a uno degli SM in cui desidera ottenere l'AIC di agire da Stato membro di riferimento (RMS). L'RMS esegue la valutazione iniziale del prodotto e rilascia una relazione di valutazione (AR). Gli altri Stati membri coinvolti (CMS) concordano con la valutazione dell'RMS oppure pongono ulteriori domande (punti di chiarimento o obiezioni maggiori).
- Se tutti i problemi vengono risolti entro la fine della procedura e la stessa ha esito positivo, ogni Stato membro rilascerà un'autorizzazione all'immissione in commercio per quel prodotto, consentendone la commercializzazione nel proprio Paese.

Procedura centralizzata

- La procedura centralizzata ai sensi del Regolamento (CE) 726/2004 è coordinata dall'Agencia europea per i Medicinali (EMA), che lavora in rete con le autorità competenti di ciascuno Stato membro. L'autorizzazione così ottenuta è valida in tutti i paesi dell'UE e nei tre Stati dell'Associazione europea di libero scambio (European Free Trade Association, EFTA) dello Spazio Economico Europeo (SEE): Islanda, Liechtenstein e Norvegia.
- Attraverso il suo Comitato scientifico per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP), l'EMA valuta la documentazione presentata dall'azienda farmaceutica, verifica il rapporto beneficio/rischio sulla base dei dati di qualità, efficacia e sicurezza del medicinale ed esprime un parere entro un arco di tempo predefinito (massimo 210 giorni). **Il CHMP è composto da rappresentanti di ciascuno Stato membro** e da esperti selezionati sulla base di specifiche competenze scientifiche.
- L'iter di valutazione prevede il coinvolgimento attivo di **due Stati membri che svolgono il ruolo di (Co-)Rapporteur** in modo indipendente tra di essi. Gli altri Stati membri possono esprimere commenti alla valutazione dei (Co-)Rapporteur e l'azienda farmaceutica ha la possibilità di rispondere alle richieste di chiarimento emerse dalla valutazione collegiale del CHMP.
- Il parere espresso dal CHMP, a maggioranza o all'unanimità, viene trasmesso alla **Commissione europea, che emana una decisione finale sull'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)** del medicinale con carattere vincolante per tutti gli Stati membri.

Quando si applica la procedura centralizzata

La procedura centralizzata è **obbligatoria** per le seguenti classi di medicinali:

- derivati da procedimenti biotecnologici (anticorpi monoclonali, ormoni polipeptidici, emoderivati ricombinanti);
- terapie avanzate (genica, cellulare somatica, di ingegnerizzazione tissutale);
- designati orfani (farmaci utilizzati per patologie rare);
- contenenti nuove sostanze attive per il trattamento di specifiche patologie quali sindrome da immunodeficienza acquisita, cancro, malattie neurodegenerative, diabete, patologie autoimmuni, altre disfunzioni immunitarie e malattie di origine virale.

La procedura centralizzata è **facoltativa** per le seguenti classi di medicinali:

- contenenti nuove sostanze attive per il trattamento di patologie diverse da quelle sopra menzionate;
- contenenti sostanze attive note che siano giudicati innovativi sul piano terapeutico, scientifico o tecnologico (es. nuova indicazione terapeutica, nuova forma farmaceutica);
- generici o ibridi (equivalenti e biosimilari non biotecnologici) di medicinali centralizzati già autorizzati;
- di interesse a livello comunitario (es. generici di un medicinale autorizzato a livello nazionale, vaccini pandemici).

Es. tempistica procedura autorizzativa: decentrata

Table 1. Flow Chart of the Decentralised Procedure

Pre-procedural Step	
Before Day -14	Applicant discussions with RMS. RMS allocates procedure number. Creation in CTS.
Day -14	Submission of the dossier to the RMS and CMSs. Validation of the application using RMS / CMS validation checklist for human medicinal products in DCP. Positive validation by CMS should only be indicated in CTS, not via e-mail.
Assessment step I	
Day 0	RMS starts the procedure. The CMSs are informed via CTS.
Day 70	RMS forwards the Preliminary Assessment Report (PrAR) (including comments on SmPC, PL and labelling) on the dossier to the CMSs and the applicant.
Until Day 100	CMSs send their comments to the RMS, CMSs and applicant. It may also be sufficient for the CMS to indicate in CTS only in case there are no additional comments.
Until Day 105	Consultation between RMS and CMSs and applicant. If consensus not reached RMS stops the clock to allow applicant to supplement the dossier and respond to the questions.
Clock-stop period	Applicant may send draft responses to the RMS and agrees the date with the RMS for submission of the final response. Applicant sends the final response document to the RMS and CMSs within a period of 3 months, which can be extended by a further 3 months.
Day 106	RMS restarts the procedure following the receipt of a final response or expiry of the agreed clock-stop period if a response has not been received. The CMSs are informed via e-mail and CTS will be updated accordingly.
Assessment step II	
Day 120 (Day 0)	RMS sends the DAR, draft SmPC, draft labelling and draft PL to CMSs and the applicant. The quality assessor at the RMS completes a product surveillance risk assessment template, if applicable. This risk assessment is designed to provide information for post-marketing surveillance analysis by Official Medicines Control Laboratories.
Day 145 (Day 25)	CMSs send comments to RMS, CMSs and the applicant. It may also be sufficient for the CMS to indicate in CTS only in case there are no additional comments.
Day 150 (Day 30)	RMS may close procedure if consensus reached. Proceed to national 30 days step for granting MA.
Day 160	Applicant sends the response document to CMSs and RMS.
Until 180 (Day 60)	If consensus is not reached by day 150, RMS to communicate outstanding issues with applicant, receive any additional clarification, prepare a short report and forward it to the CMSs and the applicant.
Day 195 (at the latest)	A Break-Out Session (BOS) may be held at the European Medicines Agency (or via TC) with the involved MSs to reach consensus on the major outstanding issues.
Between Day 195 and Day 210	RMS consults with the CMSs and the applicant to discuss the remaining comments raised.
Day 210 (Day 90)	If consensus is reached: <ul style="list-style-type: none"> - In case of positive position from RMS, Closure of the procedure including End of Procedure letter, final Day 210 overview AR, SmPC, labelling and PL, active substance and finished product specifications and proceed to national 30 days step for granting the MA. - In case of negative position from the RMS, closure of the procedure negatively. The End of Procedure letter and final Day 210 overview AR is circulated. If consensus is not reached: In case of negative position from CMS, CMS notify the RMS, the other CMSs, applicant and the secretariat of the CMDh. Referral to the CMDh.
At the latest, within 7 days after Day 210)	If consensus on a positive RMS AR was not reached at day 210, the points of disagreement submitted by CMS will be referred by the RMS to the CMDh for resolution.

Diversi tipi di procedure autorizzative: tabella comparativa

Tipo di procedura	Stati membri coinvolti	tempistica	Organizzazione coinvolta
Centralizzata (CP)	Tutti gli Stati membri (SM)	210 gg	EMA Commissione EU
Nazionale	Solo uno SM	210 gg	Autorità nazionale competente
Mutuo Riconoscimento (MRP)	Stato membro di riferimento (RMS) Stati membri coinvolti (CMSs)	90 gg	RMS CMSs CMD (referral) EMA (referral)
Decentrata (DCP)	Stato membri di riferimento (RMS) Stati membri coinvolti (CMSs)	210 gg	RMS CMSs CMD (referral) EMA (referral)

Diversi tipi di procedure di autorizzazione

- Stessi requisiti: qualità/sicurezza/efficacia
- Stessi criteri: rischio/beneficio
- Stesso obiettivo: salute del paziente



CTD-Q: due sezioni principali

3.2.S Drug substance		3.2.P Drug Product	
3.2.S.1	General Information	3.2.P.1	Description and Composition
3.2.S.2	Manufacture	3.2.P.2	Pharmaceutical Development
3.2.S.3	Characterisation	3.2.P.3	Manufacture
3.2.S.4	Control of Drug Substance	3.2.P.4	Control of Excipients
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	3.2.P.5	Control of Drug Product
3.2.S.6	Container Closure System	3.2.P.6	Reference Standards or Materials
3.2.S.7	Stability	3.2.P.7	Container Closure System
		3.2.P.8	Stability

Aspetti principali da considerare

3.2.S Drug substance

Conformità a:

- Farmacopea Europea (se applicabile)
- Linee guida EU (quality GL)

Focus su:

- Processo di produzione (sintesi)
(GMP, QP declaration, starting materials)
- Caratteristiche chimico fisiche con potenziale impatto su efficacia (particle size, polimorfismo) e sicurezza (profilo di impurezze, solventi residui, catalizzatori...)

3.2.P Drug Product

Conformità a:

- Farmacopea Europea (se applicabile)
- Linee guida EU (quality GL)

Focus su :

- Sviluppo farmaceutico
(es. giustificazione per la scelta degli eccipienti, studi di compatibilità ...)
- Processo di produzione (convalida adeguata)
- Controlli e specifiche
- Studi di stabilità
per determinare il periodo di validità (data di scadenza) e condizioni di conservazione

Il Modulo 3 e il Product Information

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM iniettabile per uso intramuscolare	2 g + 0,25 g /4 ml polvere e solvente per soluzione
PIPERACILLINA E TAZOBACTAM	4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<i>PIPERACILLINA e TAZOBACTAM</i> iniettabile per uso intramuscolare	2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione
Ogni flaconcino di polvere contiene piperacillina (come sale sodico) equivalente a 2 g e tazobactam (come sale sodico) equivalente a 0,25 g.	
Ogni flaconcino di PIPERACILLINA E TAZOBACTAM	2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene 4,69 mmol (108 mg) di sodio.
<i>PIPERACILLINA e TAZOBACTAM</i> per soluzione per infusione	4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione
Ogni flaconcino contiene piperacillina (come sale sodico) equivalente a 4 g e tazobactam (come sale sodico) equivalente a 0,5 g.	
Ogni flaconcino di PIPERACILLINA E TAZOBACTAM	4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione contiene 9,38 mmol (216 mg) di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.	

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare (la fiala di solvente è per esclusivo uso intramuscolare).
Polvere per soluzione per infusione.
Polvere di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

3.2.P.1
3.2.P.2

6.1 Elenco degli eccipienti

Fiala solvente: lidocaina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili.

3.2.P.2
3.2.P.4

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Quando PIPERACILLINA E TAZOBACTAM è usato in concomitanza con un altro antibiotico (ad es. aminoglicosidi), le sostanze devono essere somministrate separatamente. La miscelazione di antibiotici beta-lattamici con un aminoglicoside *in vitro* può provocare una sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside.

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM non deve essere miscelato con altre sostanze in una siringa o flacone per infusione, poiché la compatibilità non è stata stabilita.

A causa dell'instabilità chimica, PIPERACILLINA E TAZOBACTAM non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolisate.

3.2.P.2

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere somministrata immediatamente.

Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini integri: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

3.2.P.8

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM 2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 flaconcino di vetro Tipo III contenente 2 g di piperacillina e 0,25 g di tazobactam + 1 fiala di vetro di Tipo I contenente 4 ml di soluzione di lidocaina allo 0,5%.

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino di vetro Tipo II contenente 4 g di piperacillina e 0,5 g di tazobactam.

3.2.P.7

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Strumenti per valutare il modulo 3

Farmacopea: carattere mandatorio, quality standard legalmente vincolanti

Linee guida (EMA, ICH): non hanno forza di legge ma rappresentano la visione armonizzata dei "regolatori" su determinati argomenti:

- posizione armonizzata
- facilitano i processi di approvazione e controllo
- possono essere usati approcci alternativi se adeguatamente giustificati

Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e Farmacopea Europea

Per i Paesi dell'Unione Europea la farmacopea di riferimento è costituita dai testi in vigore della Farmacopea Europea e delle eventuali farmacopee nazionali quali, in Italia, la Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana.

La qualità delle sostanze e delle preparazioni per uso farmaceutico, come garanzia per la loro sicurezza d'uso ed efficacia, deve essere valutata in base a norme continuamente aggiornate nei confronti del processo scientifico e tecnologico, pubblicate nella farmacopea di riferimento.



Farmacopea Europea (Ph.Eur.)

Consiglio d'Europa

- Organizzazione di cui fa parte l'EDQM
- fondata nel 1949 (trattato di Londra)
- 46 stati membri
- sede a Strasburgo
- Promuove democrazia
- Protegge **diritti umani**



EDQM

- Direzione del Consiglio d'Europa, basata sulla Convenzione sulla elaborazione di una Farmacopea Europea (partial agreement, 1964)
- Mission: garantire uno dei **diritti umani** fondamentali, ovvero l'accesso a medicinali di qualità adeguata.



Farmacopea Europea (Ph.Eur.)

Mission

- La Ph. Eur. promuove la salute pubblica attraverso la definizione di **standard comuni per il controllo della qualità dei medicinali e dei loro componenti** (raw material, active ingredients, preparations, dosage forms, containers).
- Gli standard ufficiali pubblicati nella Ph.Eur sono **vincolanti** per tutti i Paesi firmatari della **Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia**
- I testi di Ph. Eur. rispondono alle esigenze di:
 - Autorità regolatorie;
 - Enti/istituzioni deputati al controllo di qualità dei medicinali e dei loro componenti (OMCL);
 - Produttori dei medicinali e dei loro componenti.



Legal Framework

I riferimenti normativi che rendono vincolante la Farmacopea Europea sono:

- la «Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia»
(che prevede l'elaborazione di una Ph.Eur. da parte della Commissione di Ph.Eur., vincolante per i Paesi firmatari)
- il Protocollo adottato nel 1994 che modifica la Convention
(che prevede l'accesso dell'Unione Europea alla Convention e ne regola la partecipazione alla Commissione di Ph.Eur.)
- la Direttiva 2001/83/EC sui medicinali per uso umano e il Regolamento (EU) 2019/6 sui medicinali veterinari *(che lega il carattere vincolante della Ph.Eur. all'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali)*

Commissione di Farmacopea Europea (Ph. Eur.)

In accordo a quanto stabilito nella Convention, la Ph. Eur. è redatta dalla **Commissione di Ph. Eur.** ed è costituita da rappresentanti di **39 Stati membri** della Convenzione e **31 Osservatori** (5 Eu, 24 non-Eu, TFDA, WHO).

Il primo vice-chair della Commissione di Ph. Eur. è uno dei membri della delegazione italiana (rappresentante AIFA).

La Commissione di Ph.Eur.:

- valuta le proposte di inclusione, revisione o soppressione di monografie e capitoli generali;
- assegna ai gruppi di esperti/GdL le tematiche/monografie su cui lavorare;
- verifica i progressi fatti sul programma di lavoro dai vari gruppi;
- approva i terms of reference dei gruppi di esperti/GdL;
- definisce i criteri da applicare per la selezione degli esperti e degli specialisti ad hoc e provvede alla loro nomina.

La Ph. Eur. in vigore (11th Edition, incluso il Supplemento 11.2) adottata nel 2023 è costituita da:

2474 monografie (sostanze e prodotti finiti di origine chimica, prodotti biologici (blood products, immunologicals/vaccines, biotherapeutics), radiofarmaci, herbals, omeopatici, eccipienti etc..)

387 testi generali

2870 descrizioni di reagenti



Commissione di Ph. Eur.: un unico "decision body"

Autorità nazionali di farmacopea (NPAs):

Nominano gli esperti, coordinano le attività dei delegati nazionali in EPC;
analizzano ed inviano i commenti sui test draft pubblicati...Ruolo fondamentale!

Presidium composto da:

chair, i due vice-chairs, il segretario EPC e, se richiesto, dal direttore EDQM
Ruolo: lavoro preparatorio delle sessioni della EPC per facilitarne il processo decisionale.
Stabilisce priorità del lavoro EPC per il triennio

European Pharmacopoeia Commission (EPC) «**decision body**»

1 delegazione per SM
(3membri/alternates) 3 sessioni/anno
Testi adottati per consenso



Groups of experts e Working parties Circa 900* esperti (regulators, industria, università ...) principalmente candidati da NPA (dal 2016 anche da non-members/non-observers) tutti designati dalla EPC

**Chair dei Gruppi, ad hoc specialists (circa 100/anno), Membri EPC esclusi*

Secretariat: staff tecnico e amministrativo membri EDQM/ Ph. Eur. Department che supportano la Commissione e tutti i suoi gruppi di lavoro

Come nasce una monografia...da un'idea al programma di lavoro

1
Identification



Item proposed for addition to the work programme

Anyone can propose an item, e.g. Regulators, Industry, any other Interested Parties or Stakeholders ...

2
Evaluation



Survey sent to NPAs (in favour/ opposed/ not interested)

This step is skipped in case of request for revision

3
Decision



Commission to decide

4
Allocation



If approved, item referred to a Group (or new Group created)

0

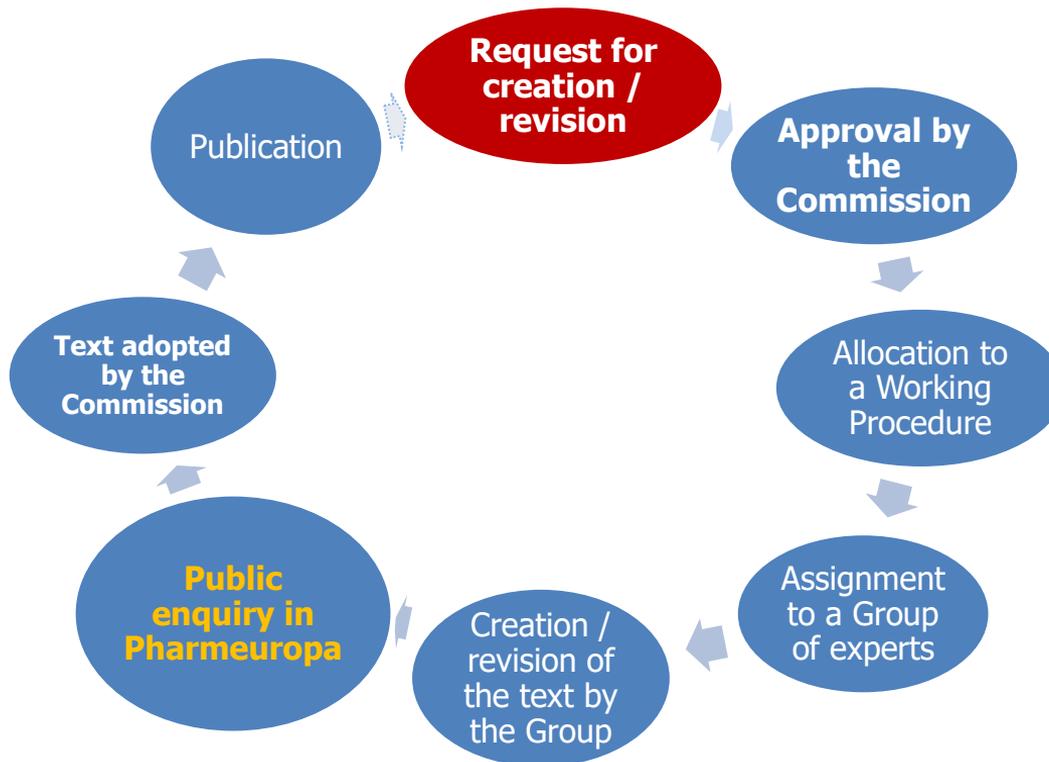


Creazione o revisione di un testo di Ph. Eur.



COMMISSION SESSION	EDITION/SUPPLEMENT	PUBLICATION SCHEDULE	IMPLEMENTATION DATE
171 / November 2021	11.0	July 2022	1 January 2023
172 / March 2022	11.1	October 2022	1 April 2023
173 / June 2022	11.2	January 2023	1 July 2023
174 / November 2022	11.3	July 2023	1 January 2024
175 / March 2023	11.4	October 2023	1 April 2024
176 / June 2023	11.5	January 2024	1 July 2024
177 / November 2023	11.6	July 2024	1 January 2025
178 / March 2024	11.7	October 2024	1 April 2025
179 / June 2024	11.8	January 2025	1 July 2025
180 / November 2024	12.0	July 2025	1 January 2026

www.edqm.eu



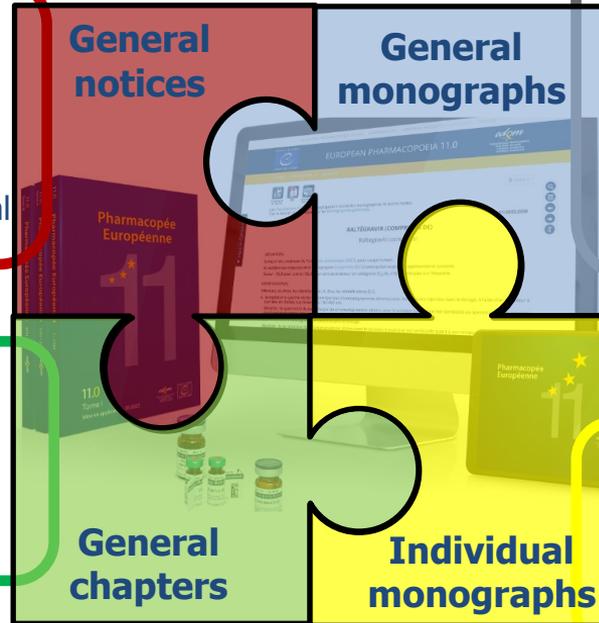
Contenuto e struttura della Ph. Eur.

- Si applicano a TUTTI i testi
- Forniscono le informazioni basilari, le regole per comprendere i testi e le espressioni convenzionali
- Rispondono a questioni generali
- Essenziali da leggere

- Classi di prodotti (es. allergeni, herbal drugs, essential oils...)
- Forme farmaceutiche (es tablets, parenteral preparations...)
- Mandatorie per tutte le sostanze /preparazioni nello scopo
- Non *cross-referenced* nelle monografie individuali

- Metodi e testi generali
- Non mandatori "per se"
- Parte dello standard quando c'è un riferimento ad essi in una monografia

- Prodotto specifiche (API, eccipienti prodotto finito)
- Si basano sui prodotti autorizzati (feedback da produttori e nella fase di consultazione pubblica)



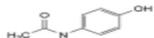
Es. di parte di una monografia individuale



04/2022:0049

PARACETAMOL

Paracetamolum



$C_8H_9NO_2$
[103-90-2]

M_r 151.2

DEFINITION

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.

Solubility: sparingly soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent), very slightly soluble in methylene chloride.

IDENTIFICATION

First identification: B.

Second identification: A.

A. Melting point (2.2.14).

Determination A: determine the melting point of the substance to be examined.

Result A: 168 °C to 172 °C.

Determination B: mix equal parts of the substance to be examined and paracetamol CRS and determine the melting point of the mixture.

Result B: the absolute difference between the melting point of the mixture and the value obtained in determination A is not greater than 2 °C.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: paracetamol CRS.

TESTS

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Solvent mixture: methanol R, water R (15:85 V/V).

Test solution: Dissolve 50.0 mg of the substance to be examined in 0.75 mL of methanol R and dilute to 5.0 mL with water R.

Reference solution (a): Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of this solution to 20.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (b): Dissolve 5.0 mg of paracetamol impurity J CRS in 25 mL of methanol R and dilute to 250.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of the solution to 200.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (c): Dissolve 5.0 mg of paracetamol impurity K CRS in the solvent mixture and dilute to 100.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of the solution to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (d): Dilute 1.0 mL of reference solution (c) to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (e): Mix 1 mL of reference solution (a) and 1 mL of reference solution (c) and dilute to 10 mL with the solvent mixture.

Column:

– size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;

– stationary phase: end-capped solid core octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m);

– temperature: 30 °C.

Mobile phase:

– *mobile phase A*: dissolve 1.7 g of potassium dihydrogen phosphate R and 1.8 g of dipotassium hydrogen phosphate R in water for chromatography R and dilute to 1000 mL with the same solvent;

– *mobile phase B*: methanol R;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 1.5	95	5
1.5 - 14.4	95 → 90	5 → 10
14.4 - 28.8	90	10
28.8 - 57.6	90 → 66	10 → 34
57.6 - 60	66	34

Flow rate: 1.5 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 254 nm.

Autosampler: set at 5 °C.

Injection: 50 μ L of the test solution and reference solutions (a), (b), (d) and (e).

Identification of impurities: use the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peak due to impurity J; use the chromatogram obtained with reference solution (d) to identify the peak due to impurity K.

Relative retention with reference to paracetamol (retention time = about 4 min): impurity K = about 0.4; impurity J = about 10.1.

System suitability: reference solution (e):

– resolution: minimum 5.0 between the peaks due to impurity K and paracetamol.

Calculation of contents:

– for impurity J, use the concentration of impurity J in reference solution (b);

– for impurity K, use the concentration of impurity K in reference solution (d);

– for impurities other than J and K, use the concentration of paracetamol in reference solution (a).

Limits:

– impurity K: maximum 50 ppm;

– impurity J: maximum 10 ppm;

– unspecified impurities: for each impurity, maximum 0.05 per cent;

– total: maximum 0.2 per cent;

– reporting threshold: 0.03 per cent, except for impurities J and K.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.300 g in a mixture of 10 mL of water R and 30 mL of dilute sulfuric acid R. Boil under a reflux condenser for 1 h, cool and dilute to 100.0 mL with water R. To 20.0 mL of the solution add 40 mL of water R, 40 g of ice, 15 mL of dilute hydrochloric acid R and 0.1 mL of ferric R. Titrate with 0.1 M cerium sulfate until a greenish-yellow colour is obtained. Carry out a blank titration.

1 mL of 0.1 M cerium sulfate is equivalent to 7.56 mg of $C_8H_9NO_2$.

STORAGE

Protected from light.

IMPURITIES

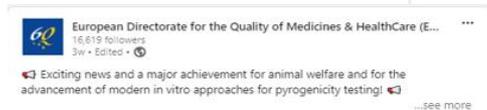
Specified impurities: J, K.



Eliminazione test pirogeni: ...dopo EPC giugno 2024

A giugno 2021, l'EPC ha preso la decisione di sostituire completamente il test dei pirogeni sui conigli (RPT) nella Ph. Eur. entro circa cinque anni. Decisione pienamente in linea con la missione dell'EDQM di **promuovere e proteggere la salute umana e animale**

The news in social media selected LinkedIn examples)



European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (E...
16,619 followers
3w • Edited •

Exciting news and a major achievement for animal welfare and for the advancement of modern in vitro approaches for pyrogenicity testing!

2,500+ likes!



Paul-Ehrlich-Institut
17,759 followers
1w •

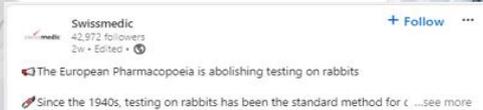
Replacement of animal tests – The European Pharmacopoeia Commission, with the participation of the Paul-Ehrlich-Institut, Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, and the Federal Institute for Drugs and Medical Devices ...see more



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
8,611 followers
4m • Edited •

Replacement of animal testing

The European Pharmacopoeia Commission deleted the rabbit pyrogen test ...see more



Swissmedic
42,972 followers
2w • Edited •

The European Pharmacopoeia is abolishing testing on rabbits

Since the 1940s, testing on rabbits has been the standard method for ...see more



Istituto Superiore di Sanità
35,370 followers
Ad •

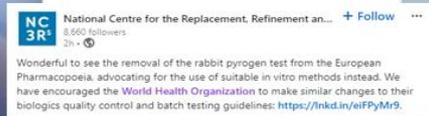
Addio all'uso dei **#conigli** nei **#test** di pirogenicità dei farmaci. L'indicazione è contenuta nella nuova guida pubblicata dalla Commissione Europea, realizzata anche grazie al lavoro dei ricercatori dell'Iss



EDQM NEWS

EUROPEAN PHARMACOPOEIA BIDS ADIEU TO RABBIT PYROGEN TEST IN ITS MONOGRAPHS

75 ANNI DI QUALITÀ



NC3R
3,660 followers
2h •

Wonderful to see the removal of the rabbit pyrogen test from the European Pharmacopoeia, advocating the use of suitable in vitro methods instead. We have encouraged the World Health Organization to make similar changes to their biologics quality control and batch testing guidelines: <https://lnkd.in/e/fPyMr9>.



The European Pharmacopoeia is abolishing testing on rabbits

4,000+ likes!

You and 2,546 others

46 comments • 264 reposts

You and 4,026 others

66 comments • 216 reposts

Farmacopea e Galenica

Riferimenti legislativi

Preparazioni officinali: medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della **Farmacopea europea** o delle **Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea**, e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia (*D. Lgs. n. 219/06 art.3, c.1, lett. b*)

Preparazioni magistrali: medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, che restano disciplinati dall'art. 5 del decreto legge 17 febbraio 1998 n.23 convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n.94 (*legge Di Bella*) (*D. Lgs. n. 219/06*)

In base all'*art 5 della legge 8 aprile 1998, n.94* il medico può prescrivere preparati magistrali a base di sostanze attive (per uso farmaceutico) unicamente se:

- descritte nelle Farmacopee dei Paesi dell'UE;**
- contenute in medicinali prodotti industrialmente e autorizzati nell'UE;
- contenute in medicinali la cui autorizzazione è stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi d'impiego.

Per uso orale possono essere utilizzate anche sostanze attive contenute in prodotti non farmaceutici per uso orale regolarmente in commercio nell'UE.

Per uso esterno possono essere utilizzate anche sostanze attive contenute in prodotti cosmetici regolarmente in commercio nell'UE.

Farmacopea e Galenica

Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana	European Pharmacopoeia
Norme di buona preparazione dei medicinali in Farmacia (NBP FU XII ed.)	
Norme di buona preparazione dei radiofarmaci per medicina nucleare (NBP-MN)	5.19 Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals 04/2022:51900 This general chapter is published for information
Sostanze per uso farmaceutico, Monografia 2034 introdotta dal DM 17/5/18, in vigore dal 21/6/18	Substances for pharmaceutical use 01/2024:2034
Preparazioni Farmaceutiche, Monografia 2619 introdotta dal DM 17/5/18, in vigore dal 21/6/18	Pharmaceutical preparations 07/2024:2619
	European Paediatric Formulary

Norme di Buona Preparazione (FU XII ed.)

- La preparazione dei medicinali su ordinazione del medico (preparato o formula magistrale) o in base alle indicazioni di una farmacopea dell'Unione Europea (preparato o formula officinale) e' una componente importante dell'esercizio della professione di farmacista.
- Obiettivo delle NBP è dare norme sulla buona preparazione dei medicinali in farmacia, per garantire la **qualità** come supporto imprescindibile all'**efficacia** e alla **sicurezza** del medicinale.
- Le NBP si applicano alle **preparazioni, magistrali o officinali**, eseguite in farmacia, sia essa **aperta al pubblico che ospedaliera**.

Obiettivo NBP: Garantire qualità, efficacia e sicurezza dei medicinali preparati dal farmacista attraverso:

- Professionalità, competenza scientifica, interazione con il medico prescrittore e il paziente.
- Accurata organizzazione e controllo del lavoro di preparazione del medicinale in tutte le fasi, anche successive alla vendita.
- Efficiente sistema integrato di gestione al fine di fornire un riferimento certo sia all'autorità sanitaria, per valutare la qualità del processo di preparazione, sia al farmacista o al medico prescrittore per le rispettive responsabilità legali e per poter ripetere eventualmente la preparazione.

Sostanze per uso farmaceutico/Substances for pharmaceutical use

Sostanze per uso farmaceutico, Monografia 2034 introdotta dal DM 17/5/18, in vigore dal 21/6/18

Substances for pharmaceutical use 01/2024:2034 Ph. Eur.

- Le sostanze per uso farmaceutico sono sostanze organiche o inorganiche, utilizzate come sostanze attive o eccipienti per la produzione di prodotti medicinali per uso umano o veterinario.
- Possono essere ottenute da fonti naturali o prodotte per estrazione da materie prime, per fermentazione o per sintesi.
- Quando una sostanza per uso farmaceutico **non descritta in una singola monografia della Farmacopea** viene usata in un prodotto medicinale preparato per le **speciali esigenze di singoli pazienti**, l'osservanza di quanto previsto dalle specifiche della presente monografia generale viene decisa alla luce di una **valutazione del rischio** che prende in considerazione sia il tipo di qualità disponibile della sostanza che il suo uso previsto.

Preparazioni farmaceutiche/Pharmaceutical preparations

Preparazioni farmaceutiche Monografia 2619 FU introdotta dal DM 17/5/18, in vigore dal 21/6/18

Pharmaceutical preparations 07/2024:2619

Definizione

- Le preparazioni farmaceutiche sono prodotti medicinali generalmente costituiti da sostanze attive che possono essere combinate con eccipienti, formulate in una forma farmaceutica adatta per l'uso specifico che se ne intende fare, quando necessario dopo ricostituzione, presentati in un idoneo contenitore appropriatamente etichettato.
- Le preparazioni farmaceutiche possono essere autorizzate dall'autorità competente, oppure **prive di autorizzazione e preparate per necessità specifiche di pazienti** in accordo alla normativa.

Ci sono **due categorie di preparazioni farmaceutiche prive di autorizzazione**:

- **preparazioni estemporanee**, cioè preparazioni farmaceutiche preparate individualmente per uno specifico paziente o gruppi di pazienti, fornite dopo la preparazione;
- **stock di preparazioni**, cioè preparazioni farmaceutiche preparate in anticipo e conservate fino al ricevimento di una richiesta di fornitura.

Priorità EPC 2023-2025

Priorità proposte dal Presidium alla Commissione di Farmacopea europea (EPC) per il triennio 2023-25.

1. Non-technical priorities

- 1.1. Rules of procedures and guides; 1.2. Modernisation of ways of working; 1.3. Stakeholder engagement
- 1.4. Harmonisation and international collaboration

2. Technical priorities

- 2.1. Modernisation of analytical procedures and integration of new technologies; 2.2. Biologicals; 2.3. Alternatives to animal testing; 2.4. Impurities; 2.5. Herbal drugs and herbal drug preparations; 2.6. Excipients; 2.7. Nanomedicines; 2.8. Medicinal product monographs for chemically defined APIs; **2.9. European Paediatric Formulary**

2.9. European Paediatric Formulary

*The European Paediatric Formulary is an excellent tool that provides clinicians and pharmacists with **appropriate formulations for use when no licensed product is available**. It is elaborated by the PaedForm WP under the auspices of the European Committee on Pharmaceuticals and Pharmaceutical Care (CD-P-PH) and the EPC. The Presidium fully supports its development and encourages the preparation of new monographs to add to the formulary to ensure that it is a useful tool throughout Europe and beyond.*

<https://www.edqm.eu/en/d/1280675>

Farmacopea e galenica: osservazioni conclusive

- La personalizzazione del medicinale è sempre più un'esigenza: le preparazioni galeniche magistrali possono rappresentare l'unica possibilità terapeutica quando, per diversi motivi, l'industria farmaceutica non è in grado di soddisfare una particolare esigenza.
- Grande attenzione e considerazione riguardo le preparazioni galeniche da parte della Farmacopea sia nazionale che EU
- Testi già in essere
 - FU della Repubblica italiana (NBP, NBP-MN)
 - Farmacopea Europea (Substances for pharmaceutical use, Pharmaceutical preparations, Formulario pediatrico europeo)
- La galenica può essere di grande supporto per rispondere a un'esigenza di salute pubblica mitigando gli impatti negativi della carenza di farmaci
- Riflessione EU su come migliorare la preparazione degli Stati membri consentendo la rapida diffusione di formulazioni standardizzate la cui qualità e sicurezza siano adeguatamente valutate prima dell'insorgenza di carenze/interruzioni della catena di approvvigionamento
- Miglioramento continuo della collaborazione già in essere tra Autorità regolatoria (AIFA), Autorità di Farmacopea nazionale (ISS) e di Ph. Eur. e le società scientifiche competenti (es. SIFAP, SIFO...) ➡ **Tavolo tecnico FU**



Network regolatorio EU

EMA <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>



EDQM (Ph. Eur.)
<https://www.edqm.eu/en/>

Commissione Europea
https://commission.europa.eu/index_it

AIFA <https://www.aifa.gov.it/>
Ministero della Salute <https://www.salute.gov.it/portale/home.html>
Istituto Superiore di Sanita <https://www.iss.it/>

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Eugenia Cogliandro e.cogliandro@aifa.gov.it