

GUIDA PER LA PRESENTAZIONE DELLE RICHIESTE DI AIC PER IL GAS MEDICINALE AZOTO PROTOSSIDO

Il decreto del Ministero della Salute del 29 febbraio 2008 (*Disposizioni di attuazione dell'articolo 6 – comma 4 bis del Decreto Leg.vo 24 aprile 2006 n. 219 e successive modificazioni*, nonché della *Direttiva 2003/94/CE, e successive modificazioni*) definisce all'art. 2 i termini della prosecuzione della commercializzazione dei gas medicinali.

In particolare, per l'azoto protossido, in deroga alla disposizione recata dal comma 1 dell'articolo 6 del D.Lgs. di cui sopra e conformemente a quanto previsto dal successivo comma 4-bis del medesimo articolo, i gas medicinali composti da solo azoto protossido già in commercio alla data di entrata in vigore del suddetto decreto possono continuare ad essere commercializzati fino al 30 giugno 2010.

L'art. 3 definisce, altresì, i termini per la presentazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e le conseguenze della mancata presentazione.

Per i medicinali composti da solo azoto protossido, il termine per la presentazione delle domande di AIC è fissato al 30 giugno 2009.

Per i medicinali per i quali non è stata presentata una regolare domanda di AIC entro il termine stabilito, la norma derogatoria non trova più applicazione a partire dal giorno successivo alla scadenza del termine inutilmente decorso.

I titolari di AIC

L'art.8, comma 2 prevede che il richiedente l'AIC deve essere un'azienda residente sul territorio comunitario (inteso come Area Economica Europea); a tal fine è necessario, prima di presentare la domanda di AIC, richiedere all'AIFA – Ufficio AIC l'attribuzione del codice SIS allegando la documentazione indicata nella Circolare n. 9 del 18 luglio 1997.

Inoltre, è necessario, per l'inserimento nel sistema della trasparenza, richiedere all'AIFA - Unità Gestione Sistemi IT l'apposita password (da associare al codice SIS aziendale). Ulteriori informazioni in merito possono essere ritrovare nel sito AIFA (Area riservata alle Aziende Farmaceutiche – Sistema di Trasparenza)

II Dossier AIC

La società richiedente l'AIC deve presentare all'AIFA, Ufficio AIC, una domanda in carta da bollo alla quale deve essere allegato il dossier relativo al medicinale.

Tutte le notizie utili necessarie per la compilazione del dossier di AIC possono essere reperite sul sito:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol2_en.htm

*(EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical Legislation
Notice to Applicants and Regulatory Guidelines
medicinal products for human use)*

In particolare, il volume 2B del *Notice to Applicants* è relativo alla presentazione e al contenuto del dossier di AIC.

I 5 Moduli di cui è composto un dossier di AIC dovranno essere redatti in lingua italiana e/o inglese (fanno eccezione la scheda tecnica, i foglietti illustrativi e le etichette che dovranno necessariamente essere redatti in italiano); eventuali elaborati tecnici e scientifici inclusi nel dossier e presentati in altre lingue, dovranno essere accompagnati nel dossier stesso con la relativa traduzione giurata in italiano o in inglese.

È obbligatorio compilare tutte le parti dei moduli; se un paragrafo non dovesse essere compilato, è necessario specificarne il motivo e giustificare tale non compilazione.

Nel caso di Gas Medicinali di "impiego ben noto" (*Well Established Use*), come nello specifico l'azoto protossido, le Aziende devono presentare domande di AIC Bibliografiche (art. 10a della Direttiva 2001/83/EC e art. 11 D. Lgs. 219/2006), secondo quanto stabilito nell'Allegato I "Allegato tecnico", Parte II del citato decreto legislativo.

Per l'azoto protossido medicinale si può richiedere l'AIC per la sola forma farmaceutica denominata gas medicinale liquefatto in contenitori criogenico fissi o in bombole/pacchi bombole.

La parte tecnica del dossier si dovrà differenziare per i due tipi di confezionamento e distribuzione (contenitori criogenici fissi, bombole/pacchi bombole).

a) Modulo 1

Il Modulo 1 contiene i dati amministrativi e va compilato secondo l'indice riportato nel volume 2B del *Notice to Applicant*.

E' possibile presentare un unico Modulo 1, per la richiesta di confezionamenti.

La linea guida riporta nel dettaglio le informazioni da inserire.

Da tenere in particolare considerazione le seguenti osservazioni:

- Il punto 1.3.6 relativo al Braille non è applicabile in quanto trattasi di un medicinale ad esclusivo uso ospedaliero;
- Il punto 1.4 contiene i dati (in particolare generalità e curricula) dei 3 esperti (le firme devono essere in originale);

➤ Il punto 1.8 deve descrivere il sistema di Farmacovigilanza, conformemente a quanto previsto all'art. 8 lettera s e agli art. 130 e 131 del D. Lgs. 219/2006, e secondo quanto indicato nel capitolo 2. *Requirements for Pharmacovigilance Systems, Monitoring of Compliance and Pharmacovigilance Inspections del Volume 9A – Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, reperibile al sito http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9_2007-07_upd07.pdf.

- In particolare la società richiedente deve dichiarare, a firma del legale rappresentante e del responsabile di farmacovigilanza, che dispone di un responsabile di farmacovigilanza qualificato, secondo quanto previsto dal comma 4 dell'art. 130 del D. Lgs. 219/2006, e dei mezzi necessari a segnalare eventuali reazioni avverse, che si sospetta si siano verificate nella Comunità europea o in un Paese terzo.
- Deve essere fornito il nome del responsabile di farmacovigilanza, che deve essere residente nella Comunità europea, insieme ai suoi contatti e ad un breve curriculum vitae. Inoltre, devono essere descritte le procedure e i contatti attivi in caso di temporanea indisponibilità del responsabile di farmacovigilanza.
- Deve essere dichiarato il luogo in cui la documentazione di farmacovigilanza è archiviata ed accessibile e descritta la gestione della suddetta documentazione.
- Una breve giustificazione relativa alla non presentazione del Risk Management Plan.

Nell'ambito dei Requisiti nazionali, è necessario allegare:

- dichiarazione, da parte del Direttore Tecnico (*Qualified Person*), di accettazione alla produzione (*Notice to Applicants - Volume 2a, capitolo 7*), con la fase produttiva opportunamente descritta. La persona che firma la dichiarazione deve essere adeguatamente identificata con i dati anagrafici (nome e cognome) e con la qualifica. Tale dichiarazione, per officine extra EEA, dovrà essere presentata con firma autenticata;
- documentazione prevista dalla Circolare n. 9/1997 (sia in formato cartaceo che su supporto informatico). Il relativo software può essere scaricato dal sito AIFA (Area riservata alle Aziende Farmaceutiche – Trasmissione dati tecnici specialità medicinali).

Per la compilazione dell'Application Form (A.F.) sono da tenere in considerazione particolare le seguenti informazioni:

- l'A.F. deve essere firmato in originale dal legale rappresentante della Società che richiede l'AIC;
- nel campo relativo alla quantità di principio attivo (*strenght*) va inserito il tenore del principio attivo, che nel caso dell'azoto protossido è 100% in peso;

- nell' A.F. al punto 2.2.3.1 devono essere riportate le confezioni relative alla forma farmaceutica e dosaggio; le confezioni sono caratterizzate da:
 - quantità di gas liquefatto in chilogrammi nella bombola / pacco bombole,
 - quantità di gas liquefatto in chilogrammi nel contenitore criogenico pieno;

quindi, si potranno avere le seguenti confezioni:

- AZOTO PROTOSSIDO XXXX, gas medicinale liquefatto – contenitore criogenico n chilogrammi
- AZOTO PROTOSSIDO XXXX, gas medicinale liquefatto – x bombola/e n chilogrammi
- AZOTO PROTOSSIDO XXXX, gas medicinale liquefatto – pacco bombole da x bombole n chilogrammi

il codice AIC attribuito ad ogni confezione dello stesso medicinale si differenzia nelle ultime tre cifre;

- al punto 2.5.2 vanno esplicitati singolarmente tutti i siti produttivi ed indicate le relative autorizzazioni alla produzione (è possibile delegare il processo produttivo a terzi *in toto* o in parte, qualora autorizzati); si deve rappresentare la "fotografia" della configurazione produttiva al momento della richiesta stessa, indipendentemente dal fatto che l'Azienda richiedente ritenga di procedere ad una diversa organizzazione dei propri siti di produzione.

NB. Nel periodo che intercorre tra la presentazione del dossier ed il rilascio dell'AIC non è possibile chiedere variazioni che riguardino aspetti tecnici, produttivi, di qualità, ecc. (ad esempio l'aggiunta di nuove officine). È invece sempre possibile, anzi necessario, comunicare variazioni di tipo giuridico/amministrativo (ad esempio il cambio di ragione sociale). In questo periodo è comunque lecito chiedere, all'Ufficio UAO dell'AIFA, autorizzazioni per nuove officine. Successivamente al rilascio dell'AIC, per poter utilizzare le nuove officine così autorizzate (che non rientrano fra quelle descritte del dossier), sarà necessario presentare una richiesta di variazione del dossier attendendo la conferma da AIFA prima di poterle rendere operative.

- gli allegati di cui al punto 5 dell'A.F. devono essere forniti in originale, eccezion fatta per quanto riguarda i documenti emessi dall'AIFA stessa (ovvero autorizzazioni alla produzione e nomine della Persona Qualificata - QP) che potranno essere semplici copie;

Tariffe

Le tariffe e i diritti per le prestazioni rese dall'AIFA sono previste dal D.M. 24 maggio 2004 e successive modifiche. Tale decreto con gli aggiornamenti e i comunicati relativi alle modalità di versamento delle tariffe (es. numeri CCP, versamenti con bonifico, etc.) sono presenti sul sito dell'AIFA.

La presentazione di un dossier bibliografico implica una tariffa di € 55.680 per il primo dosaggio associato ad una forma farmaceutica e ad una confezione.

Avendo per l'azoto protossido un'unica forma farmaceutica, ad ogni successiva taglia di contenitore criogenico, di bombola, di numero di bombole o di dimensioni dei pacchi bombola corrisponde una tariffa di € 1.392.

Si rimanda, comunque, al tariffario presente sul sito di AIFA.

Riassunto delle caratteristiche prodotto, Foglio illustrativo, Etichette

Con il rilascio dell'AIC da parte dell'AIFA sono autorizzati anche gli stampati (Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Foglio Illustrativo, Etichette).

È necessaria una coerenza organica e consequenziale tra il contenuto dei Moduli 3, 4 e 5 e gli stampati proposti.

Da tenere in considerazione particolare:

- la necessità di riferirsi precisamente alla terminologia usata in Farmacopea (ad esempio "azoto protossido" e non "azoto protossido medicinale");
- il Foglio Illustrativo deve riportare tutte le informazioni contenute nel RCP;
- le Etichette, per i medicinali non coperti da brevetto, come l'azoto protossido, devono riportare la voce "*medicinale equivalente*".

Si riportano di seguito alcuni riferimenti essenziali per la predisposizione degli stampati:

- decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 – art. 14 e Titolo V;
- guideline on Summary of Product Characteristics (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/spcguidrev1-oct2005.pdf>);
- guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal product for human use (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/gl981002.pdf>);
- QRD Human Product Information Templates for Centralised Procedure (All EEA languages) (ITA: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/ReferralSPC/Hreferralspcit.doc>);
- legge 26 luglio 2005, n. 149.

b) Modulo 2

Il modulo 2.3 (relativo alla qualità) deve essere redatto in forma completa e dettagliata.

Nel caso di richieste di tipo bibliografico, anche i moduli 2.4 e 2.5 debbono essere redatti in accordo ai pertinenti capitoli del "*Notice to Applicants, Volume 2B, incorporating the Common Technical Document (CTD) (May 2008)*". Nessun campo del modulo dovrà essere lasciato vuoto; l'assenza di informazioni relativa a singoli campi del modulo dovrà essere sinteticamente motivata.

Gli esperti che elaborano le documentazioni debbono essere in possesso delle necessarie qualifiche tecniche e professionali, correlate con la materia trattata come richiesto dall'art. 15 del decreto legislativo 219/06 e successive modifiche. Tali esperti potranno essere sia interni che esterni all'azienda (consulenti); non è richiesto un rapporto di esclusività con l'esperto esterno. Le argomentazioni dell'esperto dovranno essere sostenute da opportuni rimandi alla bibliografia/dati di riferimento del modulo 4 e modulo 5.

Nella compilazione dei moduli 2.4 e 2.5 l'esperto potrà sinteticamente fare riferimento a testi o trattati di livello internazionale (es. *Goodman & Gilman - Le basi farmacologiche della terapia; Martindale's Extra Pharmacopoeia* o equivalenti) per dimostrare che il costituente del medicinale (nel nostro caso l'azoto protossido 100%) ha un uso noto e consolidato, con un accettabile livello di sicurezza e/o efficacia

Invece è raccomandabile che, in particolare per la compilazione della overview clinica, le argomentazioni dell'esperto facciano riferimento, oltre alle generali e ben note proprietà terapeutiche dell'azoto protossido desumibili dalla accreditata manualistica internazionale, soprattutto allo specifico impiego terapeutico della forma farmaceutica e del dosaggio richiesti e alla adeguatezza delle loro caratteristiche all'impiego terapeutico proposto; in questo caso è possibile fare riferimento a dati originali dell'azienda che richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per medicinali di uso noto e consolidato, quando necessario e sempre in riferimento alle generali proprietà farmacotossicologiche e terapeutiche dell'azoto protossido, è possibile fare riferimento per la compilazione dei singoli campi dei moduli 2.4 e 2.5 a semplici citazioni bibliografiche reperibili in testi e trattati di farmacologia e medicina di livello internazionale (es. *Goodman & Gilman - Le basi farmacologiche della terapia; Martindale's Extra Pharmacopoeia* o equivalenti); in questo caso non è obbligatoria la stesura dei capitoli 2.6 e 2.7. Questa scelta deve essere sempre dichiarata e motivata dall'esperto (ad esempio con l'impossibilità di reperire nelle correnti banche dati di singole pubblicazioni farmacotossicologiche e cliniche aggiornate e/o attendibili).

c) Modulo 3

La bozza del modulo 3 è allegata alla presente guida. Esso consta essenzialmente di due parti:

1. parte 3.2.S, contenente le informazioni relative al principio attivo (p.a.) e alla sua produzione e controllo (il riferimento è la relativa monografia della Farmacopea Europea);

NB. I produttori di p.a. devono depositare l' Active Substance Master File (ASMF) (parte aperta – visibile anche dal produttore di prodotto finito – e parte chiusa – visibile solo dall'autorità regolatoria) presso l'ufficio competente dell'AIFA (Ufficio AIC). Il deposito del ASMF consiste in una domanda in carta da bollo da indirizzare ad AIFA – Ufficio AIC, corredata da:

- ricevuta di versamento della tariffa dovuta di € 629,04 (per i dettagli del versamento, riferirsi al sito AIFA);
- autocertificazione della QP dell'officina di produzione del p.a., debitamente firmata, che attesti che il modo di preparazione e i metodi di controllo descritti nel ASMF sono compatibili con le dotazioni organiche e con le attrezzature presenti presso il sito di produzione interessato;
- copia delle più recenti autorizzazioni (comunque non anteriori a 36 mesi) alla produzione del p.a. rilasciate dal competente Ufficio dell'AIFA;
- lettera/e in carta semplice di autorizzazione all'accesso alla parte aperta (ed eventualmente chiusa) rilasciata al/ai proprio/i cliente/i cui fornisce la materia prima (tale lettera di accesso è presente anche come allegato 5.10 dell'A.F).

Il ASMF viene redatto secondo la linea guida "*Active Substance Master File Procedure (CPMP/QWP/227/02 e EMEA/CVMP/134/02)*".

L'AIFA al momento del deposito del ASMF non effettua controlli in merito, ma si riserva di richiedere modifiche od integrazioni nel corso della valutazione di una richiesta di AIC che faccia riferimento al ASMF stesso.

2. parte 3.2.P contenente le informazioni relative al prodotto finito (p.f.).

Il confine tra p.a. (S) e p.f. (P) è illustrato nella figura inserita all'inizio della bozza del modulo 3 allegata.

Il richiedente l'AIC deve compilare entrambe le parti 3.2.S (sulla base del ASMF – parte aperta) e 3.2.P.

Seguono alcune considerazioni e chiarimenti.

- il numero di lotto del p.a. (S) potrà essere differente o meno da quello del p.f. (P): l'importante è che la tracciabilità rimanga garantita in tutti i passaggi;

- il p.f. (P) può diventare tale in momenti diversi purché univocamente individuati nel testo del dossier AIC che ciascuna Azienda presenterà. Ad esempio, l'azoto protossido potrà diventare P nel serbatoio di stoccaggio primario oppure al momento del carico cisterna oppure al momento dello scarico cisterna presso il serbatoio secondario. In tali differenti scenari, il dossier AIC dovrà chiarire il momento del rilascio del medicinale da parte della QP e i relativi controlli;
 - nel caso di cisterna di azienda A che venga caricata presso impianto di azienda B si dovranno chiarire i seguenti aspetti :
 - se la fornitura da parte dell'azienda B è di p.a. (S) o di p.f. (P);
 - se si tratta di S, il dossier AIC dell'azienda A deve chiarire univocamente quando e dove S diventa P e da chi esso viene rilasciato oltre ad inserire l'impianto dell'azienda B tra gli impianti di produzione di principio attivo;
 - se si tratta di P, il dossier di AIC dell'azienda A dovrà riportare tra gli impianti che producono il proprio medicinale azoto protossido anche l'impianto dell'azienda B ed il rilascio del medicinale sarà a cura della QP dell'azienda B;
- i diversi casi sopra indicati dovranno essere formalizzati tra azienda A e azienda B tramite apposito contratto sottoscritto dalle parti;
- qualora la cisterna che trasporta il p.a. (S) o il p.f. (P) dovesse, al termine delle consegne presso i serbatoi secondari, avere un residuo di prodotto questo potrà essere consegnato a clienti industriali, purché sia mantenuta la tracciabilità univoca delle consegne effettuate in termini sia di quantità che di destinazione.

d) Moduli 4 e 5

I Moduli 4 e 5 raccolgono la documentazione bibliografia/dati che sono stati scelti dagli esperti per illustrare le peculiarità che fanno dell'azoto protossido un medicinale di uso noto e consolidato, l'impiego terapeutico proposto per la forma farmaceutica e il dosaggio richiesti e la adeguatezza delle loro caratteristiche all'impiego terapeutico proposto.

Siti utili per la compilazione del dossier di AIC

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/qrdtemplate.htm>

<http://www.emea.eu.int/>

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>