

La qualità delle materie prime e dei prodotti finiti

L' autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un medicinale, per il quale non sia prevista un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, è rilasciata dall'Agenzia Italiana del Farmaco, a seguito della verifica degli aspetti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Il requisito alla base del quale un medicinale può essere considerato generico è che esso abbia la "stessa composizione quali-quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità". Per un medicinale generico o equivalente la normativa richiede la presentazione di una domanda "semplificata", corredata da dati comunque completi relativi alla qualità e, nei casi previsti, da dati che dimostrano la biodisponibilità e la bioequivalenza con il medicinale originale, in quanto sicurezza ed efficacia sono "mutuate" dal medicinale di riferimento, autorizzato con un dossier completo.

La qualità di un medicinale è determinata da molteplici fattori relativi sia al principio attivo sia al prodotto finito, quali, ad esempio, le caratteristiche chimico-fisiche della sostanza attiva, lo sviluppo farmaceutico, i controlli di qualità, la convalida del processo produttivo e dei metodi di analisi, il rispetto delle norme di buona fabbricazione (*Good Manufacturing Practice - GMP*), la stabilità.

Problemi connessi alla qualità possono essere fonte di potenziali rischi per la salute pubblica ove questi abbiano un impatto sulla sicurezza (per esempio profilo di impurezze, sterilità delle preparazioni iniettabili) e/o sull'efficacia (per esempio polimorfismo e diametro delle particelle del principio attivo, adeguata performance clinica del medicinale per tutto il periodo di validità).

In linea generale, la normativa prevede che la qualità di un medicinale equivalente sia valutata "di per sé" e non in confronto con la qualità del medicinale di riferimento. L'azienda richiedente l'AIC deve assumere la piena responsabilità per il medicinale di cui è titolare, dimostrando che esso è stato prodotto con requisiti di qualità riproducibili e aggiornati al progresso tecnico-scientifico. Tuttavia, determinati aspetti, quali il profilo di impurezze, possono essere valutati in modo comparativo, ad esempio, nei casi in cui non sia possibile escludere un impatto

sulla sicurezza del medicinale equivalente.

La valutazione del modulo di qualità del dossier richiede l'approfondita verifica di tutte le informazioni riportate e, se necessario, la richiesta di dati integrativi, l'imposizione di specifiche e procedure di prova aggiuntive o limiti più restrittivi, a garanzia della qualità complessiva della materia prima e del prodotto finito. Nel corso della valutazione del dossier, in caso di persistenza di dubbi, è richiesta una visita ispettiva presso il sito produttivo.

La qualità del principio attivo dipende dal suo processo di produzione e dai controlli effettuati dal fornitore. Anche i principi attivi devono essere prodotti in conformità ai requisiti previsti dalle GMP, verificati in modo integrato sia dagli ispettori sia dagli *assessor* di qualità. L'Autorità pone particolare attenzione agli intermedi e alle sostanze attive provenienti da Paesi posti al di fuori dello spazio economico europeo e che, di fatto, sono utilizzati tanto nella produzione dei medicinali equivalenti quanto in quella dei medicinali di riferimento o cosiddetti "di marca". La qualità del prodotto finito è garantita da un processo produttivo condotto in accordo con le GMP e dalla conformità alle specifiche proprie di ogni forma farmaceutica definite dalla farmacopea europea e dalle linee guida pertinenti. Tali requisiti devono essere soddisfatti sia al rilascio del prodotto sia durante tutto il periodo di validità, autorizzato sulla base dei dati di stabilità presentati nel dossier. Un aspetto importante nella valutazione della qualità del medicinale è la verifica della formulazione dal punto di vista degli eccipienti. Infatti, la differente composizione in eccipienti tra medicinale equivalente e di riferimento, pur essendo prevista dalla normativa, può implicare potenziali differenze in termini di efficacia e sicurezza. La formulazione proposta deve quindi essere attentamente valutata per gli aspetti chimico-farmaceutici e, quando necessario, clinici, al fine di garantire sicurezza e biodisponibilità sovrapponibili. Ad esempio, nel caso di forme farmaceutiche orali solide, gli eccipienti possono influenzare anche significativamente la dissoluzione e quindi la biodisponibilità del medicinale, in particolare per le forme a rilascio modificato. Nel caso di soluzioni iniettabili, esentate dallo studio di bioequivalenza, occorre verificare, ad esempio, che gli eccipienti utilizzati non portino alla formazione di complessi con il principio attivo. Poiché la normativa farmaceutica e le linee guida europee di riferimento non fanno differenze tra i requisiti di qualità che devono essere posseduti dai medicinali, siano essi nuovi o equivalenti, la valutazione di tali requisiti effettuata dall'Autorità garantisce, senza differenze, il possesso dello stesso livello di qualità per ciascun medicinale autorizzato.

Maria Nicotra

Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio, AIFA

Eugenia Cogliandro

Ufficio Procedure Comunitarie, AIFA