

# La garanzia della qualità nella Supply Chain farmaceutica: produttori e importatori di API

**I requisiti di qualità dell'API nella stesura di un dossier di registrazione.**

**Approccio regolatorio.**

- **Anna Fasola (Socio AFI)**

**Milano, 27 aprile 2017**  
**c/o Auditorium Federchimica**  
**Via Giovanni da Procida, 11**



Sede di Federchimica - Opera di Gib Pomodoro "Sole Tornante", 1987

## INDENTIFICAZIONE DELLE MATERIE PRIME FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE

### Active substance, Active Pharmaceutical Ingredient (API)

- **Definition**
- **Components** of a chemical **product** which (irrespective of their relative **quantity**) help directly in achieving its **performance objectives**.

### Inactive ingredients

- **Definition**
- **Components** which (irrespective of their relative **quantity**) do not help directly in achieving a **product's performance objectives**. They may, however, facilitate **acceptance**, application, **stability**, **handling** or **marketing** of the **product**, or **delivery** of the **active ingredients**. Not all **inert ingredients** are **safe** and, in some **cases**, are more dangerous than the active ingredients. Also called inert ingredients.

### *D.L.VO 19 febbraio 2014, n. 17*

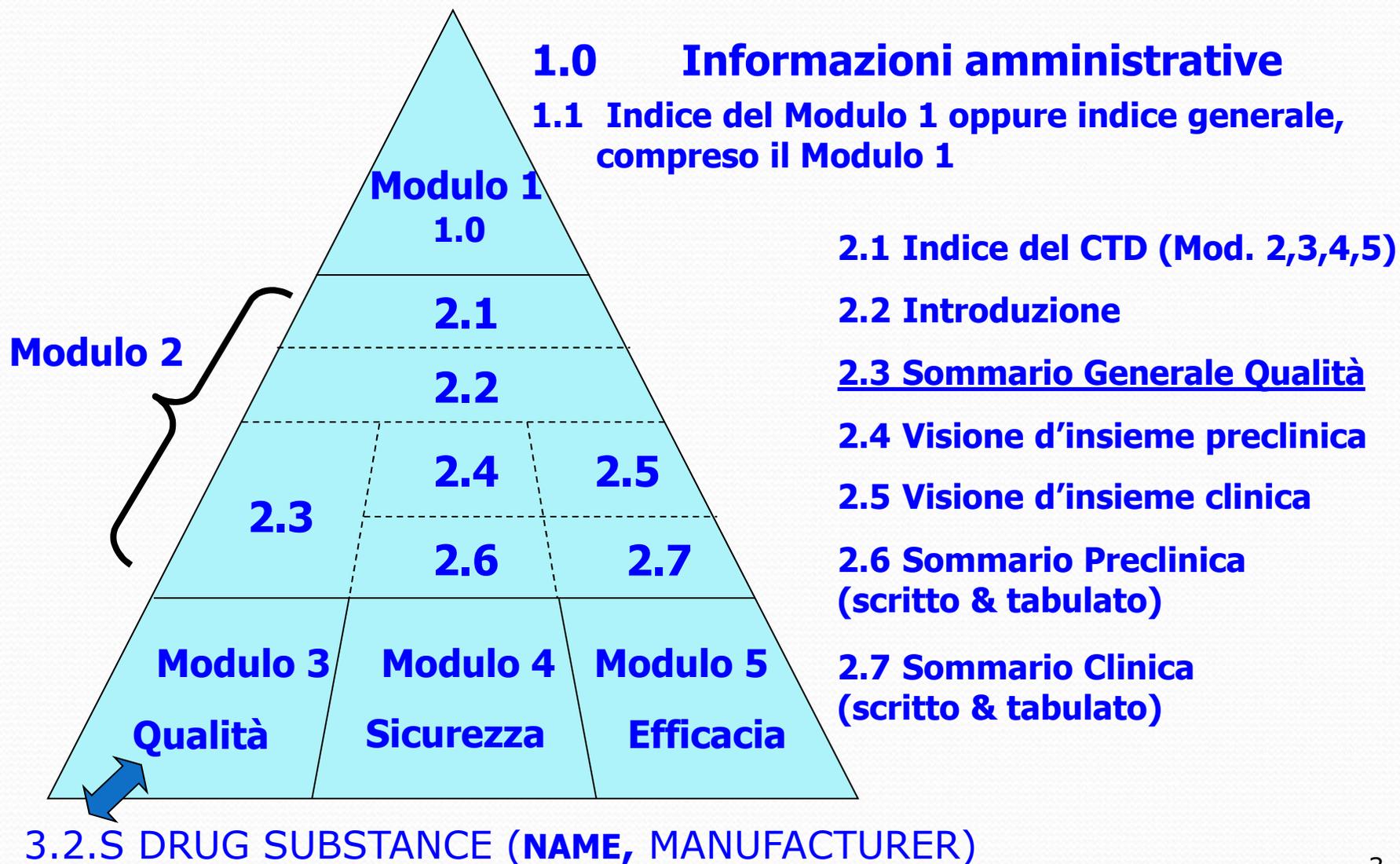
Attuazione della direttiva 2011/62/UE, che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale. (GU Serie Generale n.55 del 7-3-2014)

#### Art. 1 – Definizioni, comma 4

((b-bis) **sostanza attiva**: qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere utilizzata nella produzione di un medicinale e che, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, diventa un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, ovvero a stabilire una diagnosi medica;

b-ter) **eccipiente**: qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva e dal materiale di imballaggio;))

## Aspetti legati alle informazioni documentali





# CLASSIFICAZIONE DELLE MATERIE PRIME FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE DAL PUNTO DI VISTA DOCUMENTALE

(API; Drug Substance; Active Substance)

1. sostanze già comprese nella Ph. Eur. o nella Farmacopea di qualsiasi altro stato membro
2. sostanze già comprese nella Ph. Eur. o nella Farmacopea di qualsiasi altro stato membro, ma che vengono prodotte con un metodo che consente di evidenziare delle impurezze ulteriori o che vengono analizzate con un metodo di analisi più specifico
3. nuove sostanze (New Chemical Entity) usate per la prima volta in un medicinale umano
4. sostanze già conosciute ma non comprese nella Ph. Eur. o nella Farmacopea di qualsiasi altro stato membro

# Modalità di presentazione delle informazioni richieste

Le informazioni sulla sostanze attiva possono essere fornite sostanzialmente in tre modi diversi:

- Certificato di conformità alla monografia della Farmacopea Europea (Certificate of Suitability to European Pharmacopoeia)
- Procedura di deposito dell' ASMF (Active Substance Master File/European Drug Master File (EDMF))
- Deposito di tutte le informazioni dettagliate (Modulo 3.2.S)

# Farmacopee

- Le Farmacopee rappresentano un insieme di norme relative alla qualità delle preparazioni farmaceutiche, dei singoli costituenti e dei loro contenitori, a garanzia della sicurezza d'uso.
- Tali norme sono rivolte:
  - alle autorità di registrazione e di controllo dei medicinali,
  - ai produttori di materie prime per uso farmaceutico,
  - a chi produce industrialmente prodotti medicinali,
  - ai farmacisti nell'ambito della loro attività preparatoria (formule magistrali ed officinali).

# Farmacopea Europea



La Farmacopea (Ph. Eur.) Europea è punto di riferimento legale e scientifico europeo per gli standard di farmacopea che contribuiscono a fornire farmaci di alta qualità in Europa e al di fuori.

E' applicabile in 37 Paesi Europei e utilizzata in più di 100 paesi nel mondo.

Siamo arrivati alla 9° Edizione, efficace dal 01.01.2017



# Farmacopea Europea

- La Farmacopea Europea è costituita da monografie che descrivono
  - i singoli standard di qualità (serie di test di controllo applicabili ad una sostanza appartenenti a qualsiasi area terapeutica)
  - gli standard generali di qualità applicabili alle famiglie degli ingredienti (come i prodotti di fermentazione)
  - gli standard generali di qualità applicabili alle forme di dosaggio, come i metodi generali di analisi (test di dissoluzione per forme di dosaggio solide, uniformità di massa di monodose preparazioni, ecc).
- La Farmacopea Europea è un'opera di riferimento unico per il controllo qualità dei farmaci negli Stati firmatari della Convenzione sulla sua elaborazione.
- Tutti i produttori di medicinali e/o sostanze per uso farmaceutico devono quindi applicare tali standard di qualità, al fine di commercializzare i loro prodotti negli Stati firmatari della Convenzione.

Sostanze già conosciute, comprese nella Ph. Eur. o nella  
Farmacopea di qualsiasi altro stato membro

**In presenza di una monografia di riferimento sia essa Europea che Nazionale:**

- Il produttore di tali sostanze deve comunque assicurare che ciascun lotto sia conforme ai requisiti aggiornati della Farmacopea di riferimento.

## Sostanze già conosciute, comprese nella Ph. Europea

Il produttore a questo scopo può decidere di richiedere

### **Certificato di conformità alla monografia della Farmacopea Europea (COS o CEP)**

procedura

- Il produttore della sostanza attiva allestisce un dossier (secondo il formato del Modulo 3.2.S e QOS Module 2) e lo deposita alla segreteria dell'European Pharmacopeia con Descrizione dettagliata
  - i. del processo di fabbricazione
  - ii. del controllo di qualità nel corso della fabbricazione
  - iii. della convalida del processo
- Attraverso la certificazione di conformità, il produttore di una sostanza attiva è in grado di dimostrare che la qualità della sostanza è controllata in conformità alla relativa monografia.

## Sostanze già conosciute, comprese nella Ph. Europea

### **Conclusioni del rapporto finale ai fini della certificazione** (Resolution AP-CSP (07) 1)

1. Il certificato di conformità viene rilasciato, perché la monografia è in grado di controllare la qualità della sostanza. (Al limite, i nomi di alcune impurezze ritenute confidenziali possono non essere pubblicati ma solo certificati).
2. Il certificato di conformità viene rilasciato, anche se la monografia non è in grado di controllare pienamente la qualità delle sostanze, perché le informazioni fornite comunque garantiscono che la qualità della sostanza sia adeguatamente controllata. In questo caso nel certificato vengono date la descrizione completa dei test aggiuntivi e la lista completa delle impurezze riconosciuta con i rispettivi limiti.



## Sostanze già conosciute, comprese nella Ph. Eur.

### **Conclusioni del rapporto finale ai fini della certificazione**

3. Le informazioni fornite nel dossier sono incomplete e non permettono di arrivare a una conclusione immediata ma è necessaria una integrazione di documentazione.
  
4. La monografia non è idonea al controllo della qualità della sostanza oppure non si è arrivati ad un accordo sui metodi d'analisi per le impurezze indicate o sul rischio TSE. In questo caso il certificato non viene rilasciato con un diniego motivato.

Le autorità regolatorie degli stati membri aderenti alla Convenzione vengono informate confidenzialmente della decisione di non rilasciare il certificato, quando essa viene presa per ragioni non amministrative.

Certification of Substances Department

**Certificate of suitability**  
**No. R1-CEP 2010-011-Rev 01**

1 *Name of the substance:*  
2 **LEVOTHYROXINE SODIUM**  
3 Product code 083508 and product code 083510

4 *Name of holder:*  
5 **BRACCO IMAGING S.P.A.**  
6 Via Egidio Folli 50  
7 Italy-20134 Milano

8 *Site(s) of production:*  
9 **SEE ANNEX 1**

10 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**  
11 **R1-CEP 2010-011-REV 00**

12 After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent  
13 processes (including purification) for this substance on the site(s) of production listed in annex, we  
14 certify that the quality of the substance is suitably controlled by the current version of the  
15 monograph **LEVOTHYROXINE SODIUM** no. 401 of the European Pharmacopoeia, current edition  
16 including supplements, only if it is supplemented by the test(s) mentioned below, based on the  
17 analytical procedure(s) given in annex.

18 – Test for residual solvents by gas chromatography (Annex 2)  
19 Ethanol not more than 0.05%

20 In the last steps of the synthesis water is used as solvent.

21 – Test for iodide by potentiometry (Annex 3)  
22 Iodide not more than 0.08%

23 – Test for particle size distribution by laser light diffraction as determined using the test of the  
24 European Pharmacopoeia (2.9.31).

25 Code 083508:  
26 Not less than 90% of particles less than 100 µm  
27 Code 083510:  
28 Not less than 95% of particles not more than 25 µm

29 The re-test period of the substance is 36 months if stored at a temperature between 2°C and  
30 8°C in double polyethylene bags placed in a metal drum.

Address: 7 Allée Kastner, CS 30026  
F-67081 Strasbourg (France)

Tel: +33 (0) 3 88 41 30 30 – Fax: +33 (0) 3 88 41 27 71 – e-mail: cep@edqm.eu  
Internet: <http://www.edqm.eu>

Esempio di  
certificato

43 This certificate has:  
44 lines.

  
On behalf of the  
Director of EDQM



Strasbourg, 6 March 2017

DECLARATION OF ACCESS *(to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)*

**BRACCO IMAGING S.P.A.**, as holder of the certificate of suitability

**R1-CEP 2010-011-Rev 01 for Levothyroxine sodium**

hereby authorises .....  
*(name of the pharmaceutical company)*

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following  
Marketing Authorisation(s): *(name of product(s) and marketing number(s), if known)*

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier  
have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature *(of the CEP holder)*:

# Esempio di certificato

4 records matching your search string: " pyrazinamide".  
Click on the hyperlink(s) in column "Substance Number" below to obtain a more detailed information on the substance monograph.

**Issue date** - Indicates date of issue of the Certificate number listed.'

**Type** - The type of certificate is given as TSE or Chemical or Double and indicates whether a certificate is concerned by TSE risk evaluation ('TSE') or evaluation of chemical and microbiological quality ('Chem.') or both ('Double').'

New Search

Substance Number	Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Issue Date	Status	End date	Type
<a href="#">859</a>	Pyrazinamide	CALYX CHEMICALS AND PHARMACEUTICALS LIMITED IN 400 072 Mumbai	R1-CEP 2000-036-Rev 04	03/02/2014	VALID		Chemistry
<a href="#">859</a>	Pyrazinamide	LINARIA CHEMICALS (THAILAND) LTD. TH 10280 Samutprakan	R1-CEP 1998-070-Rev 02	08/02/2008	WITHDRAWN BY EDQM	21/01/13	Chemistry
<a href="#">859</a>	Pyrazinamide	DIFC CO. LTD. 425-100 Ansan-City	R1-CEP 2001-197-Rev 01	09/01/2009	WITHDRAWN BY EDQM	09/04/13	Chemistry
<a href="#">859</a>	Pyrazinamide	Anuh Pharma Ltd IN 400 018 Mumbai	R1-CEP 2005-059-Rev 02	11/01/2017	VALID		Chemistry



CEP suspensions

- a) As a result of an inspection of the manufacturing site(s)
- b) Due to a failure to fulfill the requirements of the CEP procedure with regards to updating the application and complying with GMP
- c) Upon request from the holder, due to a temporary inability to produce the product under the approved conditions

CEP withdrawals

- a) As a result of an inspection of the manufacturing site(s)
- b) Due to a failure to fulfill the requirements of the CEP procedure with regards to updating the application and complying with GMP

CEP restoration

- a) Updating of the information

# Chiarimenti su sospensione, revoca e rifiuto di un CEP conformità

(EDQM PA/PH/CEP (08) 17, R4, June 2014)

- Sospensione

Può durare al massimo due anni. Al termine o si chiede una proroga o avviene la revoca definitiva.

- Ritiro

In caso di rischio, quando non è possibile definire delle azioni correttive.

Va presentata una nuova domanda.

## Conclusioni sulla procedura di conformità (COS) (1/6)

- La procedura di certificazione di conformità non è un requisito obbligatorio in Europa per la commercializzazione delle sostanze, ma è l'opzione preferita per dimostrare che una sostanza usata nella produzione di una specialità medicinale è conforme ai requisiti della Farmacopea Europea.
- Il certificato di conformità, da solo, non garantisce che ogni singolo lotto di una sostanza siano di adeguata e sufficiente qualità.
- Esso certifica che mediante test eseguiti in accordo con la monografia della Ph. Eur. è possibile stabilire se la purezza della sostanza è o non è appropriata. In altre parole, esso assicura che tutte le possibili impurezze provenienti da questa determinata via di sintesi possono essere pienamente controllate dai test della monografia.

## Conclusioni sulla procedura di conformità (COS) (2/6)

- Pertanto la copia di un certificato, fornita dal titolare all'azienda che deposita una domanda di AIC, è sufficiente a sostituire il DMF o il modulo 3.2.S. del dossier di AIC.
- Le informazioni tecniche che non sono coperte dal certificato (così come i test di funzionalità, i dati di stabilità) possono essere richieste dalle Autorità regolatorie e dal titolare AIC per essere parte integrante del dossier di AIC.
- La procedura di certificazione riguarda sia le sostanze attive che gli eccipienti

## Conclusioni sulla procedura di conformità (COS) (3/6)

- Di preferenza il certificato viene rilasciato al produttore della sostanza attiva, che rappresenta anche il richiedente, salvo contratti diversi fra le parti.
- L'azienda che deposita la domanda di AIC di una determinata specialità include anche una copia valida del CEP nel dossier. A questo vanno aggiunti:
  - Certificati d'analisi di lotti prodotti che dimostrino la conformità alla monografia della Ph. Eur., comprendenti anche tutti gli eventuali test aggiuntivi (es. solventi, etc)
  - Eventuali dati aggiuntivi non compresi nel Certificato, come dati di stabilità, re-test period, caratteristiche fisico-chimiche (es. polimorfismo, dimensioni delle particelle, etc.)

43 This certificate has:  
44 lines.

  
On behalf of the  
Director of EDQM



Strasbourg, 6 March 2017

DECLARATION OF ACCESS *(to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)*

**BRACCO IMAGING S.P.A.**, as holder of the certificate of suitability

**R1-CEP 2010-011-Rev 01 for Levothyroxine sodium**

hereby authorises .....  
*(name of the pharmaceutical company)*

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following  
Marketing Authorisation(s): *(name of product(s) and marketing number(s), if known)*

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier  
have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature *(of the CEP holder)*:

# Esempio di certificato (4/6)

## Conclusioni sulla procedura di conformità (COS) (5/6)

- La lista dei certificati (compresi quelli della TSE) viene aggiornata quotidianamente, on line.
- Il certificato è valido 5 anni ed è responsabilità del proprietario chiedere il rinnovo nei tempi stabiliti (6 mesi prima della data di scadenza). In assenza di rinnovo, il certificato decade definitivamente.
- La validità del certificato viene riconosciuta dagli Stati che hanno sottoscritto la convenzione della Ph. Eur. e dagli stati UE.

# Conclusioni sulla procedura di conformità (COS) (6/6)

## European Pharmacopoeia Members (37)

- Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Montenegro, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, "the former Yugoslav Republic of Macedonia", Turkey, Ukraine, United Kingdom, and the European Union.

*Last membership: Ukraine (2013)*

## European Pharmacopoeia Observers

- Albania, Algeria, Argentina, Armenia, Australia, Azerbaijan, Belarus, Brazil, Canada, China, Georgia, Guinea, India, Israel, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Madagascar, Malaysia, Republic of Moldova, Morocco, Russian Federation, Senegal, Singapore, South Africa, Syria, Tunisia, the United States of America, the Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) and the World Health Organization (WHO).

*Last observerships: Japan (2016), India (2016), Republic of Korea (2015), Azerbaijan (2014), The Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) of the Ministry of Health and Welfare and South Africa (2013).*

# Modalità di presentazione delle informazioni richieste

MODULE 3.2.S  
DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)

- **Procedura di deposito dell'European Drug Master File (EDMF)**

## PROCEDURA DI DEPOSITO EUROPEAN DRUG MASTER FILE (EDMF) ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE (ASMF)

(EMEA/CVMP/134/02 – CPMP/QWP/227/02 Rev. 03 che ha superato 3AQ7a - VOLUME 3A - Quality and biotechnology)

L'obiettivo principale della procedura di ASMF (Active Substance Master File), comunemente conosciuta come procedura di EDMF (European Drug Master File) è di:

- ❑ Cautelare il produttore della materia prima sulle informazioni più confidenziali
- ❑ Dare comunque al titolare AIC di una specialità medicinali le informazioni di qualità e di produzione della materia prima
- ❑ Dare alle autorità competenti l'accesso completo a tutte le informazioni per poter valutare la qualità della materia prima nell'ambito del processo più globale di valutazione di una specialità medicinale

# PROCEDURA DI DEPOSITO DELL'EUROPEAN DRUG MASTER FILE

Si applica a:

- Sostanza attiva non descritta nella Farmacopea Europea o nella Farmacopea di qualsiasi altro stato membro;
- Sostanza attiva descritta nella Farmacopea Europea o nella Farmacopea di qualsiasi altro stato membro, quando viene prodotta con un metodo che determina impurezze non menzionate nella monografia di Farmacopea e per le quali la monografia è inappropriata a controllarne adeguatamente la qualità;
- Sostanze per uso umano e veterinario

Volontà aziendale

## PROCEDURA DI DEPOSITO DELL'EUROPEAN DRUG MASTER FILE

Il NTA, Vol. 2B-CTD, Foreword & Introduction, edition June 2006 prevede:

- Il contenuto dell'EDMF deve rispondere a tutti i capitoli del NTA per le specialità medicinali e deve essere presentato nel formato del CTD (Common Technical Document), Module 3.2.S del NTA
- Le informazioni scientifiche devono essere fisicamente divise in due parti  
Applicant Part (AP)      Restricted Part (RP) (Closed)
- L' "open" part dell'EDMF deve essere inserita nella sezione 3.2.S del Modulo Quality e nella sezione 2.3.S del Quality Overall Summary, secondo il formato CTD.

## PROCEDURA DI DEPOSITO DELL'EUROPEAN DRUG MASTER FILE

- Tutte le informazioni relative alla chimica e alla fabbricazione della sostanza attiva possono essere depositate sotto forma di Drug Master File come riferito nella Guide Line European Drug Master File Procedure for Active Substances.

<b>Produttore materia prima</b>	
<u>Agenzia regolatoria</u>	<u>Applicant medicinale</u>
3.2.S EDMF (Open & Restricted)	3.2.S EDMF (Open)  + Lettera d'accesso)

- E' responsabilità di chi deposita la domanda per un medicinale assicurarsi che il EDMF, nella parte ("open") e nella parte ("closed"), sia stato fornito alle autorità coinvolte, direttamente dal produttore della sostanza attiva, contemporaneamente al deposito della domanda di AIC.

## PROCEDURA DI DEPOSITO DELL'EUROPEAN DRUG MASTER FILE

**Il NTA, Vol. 2B-CTD, foreword & introduction, edition June 2006 prevede:**

- The AP e la RP devono essere chiaramente individuate da un numero di versione, la loro struttura deve essere sovrapponibile e deve seguire un ordine logico.
- Le informazioni confidenziali non possono essere messe a disposizione di terzi, senza un'autorizzazione scritta da parte del proprietario del DMF.
- L'individuazione migliore dovrebbe essere la seguente:

***Nome proprietario EDMF/Nome della sostanza attiva/AP o RP/numero versione/data in gg-mm-anno***

# EUROPEAN DRUG MASTER FILE

Applicant's Part	Restricted part
Nome e indirizzo del produttore	Nome e indirizzo del produttore
Nome della sostanza attiva	Nome della sostanza attiva
Parte Aperta	Parte Chiusa
Versione numero .....	Versione numero .....
Data in gg/mm/a	Data in gg/mm/a

## LEGENDA

**a)** Flow chart and short description is regarded as sufficient, if detailed information is presented in the Restricted Part. However, full validation data on the sterilisation process may be requested in the Applicant's Part (in cases where there is no further sterilisation of the final product).

**b)** Detailed information.

**c)** As far as the information is also relevant for the Applicant/MA holder.

**d)** As far as the information is related to the detailed description of the manufacturing process and as far as this information is not relevant for the Applicant/MA holder.

**e)** In so far as the information is related to the detailed description of the manufacturing process and in so far as the ASMF holder sufficiently justifies that there is no need to control these impurities in the final active substance.

**f)** As far as the information is related to the detailed description of the manufacturing process, control of materials and process validation.

Guideline on Active Substance Master File Procedure  
CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr  
EMA/CVMP/134/02 Rev 3/Corr

Table 1	CTD format	Applicant's Part	Restricted Part
3.2.S.1	General information	x	
3.2.S.1.1	Nomenclature	x	
3.2.S.1.2	Structure	x	
3.2.S.1.3	General properties	x	
3.2.S.2	Manufacture	x	X
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) <sup>2</sup>	x	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	a)	b)
3.2.S.2.3	Control of Materials		X
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	c)	d)
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation		X
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development		X
3.2.S.3	Characterisation	x	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	x	
3.2.S.3.2	Impurities	x	e)
3.2.S.4	Control of Drug Substance	x	
3.2.S.4.1	Specification	x	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	x	
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	x	
3.2.S.4.4	Batch analysis	x	
3.2.S.4.5	Justification of specification	x	f)
3.2.S.5	Reference standards or materials	x	
3.2.S.6	Container Closure System	x	
3.2.S.7	Stability	x	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	x	
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	x	
3.2.S.7.3	Stability data	x	

# PROCEDURA APPLICATIVA DELL'EUROPEAN DRUG

## MASTER FILE

- Il produttore della sostanza attiva deve dare il permesso alla autorità competente di valutare i dati contenuti nel proprio DMF da parte di un determinato applicant attraverso la forma della 'Lettera d'accesso'.
- La 'lettera di accesso' deve essere depositata dal produttore della sostanza attiva per il deposito di ogni domanda di AIC.
- La copia della "Lettera di Accesso" deve essere inserita nell'Annex 6.10 all'application form, Modulo 1 della domanda.
- Una assicurazione scritta che esiste un formale agreement tra il produttore della sostanza attiva e dell'applicant assicura che nel caso di significativi cambiamenti nel metodo di fabbricazione (che possono ad esempio modificare il profilo di qualità o di sicurezza del prodotto) o nelle specifiche della sostanza attiva, tale aggiornamento verrà comunicato all'applicant e alle autorità.
- E' quindi responsabilità dell'applicant depositare la variazione che riguarda il proprio medicinale e rimane quindi sotto la sua responsabilità anche la decisione di non depositare alcuna variazione perché ha giudicato che le variazioni non hanno impatto sulla qualità dell'API, così come è stata già approvata.

( < FROM ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE HOLDER ON HEADED PAPER > )

### TEMPLATE LETTER OF ACCESS

[Address of Competent Authority/EMA]

[Date]

Number of Active Substance Master File:

<EU/ASMF/XXXXX<sup>4</sup> or National ASMF reference number<sup>5</sup>>

Name of Active Substance:

Internal API Code (if applicable):

Active Substance Master File holder: [name and address]

The aforementioned Active Substance Master File holder hereby authorises the <name of National Competent Authority> <EMA including all CHMP and CVMP Members and their experts> to refer to and review the above mentioned Active Substance Master File in support of the following Marketing Authorisation Application(s) or Marketing Authorisation Variation(s)<sup>6</sup> submitted by [Name of Marketing Authorisation Holder/Applicant] on [planned date of submission]:

[Name of product<sup>7</sup> and Marketing Authorisation number (if known)]

[Name of Applicant or Marketing Authorisation holder]

The aforementioned Active Substance Master File holder commits to ensure batch to batch consistency and to inform [Name of Marketing Authorisation Holder/Applicant] and Competent Authority/EMA of any change in the Active Substance Master File.

The aforementioned Active Substance Master File holder hereby is informed of and accepts that the EEA National Competent Authorities, the EMA including all CHMP and CVMP Members and their experts, and the Certification of Substances Division of the European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare may share the assessment reports of the above mentioned Active Substance Master File amongst themselves.

Signature for the Active Substance Master File holder

[Name and function]

[Signature]

**4)** EU/ASMF/XXXXX reference number is allocated from the CTS ASMF assessment report repository (when available) by the Competent Authority/EMA

**5)** The national ASMF reference numbers is allocated by the Competent Authority and should be used for national Marketing Authorisations only or when the EU/ASMF reference number is not allocated

**6)** i.e. to introduce a new ASMF from a new AS manufacturer.

**7)** If no invented name has been agreed at the time of submission for this product: it should be indicated 'INN + Marketing Authorisation Holder name'

Guideline on Active Substance Master File Procedure

CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr  
EMA/CVMP/134/02 Rev 3/Corr

( < FROM ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE HOLDER ON HEADED PAPER > )

**Template Submission Letter and Administrative Details for documents relating to an Active Substance Master File (ASMF)<sup>8</sup>**

From: <ASMF Holder name>

<ASMF Holder address>

<ASMF Holder address>

<ASMF Holder <Post code> Town>

<ASMF Holder Country>

To: <Name and Address of Competent Authority>

<Date>

<Reference>

Subject: Submission of documents relating to an ASMF

**for <Name of Active Substance> - <EU/ASMF/XXXXX<sup>9</sup> or national ASMF reference number> <sup>10</sup>**

Dear Sir or Madam:

This Active Substance Master File is submitted in relation to the following product:

Medicinal product	<Name of the medicinal product> <sup>11</sup>
Allocated procedure number (as applicable)	<EMA/H/C/product reference number/procedure reference> <RMS/H/product reference number/procedure reference> <National Marketing Application/Authorisation Reference>
(Intended) Submission date of the marketing authorisation application or variation (if known)	<DD/MM/YYYY>

Yours faithfully,

<Signature of authorised contact person>

<Name, address and position in company>

# PROCEDURA APPLICATIVA DELL'EUROPEAN DRUG MASTER FILE

- Il DMF può essere depositato solo se esso è riferito alla domanda di AIC di una specialità medicinale. Esso dovrebbe essere depositato subito dopo il deposito della domanda, così che il numero di riferimento dato dalla autorità competente alla domanda di AIC può essere citato nella lettera di accesso.
- A seconda del tipo di procedura, le autorità regolatorie coinvolte possono essere: la singola autorità nazionale, tutte le autorità nazionali coinvolte in una procedura di MR/DCP, l'EMA in caso di procedura centralizzata.
- Un DMF non verrà mai approvato come tale, esso può essere solamente accettato in relazione alla specifica domanda di AIC. Per questo stesso motivo, le autorità competenti non informeranno il produttore della sostanza attiva se il suo DMF è stato accettato o meno in relazione alla domanda di AIC di una determinata specialità medicinale.

# PROCEDURA APPLICATIVA DELL'EUROPEAN DRUG

## MASTER FILE

- L'aggiornamento che riguarda la parte chiusa del DMF deve essere inoltrato solamente alle autorità, mentre quello che riguarda la parte aperta deve essere fornito a tutti gli applicant (di AIC in corso o di AIC già ottenute).
- I cambiamenti sia alla Parte Aperta che alla Parte Chiusa devono essere riportati dal Produttore della sostanza attiva alle autorità competenti/EMA con una notifica a tutte le aziende titolari di specialità medicinali. La forma e il contenuto di questa documentazione di variazione deve seguire il principio delle Variazioni, secondo il NTA.

# Officine di materie prime operanti in Italia

- DMF sempre aggiornato in sede di officina
- Deposito DMF ultimo aggiornato, sempre, all'Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio (già Ufficio Valutazione ed Autorizzazioni) dell'AIFA (secondo quanto previsto dal D.M. 16.04.1996, Art. 1, comma b)

# Modalità di presentazione delle informazioni richieste

MODULE 3.2.S

DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)

- **Deposito di tutte le informazioni dettagliate (Modulo 3.2.S)**

## Deposito di tutte le informazioni dettagliate (Modulo 3.2.S)

- L'azienda che deposita una domanda di AIC può decidere di allegare come parte integrante della documentazione di registrazione, secondo la struttura del Modulo 3.2.S del CTD, tutte le informazioni dettagliate che riguardano produzione, controlli etc.
- Il modulo 3.2.S può essere diverso dal contenuto del EDMF, eliminando ad esempio specifiche ridondanti.
- Sono concesse informazioni ricavate da fonti bibliografiche.
- Gli studi di stabilità sono indispensabili.

## Deposito di tutte le informazioni dettagliate (Modulo 3.2.S)

Il ricorso alla modalità di presentazione delle informazioni attraverso il Modulo 3.2.S vale per:

- New Chemical Entity (NCE)
- Sostanze note, ma senza monografia Europea di riferimento.
- Sostanze note con una monografia di riferimento non sufficientemente selettiva
- Per una strategia aziendale

Riprendendo la classificazione delle materie prime, riassumiamo le varie possibilità documentali

	<b>CEP</b>	<b>EDMF</b>	<b>Modulo 3.2.S.</b>
○ Sostanze comprese nella E. Ph.	Si	Si	Si
○ Sostanze comprese nella E. Ph. ma non con sufficiente qualità	No/Si	Si	Si
○ New Chemical Entity (NCE)	No	Si	Si
○ Sostanze non comprese nella E. Ph.	No	Si	Si

# Commenti finali

- La procedura di certificazione, secondo Farmacopea è riconosciuta da tutte le Autorità Europee e riduce notevolmente l'ingombro di carta.
- La procedura del DMF è limitata a valutazioni nazionali condotte caso per caso, ma può essere estesa a più medicinali, nell'ambito della stessa autorità regolatoria
- e il produttore di sostanze attive deve decidere quali territori coprire.
- La procedura del Modulo 3.2.S può essere personalizzata per nazione, per medicinale (es. specifiche con limiti diversi).



*Grazie*