

# Presentazione: Autorizzazione e Registrazione di Sostanze Attive

Relatore: Flavia Tedesco

data: 27 Aprile 2017



# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

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

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<b>INTERESSI DIRETTI:</b>				
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
<b>INTERESSI INDIRETTI:</b>				
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

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

N.B.: Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.



# Autorizzazioni e Registrazioni di Sostanze Attive

- Riferimenti normativi
- Flussi dei processi registrativi e autorizzativi
- Stato dell'arte attività registrazione produzione e importazione sostanze attive
- Importazione sostanze attive da parte di officine produzione medicinali
- Aggiornamenti 2017:
  - Tariffe
  - Nuova Determina di Modifiche non Essenziali
- Questions & Answers sui procedimenti di Autorizzazione e Registrazione



# Riferimenti Normativi

La Direttiva 2011/62/UE 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 in Europa

La Direttiva è stata recepita in Italia con il Decreto Legislativo 19 febbraio 2014, n.17, che apporta modifiche al D.lgs. 219/2006



# Riferimenti Normativi

## D.Lgs. 219/2006 "modificato"

- Art 50 *"Autorizzazione alla produzione di medicinali" comma 8*
- Art. 51 *"Obblighi del produttore adeguamento alle norme di buona fabbricazione " comma 1 lettere e, e-bis, e-ter, e-quater"*
- Art. 51-bis *"Controlli sulle sostanze attive"*
- **Art. 52-bis *"Produzione e importazione di sostanze attive"***
- Art. 53 *"Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti"*
- Art. 60 *"Linee guida europee"*
- Art. 108-bis *"Distribuzione di sostanze attive"*
- .....



# Riferimenti Normativi

La Direttiva 2011/62/UE stabilisce, a partire dal 2 gennaio 2013, l'obbligo di registrazione per i produttori, distributori e importatori di sostanze attive in UE (D.Lgs 219/2006, Art. 52 bis)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



# Riferimenti Normativi

Art. 52-bis (Produzione e importazione di sostanze attive)

- I produttori e gli importatori di SA non sterili e non di origine biologica stabiliti in Italia registrano la loro attività presso AIFA
- Le SA sterili e di origine biologica sono autorizzate con la stessa modalità di autorizzazione previste per la produzione di medicinali (Art. 50). Resta inalterato il sistema autorizzativo già in essere.

*I due diversi regimi, autorizzativo e registrativo, sono una peculiarità della norma italiana*



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Riferimenti Normativi

## Art. 52-bis (Produzione e importazione di sostanze attive)

- Il modulo di registrazione (produzione/importazione di SA) deve essere inviato almeno sessanta giorni prima dell'inizio dell'attività (rilascio dei lotti di SA)
- Qualsiasi modifica essenziale (ME) deve essere immediatamente notificata a AIFA
- AIFA entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di registrazione o notifica di ME da seguito all'istruttoria:
  - 1) Richiesta Ispezione; 2) Richiesta documentazione;
  - 3) Emissione parere





# Riferimenti Normativi

Art. 52-bis (Produzione e importazione di sostanze attive)

- In caso d'ispezione, la stessa è effettuata nei successivi 60 gg e l'attività non può essere avviata prima di trenta gg dall'ispezione
- Resta comunque fermo il potere dell'AIFA di effettuare ispezioni anche dopo l'avvio dell'attività
- La normativa italiana prevede la registrazione/autorizzazione anche per sostanze attive per sperimentazione clinica di fase II, III e/o studi di bioequivalenza
- Le sostanze attive da impiegare per la produzione di medicinali per sperimentazione clinica di Fase I sono soggetti a regime di notifica (Art. 54 comma 4bis)



# Cosa è cambiato in Italia?

## Differenze tra iter registrativo e autorizzativo

- Il regime registrativo prevede la verifica “ sulla base di autodichiarazioni della ditta” che tutte le attività di qualifica e convalida siano state eseguite con esito positivo e in condizioni di rischio controllato sulle altre produzioni. AIFA, entro 60 giorni valuta, in base alla natura della modifica e ai contenuti della relazione tecnica, se l’attività può avere inizio in assenza di ispezione o meno. Decorso tale termine, in assenza di pronunciamento di AIFA l’attività può avere inizio.
- Il regime autorizzativo prevede una valutazione tecnica completa, su base documentale, e richiede “ sempre ” un provvedimento autorizzativo di AIFA (lettera autorizzativa o determina) affinché l’attività di produzione/importazione di SA o l’attuazione della modifica essenziale possa essere messa in atto.

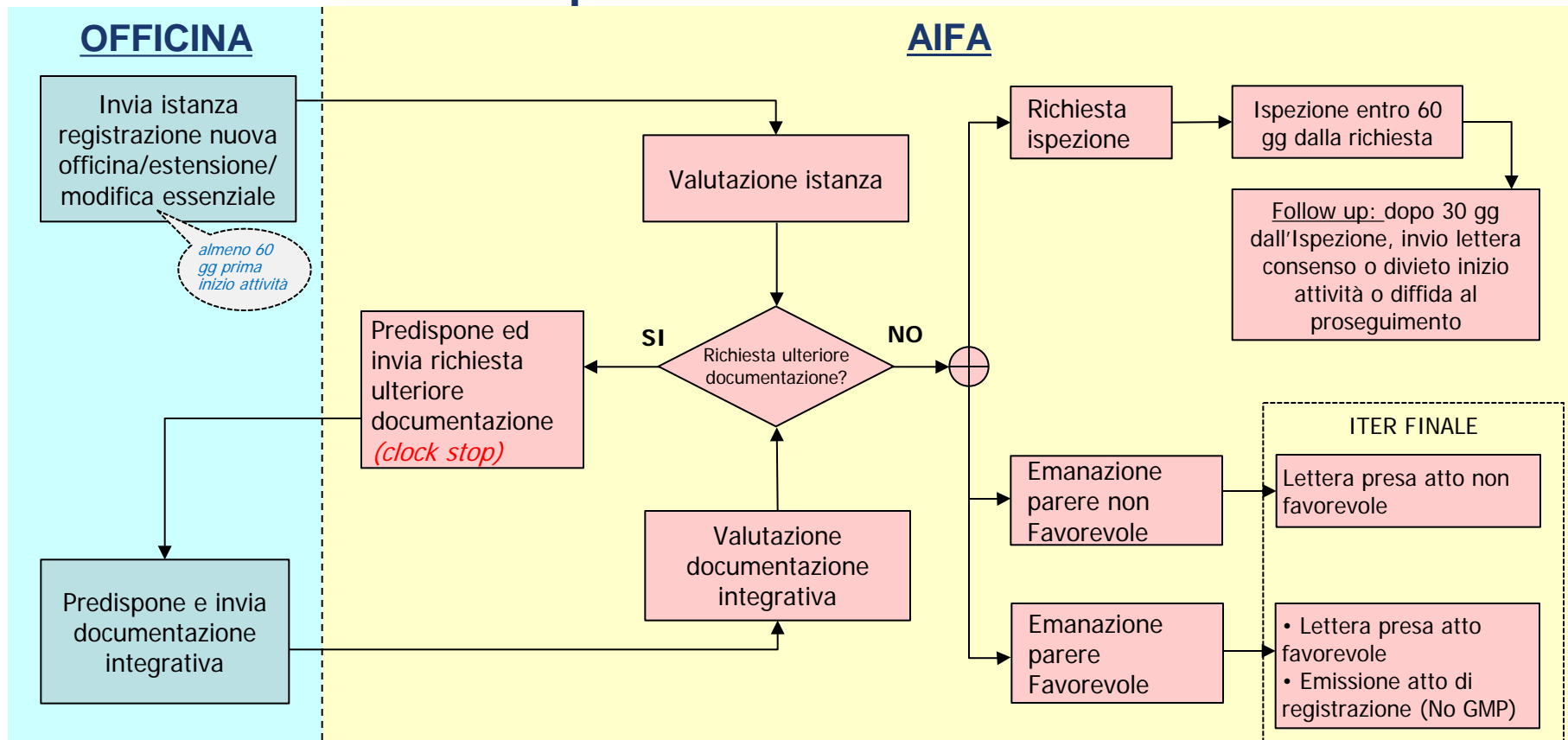


# Attività registrate senza ispezione

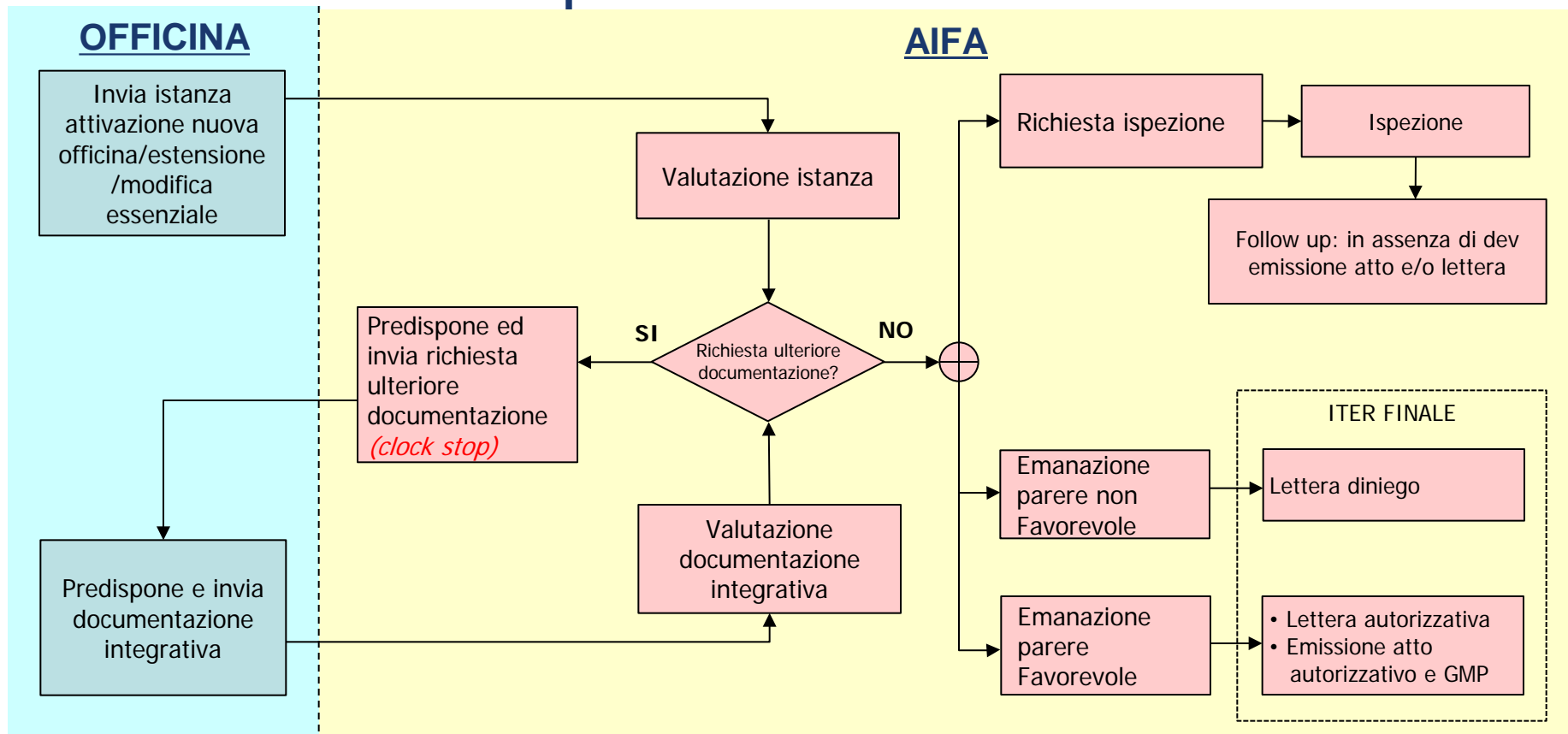
- La GMP compliance delle attività registrate in assenza d'ispezione viene verificata nel corso dell'ispezione successiva
- Qualora, nel corso dell'ispezione successiva, le attività registrate senza ispezione non risultino essere condotte in GMP, e a seconda delle deviazioni riscontrate, AIFA può decidere di diffidare la ditta dal proseguire le nuove attività fino a rimozione delle deviazioni
- In caso di parere favorevole, a conclusione positiva del follow up ispettivo, le nuove produzioni/importazioni di sostanze attive precedentemente registrate vengono recepite nel certificato GMP



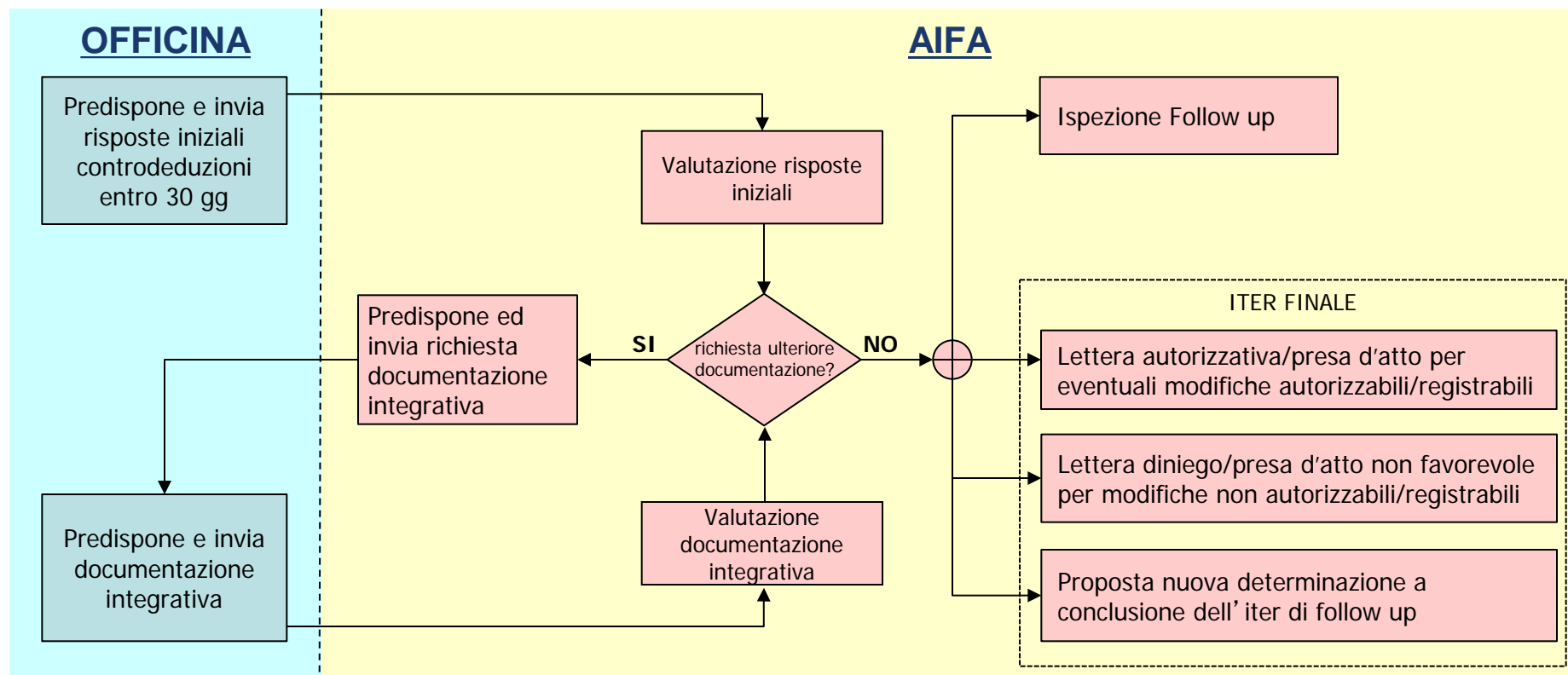
# Registrazione per la produzione e importazione di SA



# Autorizzazione per la produzione e importazione di SA



# Follow up ispezione per nuova officina/estensione/modifica essenziale





# Stato dell'arte attività registrazione produzione e importazione SA

- Tutte le officine di produzione/importazione di sostanze attive sono presenti nella banca dati dell'Unione Europea (EudraGMDP) secondo il nuovo format EMA previsto dalla Compilation of Community procedures on Inspections and exchange of information (APIREG e GMP)



# Stato dell'arte attività registrazione produzione e importazione SA

- Per le officine soggette a regime di autorizzazione viene specificato in Restrizioni&Chiarimenti:

*“Le sostanze attive sterili e/o di origine biologica incluse in questo documento sono sottoposte a regime autorizzativo secondo quanto previsto dalla normativa italiana in materia”*

*“È stato verificato in ispezione che la produzione di sostanze attive sterili è eseguita in accordo ai principi e linee guida delle GMP, secondo quanto previsto dalla Direttiva 2003/94/CE e nelle guide GMP, incluso l'Annex 1”*



# Stato dell'arte attività registrazione importazione SA

Con l'aggiornamento alla guida all'implementazione del D.Lgs.N.17 del 19 febbraio 2014 (pubblicata sul sito AIFA il 14/8/2015 ) si è inserita la possibilità di importazione con cessione limitata:

*"...si precisa che se la sostanza attiva importata è destinata esclusivamente ad officine di produzione, sia di medicinali sia di sostanze attive, gli importatori dovranno garantire, per il tramite della persona qualificata, un controllo documentale a garanzia della sicurezza e qualità della sostanza attiva e la corretta tracciabilità della sostanza attiva stessa. In tal caso l'attività di importazione verrà autorizzata/registrata riportando tale limitazione nella sezione R&C dell'atto....."*



# Stato dell'arte attività registrazione importazione SA

In altre parole, in questi casi, l'importatore, non ha la responsabilità del controllo analitico e della qualifica del produttore Extra UE che ricade sotto la responsabilità delle officine di produzione di sostanze attive e medicinali a cui la SA importata è destinata.

Per le officine che effettuano importazione con cessione limitata viene specificato in Restrizioni&Chiarimenti:

*"Le sostanze attive importate sono cedibili esclusivamente ad officine di produzione di medicinali/sostanze attive per uso umano"*



# Stato dell'arte attività registrazione importazione SA

*... "Diversamente, qualora l'attività di importazione sia destinata anche a soggetti diversi dalle officine di produzione di medicinali e sostanze attive, l'importatore, oltre a quanto sopra indicato, dovrà inoltre garantire, per il tramite della persona qualificata: la qualifica dei produttori da cui importa, i controlli di qualità e il rilascio dei lotti; nel relativo atto di autorizzazione/registrazione non verrà riportata alcuna limitazione. "*



# Importazione SA da officine medicinali

- L' Art.52-bis D.Lgs 219/2006, che sancisce l' obbligo di registrazione delle attività di produzione e importazione delle SA, si applica anche agli importatori di sostanze attive titolari dell' autorizzazione alla produzione di medicinali (MIA) e agli importatori di sostanze attive titolari di AIC.
- Individuazione delle modalità per ottemperare alle disposizioni di cui all' Art. 52-bis in due fasi successive:
  - Processo iniziale di autocertificazione (Mod. CIMP-A e Mod. CIMP B)
  - Sottomissione istanze di registrazione/autorizzazione all' importazione





# Importazione SA da officine medicinali

- Per gli importatori di sostanze attive titolari dell'autorizzazione alla produzione di medicinali a partire dal 01/03/2016 è in vigore la nuova modulistica per la presentazione delle istanze per l'importazione di sostanze attive secondo il nuovo regime di registrazione/autorizzazione da parte dei titolari di autorizzazione alla produzione di medicinali (Mod. IMP/A e Mod. IMP/R).

L'emissione da parte di AIFA degli atti registrativi/autorizzativi e successivo trasferimento sulla banca dati EudraGMDP è in fase di completamento.

- Sulla banca dati dell'Unione Europea (EudraGMDP), le informazioni relative alle sostanze attive di importazione sono rese confidenziali (non accessibili al pubblico).



# Importazione SA da officine medicinali

- Per gli importatori titolari di AIC, in considerazione delle oggettive difficoltà relative alla necessità di dotarsi di PQ e di un sistema di AQ adeguato allo svolgimento dell'attività d'importazione, AIFA ha prorogato ulteriormente la fase di autodichiarazione fino al 1 marzo 2018:

*“Per i titolari AIC il nuovo regime di registrazione/autorizzazione si applicherà, previa conferma da parte degli importatori di sostanze attive titolari di AIC dell'interesse a continuare l'attività di importazione, a partire dal 1 marzo 2018 (salvo ulteriori proroghe, ove necessario) alle nuove sostanze attive e alle sostanze attive già incluse nelle autodichiarazioni ma provenienti da un diverso fornitore. Durante la fase transitoria dovrà essere utilizzato il modulo Mod. CIMP B / Importatori titolari di AIC e la relativa tabella CIMP B.*



# Aggiornamenti 2017

- Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate (Decreto 6 dicembre 2016, in vigore dal 15/02/2017)
- Nuova determina Modifiche non essenziali (Determina n. 1608/2016 del 22 dicembre 2016, in vigore dal 10/01/2017)



# Aggiornamenti Tariffe

## Tariffe Modificate

- Riduzione tariffe di attivazione per officine già attivate (SA↔Medicinali)

## Nuove Tariffe

- Richiesta di emissione di un certificato GMP per SA prodotte/importate sottoposte a regime di registrazione
- Attivazione importatori
- Estensione dell'atto di registrazione e per ogni modifica essenziale
- Notifiche della produzione di SA sperimentali di Fase I
- Notifica elenco annuale delle modifiche non essenziali



# Nuova determina Modifiche non essenziali

- Unico riferimento normativo (Annullate precedenti determine)
- La nuova determina si applica alle modifiche non essenziali relative a medicinali e sostanze attive sotto regime autorizzativo (singola comunicazione fino a 5 modifiche, Mod.394/01) e sostanze attive sotto regime registrativo (trasmissione elenco annuale, Mod.391/11)
- Chiarisce i requisiti delle modifiche non essenziali
- Introduce il concetto di rischio
- Upgrade/downgrade modifiche non essenziali
- Esclusione dal campo di applicazione per modifiche che non richiedono né notifica né comunicazione annuale



# Questions & Answers sui procedimenti di Autorizzazione e Registrazione

Dal 01 marzo 2017 L'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime dell'Agenzia Italiana del Farmaco ha reso disponibile un documento di Q&A relativo alle sostanze attive che raccoglie le domande discusse durante gli incontri con le associazioni di categoria e quelle pervenute alla casella di posta elettronica dell'Ufficio Autorizzazioni Officine e dell'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime.



# Questions & Answers

SEZIONE 1 - ATTIVITÀ DI PRODUZIONE E/O IMPORTAZIONE DI  
SOSTANZE ATTIVE PER LE OFFICINE DI  
PRODUZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

REGISTRAZIONE E AUTORIZZAZIONE DI SOSTANZE  
ATTIVE

Q5: È prevista la procedura di registrazione anche per i produttori di eccipienti?

*A5: No. Ai sensi dell'art. 53 del D. Lgs. n. 219/2006 è previsto in capo ad AIFA soltanto la possibilità di procedere ad ispezione negli stabilimenti e nei locali dove si effettuano la produzione e/o l'importazione degli eccipienti.*



# Questions & Answers

## REGISTRAZIONE E AUTORIZZAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

Q6: Il trasferimento di sostanze attive grezze tra siti di produzione dello stesso gruppo deve essere oggetto di registrazione?

*A6: La registrazione, o l'autorizzazione nel caso di sostanze attive sterili e/o di origine biologica, è relativa alle attività svolte sulle sostanze attive dalle singole officine, incluse le sostanze attive grezze; è pertanto necessario che ogni officina adempia agli obblighi prescritti ex lege.*



# Questions & Answers

## REGISTRAZIONE E AUTORIZZAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

Q8: Che cosa si intende per inizio attività? È corretta l'interpretazione “inizio attività di rilascio” e quindi la modulistica di registrazione va presentata al termine delle attività di produzione, inclusa la convalida di processo e di cleaning?

*A8: Per inizio dell'attività è da intendersi il rilascio del lotto. La documentazione di registrazione deve essere presentata a conclusione delle attività di convalida del processo di produzione e di cleaning e, quindi, prima dell'inizio dell'attività di rilascio; tale documentazione dovrà essere disponibile presso l'officina.*



# Questions & Answers

## MODIFICHE ESSENZIALI E MODIFICHE NON ESSENZIALI:

Q17: Per le “modifiche essenziali” bisogna attendere da AIFA un riscontro o, trascorsi 60 giorni, vale il silenzio/assenso?

*A17: Per le sostanze attive sterili e/o di origine biologica, in regime di autorizzazione, l'officina dovrà attendere l'autorizzazione di AIFA alla produzione e/o importazione, mentre per le sostanze attive non sterili e/o di origine biologica, in regime di registrazione, se entro 60 giorni dalla presentazione della domanda di registrazione, AIFA non invia una richiesta di documentazione integrativa o non comunica la necessità di effettuare una ispezione, l'azienda può iniziare l'attività di produzione.*



# Questions & Answers

## MODIFICHE ESSENZIALI E MODIFICHE NON ESSENZIALI:

Q20: Le modifiche “non essenziali”, comunicate all’Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime possono essere verificate nel corso dell’ispezione?

*A20: Sì, certamente. Tutte le modifiche oggetto di valutazione da parte dell’Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime possono essere oggetto di verifica nel corso di ispezione.*



# Questions & Answers

## SOSTANZE ATTIVE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA:

Q23: Se un'officina deve produrre una sostanza attiva da utilizzare nella produzione per la fase I di un medicinale generico e la sostanza attiva è già prodotta da altre officine per uso commerciale, l'officina può procedere alla produzione con la sola notifica ad AIFA, così come previsto dal decreto "Balduzzi" o invece deve essere richiesta l'autorizzazione/registrazione alla produzione, trattandosi di una sostanza attiva per la produzione sperimentale di un medicinale generico?





# Questions & Answers

## SOSTANZE ATTIVE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA:

*A23: Trattandosi di una sostanza attiva per la produzione sperimentale di un medicinale generico (impiego in studi di bioequivalenza), tale caso non rientra nel campo di applicazione del decreto Balduzzi, come recepito all'articolo 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006 (produzione a seguito di notifica), in quanto tale decreto si riferisce esclusivamente alla produzione di "nuova" sostanza*



# Questions & Answers

## CERTIFICATI GMP E EudraGMDP:

Q25: AIFA rilascia un certificato GMP in seguito alla registrazione della produzione e/o importazione di una sostanza attiva?

*A25: Per ottenere il certificato GMP di una sostanza attiva registrata in assenza di sopralluogo ispettivo, la ditta dovrà presentare apposita istanza all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime utilizzando il modulo che sarà breve disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione Modulistica.*



# Questions & Answers

## CERTIFICATI GMP E EudraGMDP:

Q28: I certificati GMP rilasciati a seguito di ispezione ai produttori di sostanze attive potranno avere una validità superiore o inferiore ai 3 anni?

*A28: La frequenza di ispezione è stabilita sulla base di una valutazione del rischio, e la validità del certificato GMP avrà una durata coerente con la frequenza di re-ispezione assegnata e potrà quindi, essere superiore o inferiore a tre anni. Resta ferma la facoltà di AIFA di rivalutare il profilo di rischio a seguito di ispezioni successive alla revisione periodica, con conseguente aggiornamento del certificato GMP, la cui durata potrebbe quindi essere modificata sulla base di eventuali variazioni del profilo di rischio.*



# Questions & Answers

## IMPORTAZIONE, RIPARTIZIONE, DISTRIBUZIONE E BROKERAGGIO DI SOSTANZE ATTIVE:

Q33: I produttori di sostanze attive che effettuano anche attività di distribuzione per qualche sostanza attiva diversa da quelle da essi prodotte e/o importate e per le quali siano autorizzati e/o registrati presso AIFA, devono registrarsi anche come distributori?

# Questions & Answers

## IMPORTAZIONE, RIPARTIZIONE, DISTRIBUZIONE E BROKERAGGIO DI SOSTANZE ATTIVE:

*A33: Sì, chi intende distribuire sostanze attive non prodotte e/o importate dall'officina autorizzata/registrata presso AIFA, secondo quanto previsto dall'art. 108-bis del D. Lgs. 219/2006 dovrà registrare tale attività presso l'Autorità territoriale competente, operando in conformità alle Linee guida comunitarie relative alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano del 19 marzo 2015 (2015/C 95/01). Si precisa che in assenza della registrazione alla distribuzione presso l'Autorità territoriale competente l'officina potrà effettuare l'attività di distribuzione limitatamente alle sostanze attive prodotte/importate dall'officina stessa.*



# Questions & Answers

## SEZIONE 2 - ATTIVITA' DI IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE EFFETTUATA DA OFFICINE DI PRODUZIONE DI MEDICINALI

Q43: La QP del sito che effettua l'attività di importazione deve formalmente rilasciare ogni lotto di sostanza attiva importata?



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



# Questions & Answers

*A43: Nel caso in cui la sostanza attiva è importata da titolari di autorizzazione alla produzione di medicinali (MIA) e sarà utilizzata esclusivamente per le attività di produzione svolte dall'officina di importazione o da un terzista designato dall'officina stessa con cui sono stati stipulati accordi tecnici, la QP non dovrà formalmente rilasciare i singoli lotti importati ma la gestione delle sostanze attive importate continuerà a seguire le procedure in vigore presso l'officina di produzione di medicinali (relative ad es. al controllo dei materiali in ingresso, all'approvazione dei lotti sulla base di analisi di QC etc.).....*



# Questions & Answers

A43: .....

*Se l'importazione è invece effettuata da titolari di AIC, nelle more dell'applicazione del nuovo regime di registrazione/autorizzazione che è stato prorogato al 1 marzo 2018 (comunicato AIFA del 22/02/2017), le responsabilità per le attività di controllo analitico sui lotti importati e di qualifica del produttore (ad es. audit del fornitore), dovranno essere chiaramente dettagliate all'interno dei quality agreement tra il titolare di AIC e il titolare dell'autorizzazione alla produzione che utilizza la sostanza attiva.*



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Questions & Answers

## SEZIONE 2 - ATTIVITA' DI IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE EFFETTUATA DA OFFICINE DI PRODUZIONE DI MEDICINALI

Q51: Quando è possibile rilasciare i lotti di medicinali ottenuti utilizzando sostanze attive per le quali è stata presentata istanza di autorizzazione/registrazione all'importazione?



# Questions & Answers

*A51: Nel caso di sostanze attive soggette a regime di autorizzazione, il rilascio dei medicinali ottenuti dai lotti di sostanza attiva importati ai fini della qualifica del produttore della sostanza attiva, nonché l'importazione di ulteriori lotti della sostanza attiva, potranno avvenire solo a seguito dell'emissione dell'atto autorizzativo da parte di AIFA. Nel caso di sostanze attive soggette a regime di registrazione, il rilascio dei medicinali ottenuti dai lotti di sostanza attiva importati ai fini della qualifica del produttore della sostanza attiva, nonché l'importazione di ulteriori lotti della sostanza attiva, potranno avvenire a seguito dell'emissione dell'atto registrativo da parte di AIFA o, in ogni caso, decorsi 60 giorni dalla ricezione in AIFA dell'istanza, salva diversa comunicazione da parte di AIFA ai sensi dell'art. 52-bis del D. Lgs. 219/2006.*



# Link utili

Modulistica per le officine di Medicinali e Sostanze Attive

<http://www.aifa.gov.it/content/modulistica-le-officine-di-medicinali-e-sostanze-attive>

Questions and Answers sulle sostanze attive

<http://www.aifa.gov.it/content/questions-and-answers-sulle-sostanze-attive>

ICH "Q7 Q&A"

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/08/WC500191492.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191492.pdf)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Ringraziamenti

Cristina Baccarelli

Rita Pacello

Isabella Marta



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**