



Ministero della Salute

*DIPARTIMENTO PER LA SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA,
LA NUTRIZIONE E LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI.
DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEL FARMACO VETERINARIO.
UFFICIO IV DGSA*

linee guida europee per la registrazione di medicinali veterinari destinati a specie minori e/o usi minori (mums).

Dal 1° febbraio 2007 sono entrate in vigore le Linee Guida EMEA di seguito elencate:

- “GUIDELINE ON QUALITY DATA REQUIREMENTS FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR MINOR USES OR MINOR SPECIES” (EMEA/CVMP/QWP/128710/2004)
- “GUIDELINE ON SAFETY DATA REQUIREMENTS FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR MINOR USES OR MINOR SPECIES” (EMEA/CVMP/SWP/66781/2004)
- “GUIDELINE ON EFFICACY AND TARGET ANIMAL SAFETY DATA REQUIREMENTS FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR MINOR USES OR MINOR SPECIES” (EMEA/CVMP/EWP/117899/2004).

Tali Linee Guida, frutto di una lunga e attenta ricerca sugli argomenti e della collaborazione di esperti dei vari settori (quality, safety ed efficacy) di tutti i paesi membri della UE e dei rappresentanti delle associazioni farmaceutiche internazionali, devono essere integralmente e scrupolosamente applicate, anche nella prospettiva di una procedura di mutuo riconoscimento di un farmaco destinato a specie minori e/o usi minori (MUMS), sia nel caso in cui il nostro Paese agisca da Stato membro di riferimento (RMS) che da Stato membro interessato (CMS).

Le Linee Guida considerate non sono applicabili ai medicinali veterinari immunologici per i quali, dal 1° febbraio 2008, entrerà in vigore la “Guideline on data requirements for immunological veterinary medicinal products intended for minor uses or minor species/limited market” (EMEA/CVMP/IWP/123243/2006).

“GUIDELINE ON QUALITY DATA REQUIREMENTS FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR MINOR USES OR MINOR SPECIES” (EMEA/CVMP/QWP/128710/2004)

La linea guida fornisce indicazioni sugli studi che devono essere presentati al fine di garantire la qualità dei medicinali veterinari destinati a specie minori e/o usi minori per i quali è stata richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio, specificando le categorie di applicazione e, per ciascuna di queste, gli studi che devono essere presentati.

“GUIDELINE ON SAFETY DATA REQUIREMENTS FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR MINOR USES OR MINOR SPECIES” (EMEA/CVMP/SWP/66781/2004)

L'applicazione della prima parte della Linea Guida (**PARAGRAFO 4** - Tabella 1) concerne procedure di esclusiva competenza dell'EMEA, cui deve essere sottoposta la richiesta di definizione degli MRL in quanto nessun medicinale veterinario può essere autorizzato per una specie animale destinata alla produzione di alimenti per il consumo umano se le sostanze farmacologicamente attive ivi contenute non sono conformi a quanto stabilito dal Regolamento (CEE) 2377/90; il richiedente dovrà presentare la necessaria documentazione sulla base delle Linee Guida EMEA considerate, potendosi avvalere, prima dell'invio della stessa, dei consigli forniti dal competente Ufficio dell'EMEA, così come indicato dalla linea guida “General criteria for granting free scientific advice in respect of supporting the research and development of veterinary medicinal products destined for minor use in major species and minor species” (EMEA/CVMP/1136/03-Final).

La seconda parte della Linea Guida (**PARAGRAFO 5**) riguarda i requisiti generali per la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari destinati alle specie animali produttrici di alimenti per il consumo umano e riporta i dati richiesti rispettivamente per la sicurezza e per i residui.

Per quello che riguarda i **DATI SULLA SICUREZZA** (punto 5.1 – Tabella 2), la Linea Guida, facendo riferimento all'art. 13 bis della Direttiva 2004/28/EC, evidenzia la possibilità di effettuare una richiesta di AIC presentando il Summary Report dell'EMEA come letteratura pubblicata, in modo particolare, per quanto concerne i test sulla sicurezza; ciò permette l'esenzione dal dover presentare ulteriori dati concernenti gli aspetti farmaco-tossicologici, limitatamente alle richieste di A.I.C. presentate come domande bibliografiche secondo l'art. 14 del D.Lgs. 193/2006.

In merito ai dati sulla sicurezza si chiarisce quanto segue:

- studi farmacologici: gli studi di farmacologia possono essere sostituiti mediante riferimento crociato agli studi condotti nella specie target per la Parte IV del dossier sotto forma di sommario degli effetti osservati nel corso degli studi di farmacodinamica e farmacocinetica che includono assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione;
- studi di tossicità per singola dose: nonostante non siano richiesti studi specifici, deve essere riportato un riassunto delle reazioni avverse, della tossicità o dell'eventuale assenza di effetti osservati durante gli studi sulla specie target. Qualora esistenti, ulteriori dati derivanti o da studi effettuati o dalla letteratura, devono essere presentati;
- studi di tossicità riproduttiva compresa la teratogenicità:

1) effetti sulla funzione riproduttiva: tali studi non sono richiesti solo per i prodotti ad uso topico per i quali è dimostrato un assorbimento sistemico trascurabile;

2) tossicità embrio-fetale compresi effetti teratogeni: tali studi non sono richiesti per i prodotti ad uso topico per i quali è dimostrato un assorbimento sistemico trascurabile; negli altri casi la mancata presentazione di tali studi potrebbe essere accettata a seguito di un'appropriata giustificazione scientifica e compensata dall'inserimento di adeguate avvertenze.

- studi speciali: non sono richiesti dati a meno che non siano stati osservati effetti rilevanti negli studi tossicologici;

- studi su metaboliti, impurezze, altre sostanze e formulazione: valgono gli standard data requirements previsti per la specie maggiore.

Per quello che riguarda i **DATI SUI RESIDUI** per la determinazione del tempo di attesa, la Linea Guida (punto 5.2) non differenzia tra specie maggiori e specie minori (Tabella 4). Tuttavia in accordo all'approccio seguito per l'estrapolazione degli MRL dalle specie maggiori alle specie minori, la Linea Guida considera possibili alcuni casi di estrapolazione del tempo di attesa specie maggiore/specie minore con particolare riferimento ai prodotti identici, ai prodotti non identici ma contenenti lo stesso principio attivo ed ai prodotti il cui principio attivo è incluso nell'Allegato II del Regolamento (CEE) 2377/90.

Per **prodotti identici** (stessa composizione quali/quantitativa in principio/i attivo/i ed eccipienti) aventi stessa posologia e stessi MRL sia nella specie maggiore di riferimento che in quella minore, non sono richiesti specifici studi di deplezione residuale ed il tempo di attesa può essere estrapolato tra classi di specie animali così come indicato al paragrafo 4.3.1. della Linea Guida; tuttavia, nel caso di prodotti somministrati per via intramuscolare, sottocutanea oppure per via topica, devono essere presentati studi limitati, in grado di fornire informazioni sul comportamento residuale, rispettivamente, al sito di inoculo o di applicazione. Tali studi, ad esempio, possono prevedere due time points di cui uno precedente il tempo di attesa di riferimento ed uno successivo; in alternativa alla presentazione degli studi di cui sopra, il tempo di attesa della specie minore viene calcolato moltiplicando quello della specie maggiore di riferimento per un fattore di sicurezza pari ad 1.5, allo scopo di compensare l'incertezza dell'estrapolazione.

Per **prodotti non identici** (stesso principio attivo ma diversa composizione farmaceutica o differente posologia o differente via di somministrazione), differenze nella formulazione possono avere delle notevoli implicazioni sul comportamento cinetico del/i principio/i attivo/i e l'estrapolazione del tempo di attesa tra diverse vie di somministrazione o diversi dosaggi potrebbe non essere possibile, specialmente quando si tratta di prodotti iniettabili. Di conseguenza è necessario utilizzare un approccio più prudente ed effettuare una valutazione caso per caso. Normalmente, a supporto dell'estrapolazione è necessario avere, relativamente alla specie minore, dei dati sperimentali residuali anche se limitati e pertanto, un approccio basato sulla presentazione di studi in grado di dimostrare uno stesso profilo farmacocinetico per la specie maggiore di riferimento e quella minore, potrebbe essere accettabile (ad esempio nel caso di principi attivi che presentano una distribuzione limitata al plasma ed ai fluidi extracellulari, la fissazione del tempo di attesa per la specie minore può basarsi sulla presentazione di parametri farmacocinetici completi). L'assenza di dati specifici sulla deplezione residuale comporta un'incertezza nell'estrapolazione che potrebbe essere compensata da un fattore di sicurezza pari, ad esempio, ad 1,5.

Nel caso di somministrazioni per via intramuscolare, sottocutanea o topica, sono necessari dati residuali relativi, rispettivamente, al sito di inoculo o ai tessuti sottostanti l'area di applicazione del prodotto, mentre se la dose indicata per la specie minore è significativamente maggiore rispetto a quella prevista per la specie maggiore di riferimento, il tempo di attesa deve essere confermato da convenzionali studi di deplezione residuale.

Per **prodotti non autorizzati precedentemente per le specie maggiori** sono normalmente richiesti, per le specie minori, studi residuali effettuati secondo le linee guida vigenti.

Per la **validazione del metodo analitico** utilizzato per gli studi residuali può essere fatto riferimento alle semplificazioni di cui al punto 5.2.1.4 e Tabella 5 della Linea Guida.

Per quanto riguarda i **prodotti a base di principi attivi inclusi nell'allegato II** del Regolamento(CEE) 2377/90 per una o più specie maggiori, il tempo di attesa per la specie minore, non potendo ovviamente essere fissato sulla base dell' MRL, potrà essere valutato come segue:

- sulla base dell'ADI, qualora esistente, anche se un approccio di questo genere può presentare complicazioni legate al fatto che spesso l'ADI è riferito al farmaco totale o alla somma del farmaco più i suoi metaboliti; ciò comporterebbe la necessità di effettuare studi residuali per più di un singolo componente e cioè sul residuo totale (radiomarcato) e trattandosi di studi estremamente onerosi non sono normalmente ragionevoli per principi attivi inclusi in Allegato II; in questo caso potrebbe essere sufficiente valutare il tempo di attesa sulla base di dati relativi al componente residuale più significativo, nel tessuto con il profilo di deplezione più lento. Oltre a ciò, dalla procedura di definizione degli MRL, dovrebbero poter essere disponibili informazioni di supporto che permettano di stimare i residui nel paniere alimentare;
- mediante un limite di esposizione alternativo all'ADI, qualora quest'ultimo non risulti stabilito, unitamente alle informazioni derivanti dalla procedura di definizione degli MRL;
- mediante estrapolazione, da una specie maggiore alla minore, così come descritto al punto 5.2.1.1 della Linea Guida.

La terza parte della Linea Guida (**PARAGRAFO 6**) riguarda i dati sulla sicurezza (Tabella 3) relativi alla A.I.C. di medicinali veterinari destinati a specie minori non destinate alla produzione di alimenti. In tal senso la Linea Guida, facendo riferimento all'art. 13 bis della Direttiva 2004/28/EC, evidenzia la possibilità di effettuare una richiesta di AIC presentando il Summary Report dell'EMEA come letteratura pubblicata, in modo particolare, per quanto concerne i test sulla sicurezza; ciò permette l'esenzione dal dover presentare ulteriori dati concernenti gli aspetti farmaco-tossicologici, limitatamente alle richieste di A.I.C. presentate come domande bibliografiche secondo l'art. 14 del D.Lgs. 193/2006.

In merito ai dati sulla sicurezza si chiarisce quanto segue:

- studi farmacologici: gli studi di farmacologia possono essere sostituiti mediante riferimento crociato agli studi condotti nella specie target per la Parte IV del dossier sotto forma di sommario degli effetti osservati nel corso degli studi di farmacodinamica e farmacocinetica che includono assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. L'assenza di studi su animali da laboratorio deve essere giustificata ed inoltre, potrebbero essere richiesti, caso per caso, studi farmacologici dettagliati secondo il tipo di sostanza considerata;
- studi di tossicità per singola dose: nonostante non siano richiesti studi specifici, deve essere riportato un riassunto delle reazioni avverse, della tossicità o dell'eventuale assenza di effetti osservati durante gli studi sulla specie target. Qualora esistenti, ulteriori dati derivanti o da studi effettuati o dalla letteratura, devono essere presentati;
- studi speciali: non sono richiesti dati a meno che non siano stati osservati effetti rilevanti negli studi tossicologici a dose ripetuta;
- studi su metaboliti, impurezze, altre sostanze e formulazione: valgono gli standard data requirements previsti per la specie maggiore.

“GUIDELINE ON EFFICACY AND TARGET ANIMAL SAFETY DATA REQUIREMENTS FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR MINOR USES OR MINOR SPECIES” (EMA/CVMP/EWP/117899/2004).

Nell’ambito dell’efficacia e sicurezza nelle specie target la Linea Guida di cui trattasi risulta completa ed esaustiva in ogni sua parte e deve pertanto essere integralmente applicata.