



FEDERCHIMICA

---

ASSOGASTECNICI

GRUPPO GAS MEDICINALI

## **Linea Guida**

# **LINEA GUIDA ATTIVITÀ REGOLATORIE IN CAPO AL TITOLARE AIC**

**I Edizione – Settembre 2023**

*Il presente documento è stato realizzato da un gruppo di lavoro facente parte del Gruppo di Lavoro Affari Regolatori del Gruppo Gas Medicinali*

## Sommario

1.	Premessa.....	5
2.	Scopo e campo di applicazione .....	5
3.	Definizioni .....	6
4.	Riferimenti normativi e fonti .....	7
5.	<b>COMUNICAZIONI TRA FUNZIONI.</b> .....	8
5.1.	Prima della richiesta di nuova AIC o di variazione ai dossier AIC. ....	8
5.2.	Richiesta di nuova AIC o di variazione al dossier AIC approvata .....	9
5.3.	Ruolo della funzione Regolatoria .....	10
6.	<b>TIPI DI PROCEDURE. PRIMA AUTORIZZAZIONE.</b> .....	11
6.2.	DOSSIER AIC.....	12
6.3.	PROCEDURA NAZIONALE. ....	12
6.4.	PROCEDURA MUTUO RICONOSCIMENTO.....	16
6.5.	PROCEDURA DECENTRALIZZATA.....	18
6.6.	PROCEDURA DI USO RIPETUTO (RUP) .....	19
6.7.	END OF PROCEDURE.....	20
6.8.	PROCEDURA CENTRALIZZATA. ....	20
7.	<b>VARIAZIONI AIC</b> .....	22
7.1.	END OF PROCEDURE DELLE VARIAZIONI .....	27
8.	<b>NOTIFICHE ARTT. 78 E 79 D. LGS. 219/06 (ART 61 DIRETTIVA 2001/93)</b> .....	33
9.	<b>STRUTTURA eCTD</b> .....	33
10.	<b>AIFA. MODALITA' TELEMATICA INVIO PRATICHE</b> .....	35
10.1.	Tariffe POL .....	36
10.2.	ASSOLVIMENTO DEL PAGAMENTO DELLA MARCA DA BOLLO .....	36
11.	<b>DOSSIER PREZZI</b> .....	37
12.	<b>COMUNICAZIONE PRIMA IMMISSIONE IN COMMERCIO DELLE NUOVE CONFEZIONI DI FARMACO AUTORIZZATE.</b> .....	39
13.	<b>PORTALI.</b> .....	39
14.	<b>AUTORIZZAZIONE SOSTANZA ATTIVA</b> .....	42
14.1.	ASMF .....	43
14.2.	CEP .....	44
15.	<b>IMPORTAZIONE SOSTANZA ATTIVA/PRODOTTO FINITO DA EXTRA-UE</b> ....	46
15.1.	Sostanza attiva .....	47
15.2.	Prodotto finito .....	47
16.	<b>RINNOVO</b> .....	48
17.	<b>STAMPATI</b> .....	49
17.1.	Fogli illustrativi .....	49
17.2.	Etichette.....	52

<b>17.3. IFU (Instruction of Use)</b> .....	52
<b>17.4. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)</b> .....	52
<b>18. Leggibilità e QRD</b> .....	53
<b>19. SMALTIMENTO SCORTE DI MEDICINALI</b> .....	54
<b>20. SUNSET CLAUSE</b> .....	55
<b>20.1. Esenzione dalla decadenza</b> .....	55
<b>21. Sospensione, Revoca, Modifica d'ufficio dell'AIC, Rinuncia</b> .....	56

## **1. Premessa**

Per poter commercializzare un farmaco, la società interessata deve predisporre un apposito dossier che permetta all'Autorità Regulatoria di autorizzarlo. Alla fine della fase di valutazione, AIFA emette una apposita Determina ovvero l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) che consente al titolare di immettere in commercio il farmaco.

Dal momento dell'ottenimento dell'AIC e durante tutto il periodo di commercializzazione di un medicinale, è necessario che il titolare AIC mantenga in essere il sistema di gestione del farmaco dal punto di vista regolatorio, della produzione, del controllo qualità, della distribuzione (conformità GMP e GDP).

Il titolare AIC è inoltre obbligato ad avere un sistema di farmacovigilanza che gli consenta di tenere sotto controllo il profilo rischio/beneficio del proprio farmaco.

Il titolare AIC normalmente affida alla funzione di Affari Regulatori (AR) l'intera gestione delle attività utili a mantenere in commercio il farmaco. Gli AR rappresentano una funzione fondamentale in termini di compliance del prodotto, in particolare assicurano, grazie ad una conoscenza approfondita della legislazione applicabile, il rispetto dei requisiti normativi e di buone prassi applicabili.

La funzione regolatoria è un punto di connessione tra le numerose funzioni aziendali che possono intervenire nella gestione del sistema (Direzione, farmacovigilanza, servizio scientifico, funzione commerciale, funzione di marketing, operations, ecc.).

La presente linea guida fornisce indicazioni generali che il titolare AIC deve seguire per operare correttamente. Il coinvolgimento delle diverse funzioni aziendali è tuttavia legato all'organizzazione interna che ogni singola Azienda adotta.

## **2. Scopo e campo di applicazione**

La presente linea guida intende descrivere i principali processi che il titolare AIC deve mettere in essere per ottenere l'autorizzazione di un farmaco, per modificare un'autorizzazione già presente (es: variazioni, ...) o, quando necessario, rinunciare alla sua commercializzazione.

La presente linea guida prende in considerazione la prima registrazione del farmaco (Autorizzazione all'Immissione in Commercio - AIC), le successive variazioni e la corretta gestione del mantenimento in commercio di un farmaco, nel rispetto degli adempimenti richiesti per legge.

### 3. Definizioni

Di seguito si riportano le definizioni inerenti alla presente procedura.

- **AIC:** per 'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si intende l'autorizzazione rilasciata dall'autorità competente (AIFA-Agenzia Italiana del Farmaco) che consente di immettere un farmaco sul mercato
- **Titolare AIC:** è l'azienda farmaceutica che detiene la titolarità di un farmaco (in inglese **MAH:** Marketing Authorization Holder)
- **Variazione:** per variazione si intende una qualsiasi modifica al dossier registrativo sulla base del quale l'Autorità competente ha rilasciato l'AIC.

Si distinguono:

- «**variazione minore di tipo IA**»: consiste in una modifica avente soltanto un impatto minimo o nullo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;
- «**variazione minore di tipo IB**» è una modifica diversa da una variazione minore di tipo IA, da una variazione maggiore di tipo II e da un'estensione;
- «**variazione maggiore di tipo II**» è una modifica che non costituisce un'estensione e che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati;
- «**estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio**» o «estensione» è una modifica di cui all'allegato I del Regolamento CE 1234/2008, purché siano rispettate le condizioni elencate nel suddetto allegato;
- **Rinnovo:** per rinnovo si intende una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio del farmaco dopo 5 anni dalla presentazione del dossier AIC.
- **Autorità di riferimento:** è l'AIFA Agenzia Italiana del Farmaco; per le variazioni con procedura centralizzata è l'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali).
- **Procedura di Uso Ripetuto (RUP):** è la procedura di riconoscimento reciproco di altri Stati Membri (CMSs) nell'ambito delle procedure MRP/DCP che avviene più di una volta per domande successive alla prima, in relazione allo stesso medicinale.
- **Periodic Safety Update Reports (PSUR):** Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza, è una valutazione periodica del rapporto beneficio-rischio di un

medicinale e fornisce un'analisi della sua sicurezza ed efficacia durante il suo ciclo di vita.

- **Provvedimento restrittivo urgente per motivi di sicurezza:** è una modifica provvisoria, in attesa della variazione, delle informazioni relative al prodotto apportata in seguito alla necessità di attuare misure restrittive urgenti in caso di rischio per la salute pubblica (D. Lgs. 219/2006, art. 36).
  - **CEP:** (Certificate of Suitability European Pharmacopoeia – Certificato di Conformità alla Farmacopea Europea): è un documento pubblicato dall'EDQM (Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali) che certifica che una sostanza farmacologicamente attiva (API) è effettivamente prodotta e controllata secondo la corrispondente monografia della Farmacopea Europea.
  - **ASMF:** (Active Substance Master File): è un documento che il produttore della sostanza attiva (contenuta nel medicinale per cui è stata richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio) è tenuto a presentare ad AIFA. L'ASMF contiene tutte le informazioni riguardanti il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà fisico-chimiche della molecola, le procedure e i requisiti per il controllo della qualità e i dati di stabilità della sostanza attiva.
- RCP:** Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, è un documento tecnico-scientifico destinato ai medici, esso contiene le informazioni sull'efficacia, l'uso clinico, la sicurezza, le controindicazioni, le avvertenze e precauzioni d'impiego del farmaco emerse durante la valutazione scientifica delle procedure autorizzative.

#### 4. Riferimenti normativi e fonti

- **D. Lgs. 219/06 (26 aprile 2006)** - "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché' della direttiva 2003/94/CE" e s.m.i.
- **Linea Guida (2013/C 223/01)** emessa dalla Commissione Europea- concernente le caratteristiche e la classificazione delle varie categorie di variazioni dell'AIC di medicinali per uso umano e medicinali veterinari;
- **Regolamento (CE) n. 1234/2008** - relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario;

- **Reg. EC/712/2012, del 3 agosto 2012 che modifica il regolamento (CE) n. 1234/2008** concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari
- **Determina AIFA 14 aprile 2014 n. 371** - Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento delle scorte dei medicinali.
- **Best Practice Guides (BPGs)** for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure, pubblicate sul sito del CMDh.
- **Determina AIFA del 25 agosto 2011** relativa alla procedura del "silenzio/assenso" (S/A) per il rilascio del relativo provvedimento amministrativo adottata da AIFA ai sensi del comma 1bis dell'art.35 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n.219 e s.m., aggiornata in linea con il Regolamento CE n° 712/2012 e la nuova "classification guideline" della Commissione Europea: Chiarimenti sulla presentazione di variazioni all'AIC
- **determina del Direttore Generale dell'AIFA del 7 dicembre 2016** (DG/1496/2016) "Determinazione relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento 1234/2008/CE e s.m.", pubblicata GU n. 295 del 19/12/2016: Modalità operative per l'attuazione delle variazioni di Mutuo Riconoscimento/Decentrata (29/12/2016)
- **determina AIFA n. 821 del 24/05/2018**, "Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento delle scorte dei medicinali ai sensi dell'articolo 1, comma 164 della Legge 4 agosto 2017, n.124": Aggiornamento modelli delle variazioni tipo I rientranti nell'applicazione della Determina AIFA 25/08/2011 (05/07/2018)
- **determina del Direttore Generale dell'AIFA del n.512 del 12/03/2019** "Attuazione del comma 1bis dell'articolo 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219, in materia di commercializzazione dei farmaci": Determinazione AIFA DG/512/2019 - Attuazione del c.1-bis dell'art. 35 del d.lgs 24/04/2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci (16/04/2019)
- **Sito Istituzionale di AIFA**
- **Sito Istituzionale EMA**

## 5. COMUNICAZIONI TRA FUNZIONI.

### 5.1. Prima della richiesta di nuova AIC o di variazione ai dossier AIC.

Di seguito vengono riportate le possibili dinamiche che descrivono le interazioni tra le varie funzioni aziendali nel momento in cui una società decide di procedere con la richiesta di una nuova AIC o con la variazione di un dossier AIC per un farmaco già autorizzato

La decisione a procedere viene presa da un insieme di funzioni che ne ravvedono la necessità.

Le principali funzioni coinvolte sono:

- funzioni commerciali (sales) che effettuano le dovute valutazioni inerenti al mercato ritenendo di procedere con le modifiche necessarie a migliorare la posizione aziendale sul mercato;
- funzioni produttive (operations) e di controllo qualità che valutano la fattibilità dei processi di produzione ed analisi richiesti ed eventualmente programmano gli adeguati investimenti di personale e/o attrezzature necessarie alla corretta gestione;
- funzioni logistiche, che valutano l'impatto sui trasporti/consegne
- funzioni finanziarie (acquisti ed investimenti) che valutano l'impatto economico e l'opportunità di acquisti necessari;
- funzioni regolatorie (affari regolatori, servizio scientifico, servizio di farmacovigilanza) che valutano l'impatto regolatorio economico e di tempistiche necessarie all'attuazione di quanto proposto;
- funzioni di marketing che provvedono a fornire stampati, brochure e campagne pubblicitarie (se applicabili);
- funzioni IT che devono adeguare/aggiornare sia i programmi di produzione e controllo qualità che i database necessari alla produzione e ad assicurare la tracciabilità e la rintracciabilità del farmaco.

La decisione finale di procedere o meno con la richiesta è sempre della direzione.

## **5.2. Richiesta di nuova AIC o di variazione al dossier AIC approvata**

Quindi quando l'azienda ha deciso di procedere con la richiesta di nuova autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco, o di effettuare una variazione al dossier AIC di un farmaco già immesso sul mercato, si attivano, come visto nel precedente paragrafo, le diverse funzioni in base ai ruoli/responsabilità.

Se sono necessari investimenti ed acquisti per poter effettuare la produzione ed il controllo qualità, le funzioni finanziarie procedono in modo da consentire il proseguimento dell'attività.

Le funzioni produttive e di controllo qualità, se necessario, modificano e adattano i propri processi in modo da consentire la corretta produzione.

La funzione regolatoria procede con la preparazione del dossier di nuova AIC o di variazione al dossier AIC predisponendo o chiedendo, se pertinente, i documenti necessari ad ottenere l'autorizzazione. Quando la documentazione è completa questa funzione invia il dossier all'autorità (AIFA, EMA, ...) e monitora l'iter della pratica, fungendo da interfaccia tra Azienda ed Autorità Regolatoria di riferimento (a seconda della procedura aperta).

Una volta ottenuta l'autorizzazione dall'Autorità competente, la funzione regolatoria provvede a comunicare a tutte le funzioni aziendali coinvolte l'avvenuta autorizzazione.

### **5.3. Ruolo della funzione Regolatoria**

La funzione regolatoria in azienda, svolge normalmente un ruolo chiave di coordinamento e monitoraggio di diversi processi. Si riporta di seguito un elenco esemplificativo, non esaustivo, dei compiti di tale funzione. Gli stessi possono variare da azienda ad azienda.

- Comunica al marketing o direttamente al fornitore degli stampati la versione finale che dovrà essere stampata dei Fogli illustrativi e delle Etichette AIC, da apporre su ogni confezione, ed alla stampa del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- Provvede all'invio ai siti produttivi di etichette AIC e fogli illustrativi da utilizzare in produzione, nelle tempistiche autorizzate (es. sostituzione dei fogli illustrativi entro 6 mesi dalla data di autorizzazione delle nuove revisioni) tracciando la revisione degli stessi.
- Avvisa il Servizio Scientifico dell'ottenimento dell'autorizzazione e gli fornisce le informazioni e l'RCP necessari per l'attività di informazione scientifica del farmaco; chiede inoltre al marketing di predisporre il materiale necessario all'attività scientifica (brochure, ecc.).
- Avvisa la funzione di Farmacovigilanza che predispone la documentazione necessaria alla corretta gestione degli eventuali eventi avversi o incidenti che possono verificarsi. La funzione di farmacovigilanza provvede anche alle notifiche obbligatorie ad EMA dei nuovi RCP in base all'art. 57 (xVEMPD).

- Revisiona e approva la documentazione allestita dalle officine farmaceutiche necessaria per permettere la produzione del farmaco (es. Change Control, SMF).
- Comunica al servizio IT (Information Technology) aziendale la necessità di aggiornamento dei sistemi informatici / database da modificare/aggiornare
- Se necessario, provvede anche alla formazione del personale di produzione/controllo qualità, funzioni sales e marketing, servizio scientifico.

## 6. TIPI DI PROCEDURE. PRIMA AUTORIZZAZIONE.

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) può essere richiesta con i seguenti tipi di procedere:

PROCEDURA	STATI MEMBRI COINVOLTI	ORGANISMI COINVOLTI	TEMPISTICA
<b>Centralizzata</b>	Tutti gli Stati della UE	EMA Commissione UE Stati Membri	210 giorni
<b>Mutuo Riconoscimento</b>	RMS CMSs	RMS CMS-CMD (referral) EMA (arbitrato)	90 giorni
<b>Decentrata</b>	RMS CMSs	RMS CMS-CMD (referral) EMA (arbitrato)	210 giorni
<b>Nazionale</b>	Stato in cui si presenta la domanda	Autorità Nazionale	210 giorni

- RMS: Reference Member State
- CMS Concerned Member State

In tutti i casi va preparato un dossier documentale contenente tutte le informazioni che consentono di provare l'efficacia e la sicurezza del farmaco proposto (rif. sito della Commissione Europea: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en))

In generale le informazioni richieste sono:

- ✓ il nome del medicinale
- ✓ la sua composizione
- ✓ la descrizione del metodo di fabbricazione
- ✓ le indicazioni terapeutiche
- ✓ le controindicazioni e le reazioni avverse

- ✓ la posologia
- ✓ la forma farmaceutica
- ✓ il modo e la via di somministrazione
- ✓ le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua somministrazione ai pazienti
- ✓ gli stampati (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo, Etichetta).

Quando per un medicinale è stata rilasciata un'AIC, ogni successiva modifica nel dosaggio o nella forma farmaceutica, nella confezione o nella via di somministrazione, comporta la richiesta di un'ulteriore autorizzazione dell'Autorità (variazione al dossier AIC).

## **6.2. DOSSIER AIC**

Il dossier AIC (Common Technical Document - CTD) è costituito da 5 moduli distinti per tipo di informazione fornita:

- Modulo 1: dati amministrativi
- Modulo 2: riassunti dei moduli 3 (qualità), 4 (dati non clinici) e 5 (dati clinici)
- Modulo 3: informazioni chimiche, farmaceutiche, tecniche
- Modulo 4: relazioni su studi non clinici o bibliografia
- Modulo 5: relazioni su studi clinici o bibliografia.

Tutti i farmaci registrati dalle società iscritte ad Assogastecnici, sono medicinali contenenti un principio attivo a uso consolidato (Well established use/bibliographical), autorizzati in accordo all'articolo 10a della Direttiva 2001/83/CE.

Questo permette al richiedente di non fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità da almeno dieci anni ed hanno una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza.

## **6.3. PROCEDURA NAZIONALE.**

È la procedura da seguire quando si vuole autorizzare un farmaco esclusivamente sul territorio nazionale.

Come per le altre procedure è necessario preparare il dossier in cui siano comprese tutte le informazioni necessarie per l'ottenimento dell'AIC. È necessario preparare tra gli altri documenti anche gli stampati del farmaco, che vengono autorizzati con l'AIC.

Gli stampati sono:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
2. Foglio illustrativo (PIL- Patient Information Leaflet)
3. Etichette

1. Il **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto** è un documento contenente tutte le informazioni mediche specifiche del farmaco; è un documento tecnico destinato ai medici.
2. Il **foglio illustrativo** è un documento che deriva direttamente dall'RCP ma è destinato al paziente. La sua presenza è obbligatoria su ogni confezione di farmaco immesso in commercio. Il PIL contiene tutte le informazioni necessarie alla corretta gestione del farmaco, informazioni sulle modalità di somministrazione, i dosaggi, elenca gli effetti collaterali che si possono verificare con l'assunzione del farmaco, spiega cosa fare in caso di sovradosaggio, dà indicazioni sulle modalità di conservazione e sullo smaltimento.
3. Le **etichette AIC** devono essere obbligatoriamente presenti sulle confezioni dei gas medicinali. Esse contengono le informazioni generali inerenti al farmaco (nome, concentrazione, forma farmaceutica), il titolare AIC, le frasi di avvertenza (es: tenere lontano dalla portata dei bambini, ecc.); su di esse può essere apposta, in una zona dedicata allo scopo, ad ogni produzione, l'etichetta riportante i dati variabili di produzione: lotto, data di scadenza e sito di produzione. Oppure queste ultime informazioni possono essere riportate su etichetta separata.

Gli stampati vanno inviati ad AIFA per opportuna revisione ed approvazione tramite specifici indirizzi mail, distinti per tipo di procedura:

- Nazionale: vanno presentati contestualmente al deposito del dossier AIC (caricati sul Front End)
- MRP-DCP: [stampati.aic\\_mr-dc@aifa.gov.it](mailto:stampati.aic_mr-dc@aifa.gov.it)
- Variazioni nazionali: vanno presentati con il dossier di variazione
- MRP: [stampati.var2-mr@aifa.gov.it](mailto:stampati.var2-mr@aifa.gov.it)
- Rinnovi MRP: [rinnovi.mr.cms@aifa.gov.it](mailto:rinnovi.mr.cms@aifa.gov.it)

✓ **Tariffe**

Per le nuove AIC, contestualmente alla presentazione del dossier, deve essere pagato un onere all'autorità competente. Il pagamento è costituito da:

- una tariffa fissa dovuta per Nuova AIC per un dosaggio associato ad una forma farmaceutica e ad una confezione,
- una tariffa variabile dovuta per ogni confezione supplementare dello stesso dosaggio e della stessa forma farmaceutica richiesto contemporaneamente alla prima domanda di autorizzazione.

Il pagamento deve essere effettuato tramite il portale Front End di AIFA, nella sezione 'Pagamenti on line – POL' e la relativa ricevuta di pagamento allegata al dossier.

✓ **Circolare del Ministero della Salute 9/97 - Trasmissione dei dati tecnici delle specialità medicinali**

In Italia è obbligatorio presentare insieme al dossier AIC o alle variazioni, il file tecnico contenente i dati richiesti nella 'Circolare 9/97' del Ministero della Salute. Essa consiste in un database costituito da un insieme di sezioni specifiche che vanno compilate e trasmesse e che permettono all'Agenzia di identificare il tipo di domanda inviata e tutti i dati tecnici relativi alle Specialità Medicinali per le quali viene richiesta l'AIC.

Questo documento NON deve essere presentato per le procedure europee.

✓ **Valutazione da parte dell'autorità**

Durante la fase di valutazione del dossier AIC, AIFA può richiedere chiarimenti e/o integrazioni, stabilendo la tempistica entro cui fornire i documenti. Se non si soddisfano le richieste dell'autorità la domanda viene respinta. Le tempistiche sono prestabilite, ma ad ogni richiesta dell'autorità si ha uno stop dei tempi di valutazione. Il conteggio dei tempi riparte quando l'Azienda ha soddisfatto le richieste delle autorità. In generale, per ottenere l'AIC di un farmaco nuovo si impiega circa un anno.

A seguito della valutazione positiva del dossier, AIFA rilascia la nuova AIC, con gli stampati autorizzati, la classificazione del farmaco ai sensi della rimborsabilità e della

dispensazione (es: C/RR, A/PHT/RR, H, C/OSP, C/USPL), eventuali condizioni prescrittive (es: ricette limitative). (Si veda tabella esplicativa sotto riportata per i regimi di fornitura e di rimborsabilità)

<b>Fornitura</b>	<b>Tipologia di farmaci</b>	<b>Classe di rimborsabilità</b>
<b>RR</b>	Medicinali soggetti a prescrizione medica.	A, C o H
<b>OSP</b>	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile.	H o C
<b>USPL</b>	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa e utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati dalla CTS.	H o C

Il farmaco può essere immesso in commercio solo secondo i requisiti imposti dall'autorità stessa nell'autorizzazione.

#### ✓ **Dossier prezzi**

Con l'ottenimento dell'AIC, AIFA classifica le confezioni classificate in classe C come Cnn (C non negoziata). La classificazione Cnn non consente di modificare il prezzo del farmaco dopo la prima comunicazione di immissione in commercio. Per poter modificare il prezzo delle confezioni in classe Cnn è necessario che il titolare AIC presenti un dossier prezzi specifico tramite il quale si chiede la riclassificazione in classe C/A(PHT: Prontuario della Distribuzione Diretta per la continuità assistenziale H (Ospedale) - T (Territorio)). La classe C consente di modificare il prezzo delle confezioni ogni anno dispari come definito dal D.L. n. 87 del 27 maggio 2005 all'art. 1, comma 3, il quale prevede che i prezzi dei prodotti classificati in fascia C con ricetta, ai sensi dell'art. 8, comma 10, lettera c), della Legge 24 dicembre 1993 n. 537, possano essere modificati in aumento soltanto nel mese di gennaio di ciascun anno dispari.

## **6.4. PROCEDURA MUTUO RICONOSCIMENTO.**

La procedura di mutuo riconoscimento si basa sul principio dell'estensione dell'AIC di un medicinale da uno Stato membro ad altri Stati. Quando l'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese del SEE da un'autorità nazionale competente, l'azienda farmaceutica può richiedere l'estensione dell'autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più Stati SEE, sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco. Tale Stato è detto "di riferimento" (Reference Member State, RMS), in quanto predispose il rapporto di valutazione scientifica che sarà poi sottoposto ad accettazione da parte degli altri Stati membri. Gli Stati in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati "Paesi interessati" (Concerned Member State, CMS).

Il dossier in questo caso deve essere redatto in inglese.

Tra i documenti allegati deve esserci anche l'elenco degli Stati membri interessati dalla domanda.

L'autorità di uno Stato membro interessato (CMS) può sollevare obiezioni e/o richiedere integrazioni qualora ritenga vi siano fondati motivi per supporre che l'AIC di un determinato medicinale non sia soddisfacente.

Ci sono dei documenti specifici che sono richiesti dalle autorità dei singoli Stati e che vanno inviati sin dal primo invio.

La procedura di mutuo riconoscimento si articola in diverse fasi:

- ✓ Convalida nazionale da parte del RMS
- ✓ Preparazione o aggiornamento della relazione di valutazione per l'RMS (90 giorni)
- ✓ Convalida da parte dei CMSs
- ✓ Approvazione da parte dei CMSs (90 giorni)
- ✓ Discussione a livello di gruppo di coordinamento, se necessario
- ✓ Fase di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale nei singoli CMSs
  - ✓ Al termine della concertazione tra i diversi stati coinvolti, l'AIC viene rilasciata dall'autorità del RMS, e in seguito dalle autorità dei singoli Stati coinvolti.

### **Tempistiche della procedura di Mutuo Riconoscimento.**

Si distinguono una fase di pre-sottomissione ed una successiva alla sottomissione stessa (fase di valutazione). Dopo la sottomissione la fase di valutazione è seguita dalla fase nazionale per i CMSs. Le tempistiche devono essere rispettate secondo

quanto stabilito dalla procedura messa in atto (es: se entro il giorno 48 non si ricevono commenti, è possibile procedere).

#### ➤ **Fase pre-sottomissione**

Circa 90 giorni prima della presentazione ai CMSs il titolare AIC chiede all'RMS di aggiornare il rapporto di valutazione (AR) del farmaco e di assegnare il numero di procedura. Il giorno 14 il titolare AIC presenta il dossier ai CMSs. Lo RMS fa circolare l'AR e gli stampati common redatti in lingua inglese (RCP, PIL ed etichettatura) ai CMSs. Di seguito avviene la convalida dell'applicazione da parte dei CMSs.

#### ➤ **Fase di valutazione**

Il **giorno 0** l'RMS avvia la procedura.

**Dal giorno 30 al giorno 48** le autorità dei CMSs inviano i loro commenti all'autorità dell'RMS e dei CMSs, se ce ne sono. Segue una fase di invio di risposte da parte del titolare AIC.

Entro il Giorno 48 l'autorità del RMS valuta la risposta del titolare AIC e invia un rapporto alle autorità dei CMSs; questi entro il **giorno 55** mandano i commenti, se ne hanno, a RMS, agli altri CMSs e al titolare AIC.

Se entro il **giorno 60** i CMSs non hanno altri commenti l'autorità del RMS chiude la procedura.

Se entro il giorno 60 si ricevono invece altri commenti da parte dei CMSs, la procedura si prolunga fino al giorno 90; in questo periodo vengono mandate le ulteriori richieste al Titolare AIC e spedite le relative risposte fino a raggiungimento di una posizione comune a tutti gli stati coinvolti.

**Al giorno 90:**

- se si è raggiunto l'accordo l'autorità del RMS chiude la procedura;
- se non si è raggiunto un accordo, l'autorità del RMS invia i punti di disaccordo al CMDh (Coordination group for Mutual recognition and decentralized procedures- human) di EMA per la sua valutazione (che ha tempo fino al giorno 150).
- se non si raggiunge un consenso a livello di CMDh, l'autorità del RMS deferisce immediatamente la questione all'EMA per l'arbitrato del CHMP (Committee for human medicinal products).
- Se si raggiunge il consenso a livello di CMDh, l'RMS chiude la procedura e manda al titolare AIC l'End of procedure;

### ➤ **Fase nazionale**

Entro **7 Giorni** dalla chiusura della procedura, il titolare AIC invia le traduzioni nazionali finali di RCP, PIL ed etichettatura ai CMSs. Le autorità dei CMSs hanno 30 giorni per autorizzare le AIC nazionali. AIFA procede alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale Italiana.

### ✓ **Tariffe**

Il titolare AIC deve pagare al RMS e ai CMSs una tariffa basata sul tipo di variazione. Ogni Stato ha una differente tariffa nazionale per ogni tipo di variazione; inoltre, per alcuni Stati il pagamento deve essere fatto prima dell'invio della pratica all'autorità e per altri Stati deve invece essere pagato successivamente all'invio della pratica stessa.

## **6.5. PROCEDURA DECENTRALIZZATA.**

La procedura si applica ai medicinali immessi per la prima volta in commercio nella comunità, che non hanno già ottenuto l'AIC in uno Stato membro. La procedura prevede la presentazione del dossier di registrazione identico negli stati membri interessati contemporaneamente. Il titolare AIC chiede ad uno stato membro di agire come paese di riferimento e di preparare il rapporto di valutazione del medicinale.

### ➤ **Fase di valutazione**

Nella prima fase della procedura, della durata di 120 giorni, lo stato membro di riferimento valuta la documentazione presentata a supporto della domanda di immissione in commercio, prepara un rapporto di valutazione, proponendo anche un RCP, un PIL e le etichette in inglese (common, uguali per tutti) e li trasmette agli altri stati membri interessati e al titolare AIC.

Nella seconda fase della procedura, della durata di 90 giorni, gli stati membri interessati riconoscono la validità del rapporto di valutazione, del riassunto delle caratteristiche del prodotto, del foglietto illustrativo e delle etichette proposti. L'approvazione di questi documenti permette il rilascio dell'AIC nello stato membro di riferimento e contemporaneamente negli stati membri interessati.

Può verificarsi il caso che durante i 90 giorni della procedura non si raggiunga il consenso nel riconoscimento della validità del rapporto di valutazione, dell'RCP, del

PIL o delle etichette proposti dallo stato membro di riferimento, da parte di uno o più stati membri interessati, a causa dell'individuazione di un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente. In questo caso i punti controversi vengono deferiti al CMDh, nell'ambito del quale gli Stati Membri interessati hanno 60 giorni di tempo per raggiungere un accordo. In caso di mancato accordo la questione viene sottoposta all'EMA per la valutazione del CHMP. Il parere dell'EMA è applicato mediante decisione della Commissione Europea.

#### ➤ **Fase nazionale**

Entro **7 Giorni** dalla chiusura della procedura, il titolare AIC invia le traduzioni nazionali finali di RCP, PL ed etichettatura ai CMSs. Le autorità dei CMSs hanno 30 giorni per autorizzare le AIC nazionali. AIFA procede alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale Italiana.

#### ✓ **Tariffe**

Il titolare AIC deve pagare al RMS e ai CMSs una tariffa basata sul tipo di variazione. Ogni Stato ha una differente tariffa nazionale per ogni tipo di variazione; inoltre, per alcuni Stati il pagamento deve essere fatto prima dell'invio della pratica all'autorità e per altri Stati deve invece essere pagato successivamente all'invio della pratica stessa.

### **6.6. PROCEDURA DI USO RIPETUTO (RUP)**

Un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH), dopo il completamento di un primo MRP o di una procedura decentrata (DCP) per il riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di altri Stati membri (SM), può utilizzare la procedura "Repeat Use" del Mutuo Riconoscimento (MRP) per la stessa autorizzazione più di una volta.

Questa procedura consente di aggiungere altri Stati ad una procedura di Mutuo Riconoscimento iniziale che non li comprende, per lo stesso medicinale già autorizzato.

È preferibile che il Titolare AIC individui tutti gli Stati interessati (CMSs) dalla procedura di MRP/DCP prima della prima sottomissione all'autorità del RMS per il prodotto che si intende autorizzare e commercializzare.

Tuttavia, a volte è necessario aggiungere altri Stati (CMSs) ad una MRP/DCP, ad esempio per esigenze di mercato. Ogni procedura RUP sarà trattata come una nuova procedura di riconoscimento reciproco, compresa la possibilità per i nuovi Stati membri interessati di sollevare obiezioni basate su potenziali rischi gravi per la salute pubblica.

Questa procedura può essere utilizzata nelle seguenti situazioni:

- mediante applicazione ai nuovi Stati membri interessati (CMS) non coinvolti nel primo MRP o DCP
- o mediante riapplicazione al CMS ritirato dalla prima procedura. Questo può accadere quando uno Stato non intende più avere il farmaco autorizzato sul proprio territorio, ma poi cambia idea (es: nuove condizioni di commercializzazione, differenti obblighi legati all'AIC) e intende fare nuovamente parte della specifica procedura MRP.

Gli stampati del medicinale in questione devono essere armonizzati dallo Stato che intende aggiungersi alla procedura MRP/DCP, prima di iniziare la procedura di uso ripetuto e deve notificarli al RMS secondo l'articolo 61, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

La procedura RUP segue l'iter della principale di riferimento (MRP/DCP).

## **6.7. END OF PROCEDURE**

Nell'ambito delle procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentralizzate è previsto l'End of Procedure (EoP); esso consiste nell'invio al titolare AIC del parere favorevole all'autorizzazione da parte dell'autorità competente dello stato di riferimento (RMS). Il titolare AIC manda la comunicazione di EoP a tutti i CMSs coinvolti nella procedura. A seguito del ricevimento della comunicazione di EoP è necessario inviare un'apposta comunicazione ad AIFA, secondo la nota esplicativa pubblicata da AIFA inerente alla '*Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008*'.

## **6.8. PROCEDURA CENTRALIZZATA.**

La procedura centralizzata prevede che l'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) attraverso il suo Comitato per i Medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products o CHMP) effettui una valutazione scientifica della documentazione

presentata dal richiedente ed emani una opinione che viene trasmessa alla Commissione Europea. Quest'ultima emana una Decisione vincolante per tutti gli Stati membri.

Questo tipo di registrazione risulta **obbligatoria** per tutti i medicinali di seguito elencati:

- biotecnologici,
- orfani
- antitumorali
- farmaci delle malattie neuro-degenerative
- antidiabetici
- farmaci per il trattamento della sindrome da HIV.

È **facoltativa** per altre categorie di medicinali, in particolare quelli:

- contenenti un'indicazione completamente nuova e che costituiscono un'importante innovazione
- i nuovi medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano
- quelli che contengono una nuova sostanza attiva la cui utilizzazione in una specialità medicinale non era autorizzata da nessuno Stato membro al primo gennaio 1995.

La procedura ha tempistiche ben specificate che iniziano circa 6 mesi prima della presentazione del dossier per la richiesta di una nuova AIC.

#### ➤ **Fase pre-sottomissione**

Si presenta la richiesta di idoneità alla sottomissione della procedura centralizzata insieme ad una lettera di intenti per la sottomissione della richiesta della nuova AIC ed alla richiesta alle autorità di una riunione pre-submission.

#### ➤ **Dopo la sottomissione del dossier AIC**

La convalida avviene entro 14 giorni. Entro il giorno 80 il richiedente invia al CHMP il rapporto di valutazione iniziale, ed entro il giorno 100 il CHMP riceve i commenti dei membri del comitato.

Il giorno 120 il CHMP invia le domande al richiedente e blocca la procedura (clock stop) da 3 a 6 mesi. Dopo il clock stop riparte la tempistica di lavorazione della pratica.

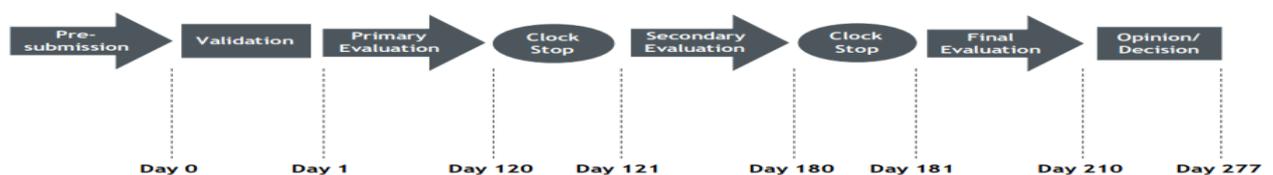
Entro il giorno 180 il CHMP invia le questioni ancora in sospeso al richiedente e blocca

nuovamente la procedura (da 3 a 6 mesi). Al termine del periodo di blocco, EMA può richiedere un incontro con il richiedente per un chiarimento finale.

Entro il giorno 210 il richiedente deve presentare in inglese una bozza di RCP, Foglio illustrativo ed etichette; ed entro il giorno 215 il richiedente deve presentare le traduzioni degli stampati in tutte le lingue.

Il giorno 277: viene emessa la decisione della Commissione europea.

L'EMA approva gli stampati in lingua inglese che sono validi per tutti gli Stati dell'Unione Europea. Gli stampati (RCP, Fogli illustrativi, etichette) devono essere tradotti nelle lingue dei singoli Stati e devono essere esattamente allineati ai testi comuni (common).



## 7. VARIAZIONI AIC

Per variazione si intende una qualsiasi modifica al dossier registrativo sulla base del quale l'Autorità competente ha rilasciato un'AIC.

Le variazioni si classificano in funzione del livello di rischio per la salute pubblica e dell'impatto sulla qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale (riferimento Regolamento 1234/2008/CE e s.m.i - valido sia per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento sia per le procedure nazionali - e Classification Guideline):

- variazione minore di tipo IA: variazioni "Do & Tell", vale a dire variazioni da notificare dopo la loro implementazione; la variazione IA è una modifica che ha un impatto minimo o nullo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati. Sono suddivise in:
  - IA: da notificare entro 12 mesi dalla loro implementazione
  - IAIN: da notificare immediatamente dopo la loro implementazione (15 giorni)
- variazione minore di tipo IB: modifica diversa da una variazione minore di tipo IA, da una variazione maggiore di tipo II e da un'estensione di AIC; può essere implementata dopo 30 giorni dalla presentazione all'autorità competente, se questa non esprime un parere negativo entro tale termine (silenzio/assenso).

Le variazioni di tipo IB possono essere IB by default/unforeseen: tutte quelle modifiche che non sono espressamente codificate dalla Classification Guideline. Tale variazione è comunque soggetta al vaglio dell'autorità che può decidere il passaggio a variazione tipo II. Per meglio identificare il tipo di variazione unforeseen, si può fare riferimento al documento CMDh intitolato '*CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) 1234/2008*'

- variazione maggiore di tipo II: modifica che non costituisce un'estensione dell'AIC iniziale e che può avere un impatto significativo sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati; tali variazioni devono essere valutate dall'autorità competente e possono essere attuate solo dopo la relativa autorizzazione.
- estensione: una modifica dei principi attivi (a titolo di esempio: diverso sale, diverso estere, isomero diverso o miscela di isomeri, ecc.) o una modifica del dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione.

Di seguito alcuni esempi di variazione applicabili ai gas medicinali:

- Variazione IA: A.4 variazione amministrativa legata al cambio della denominazione e/o dell'indirizzo del titolare dell'ASMF
- Variazione IAIN: A.1 variazione amministrativa legata al cambio del nome e/o indirizzo del titolare AIC
- Variazione IB: B.II:b.1 e) aggiunta di un sito produttivo nel quale vengono effettuate tutte le fasi del processo produttivo ad eccezione del rilascio del lotto, controllo e confezionamento primario; nel caso di aggiunta di un sito per la produzione di gas medicinali a questa variazione si aggiungeranno le variazioni relative a confezionamento primario (B.II.b.1 b)), rilascio del lotto ed analisi qualitative sul prodotto finito (B.II.b.2 c)2); questo rappresenta un esempio di grouping di variazioni
- Un esempio di variazione unforeseen riguarda l'aggiornamento stampati a seguito di PSUSA, per le quali la variazione è presentata come IB: C.I.3.z
- Variazione tipo II: Inserimento di un nuovo sito produttivo di API avente un ASMF e che non fa parte dello stesso gruppo farmaceutico di altro sito approvato – B.I.a.1 b)
- Line Extension: inserimento di nuova forma farmaceutica esempio pressione di riempimento bombole diversa da quella autorizzata

Il Regolamento prevede la possibilità che più variazioni possano essere raggruppate in un'unica notifica/domanda. Il raggruppamento va sempre giustificato dal Titolare AIC nella domanda di variazione e può essere effettuato solo se le modifiche proposte sono consequenziali e/o correlate.

In linea generale le modifiche alla parte di qualità, non clinica e clinica non possono essere raggruppate a meno che ciò non sia adeguatamente giustificato. Il Regolamento esplicita i casi in cui è possibile ricorrere al Grouping di variazioni.

- Grouping di un medicinale: un'unica domanda per più variazioni apportate ad una autorizzazione appartenente allo stesso titolare
- Grouping di più medicinali: un'unica domanda per più variazioni apportate ad una o più autorizzazioni appartenenti allo stesso titolare

**Worksharing** (procedura di condivisione del lavoro): è una procedura opzionale che consente di richiedere una stessa modifica da apportare a più medicinali dello stesso titolare, con un'unica domanda. La documentazione presentata deve essere identica in tutti gli Stati coinvolti. È possibile la presentazione di una o più variazioni per medicinali autorizzati sia con procedura di mutuo riconoscimento/ decentrata sia nazionale e avente lo stesso Titolare; questa tipologia si definisce Worksharing misto.

Si applica a:

- Variazioni tipo IB
- Variazioni tipo II
- Grouping non contenente estensioni

Mentre non è applicabile a domande di Line Extension.

La tempistica di gestione di un worksharing è quella di una variazione tipo II.

L'AIFA ha fornito istruzioni operative per i procedimenti autorizzativi relativi alle variazioni a livello nazionale.

Di seguito viene riportata la struttura della Linea guida sulle variazioni redatta da AIFA:

TOPIC / SCOPE OF CHANGES	VARIATION
<b>A. ADMINISTRATIVE CHANGES</b>	1-7
<b>B. QUALITY CHANGES</b>	
<b>I. Active Substance</b>	
a) Manufacture	1-5
b) Control of active substance	1-2
c) Container closure system	1-3
d) Stability	1
e) Design Space and post approval change management protocol	1-5
<b>II. Finished Product</b>	
a) Description and composition	1-6
b) Manufacture	1-5
c) Control of excipients	1-5
d) Control of finished product	1-3
e) Container closure system	1-7
f) Stability	1
g) Design Space and post approval change management protocol	1-5
h) Adventitious Agents Safety	1
<b>III. CEP/TSE/monographs</b>	1-2
<b>IV. Medical Devices</b>	1-3
<b>V. Changes to a marketing authorisation resulting from other regulatory procedures</b>	
a) PMF/VAMF	1-2
b) Referral	1
c) Other changes to the quality dossier requested by the competent authority	1

Ogni domanda, corredata dalla documentazione richiesta e dalla ricevuta di pagamento della relativa tariffa (Aggiornamento ISTAT delle tariffe vigenti), deve essere presentata secondo i modelli europei.

Documentazione da presentare:

- Cover Letter, che indichi chiaramente il prodotto oggetto della variazione con numero AIC, tipo di variazione, rationale della modifica, lista dei documenti presentati;
- Tracking Table della sequenza e-CTD
- Attestazione del pagamento della tariffa;

- Application Form (AF) datato e firmato dal legale rappresentante del richiedente o persona ad esso formalmente comparata, debitamente compilato; l'AF prevede l'inserimento della data di implementazione della notifica (non obbligatoria);
- QP declaration per le procedure nelle quali viene richiesta. Si tratta di una dichiarazione da parte della QP dell'avvenuta produzione secondo GMP della sostanza attiva; EMA ha reso disponibile un modello di dichiarazione basato sull'audit ispettivo effettuato dalla QP.
- Circolare del MdS 9/97- l'Azienda è tenuta a compilare e trasmettere questo modulo per l'identificazione del tipo di domanda e per riassumere i dati tecnici relativi alle Specialità Medicinali per le quali viene richiesta la modifica. La circolare 9/97 viene compilata tramite un software scaricabile dal sito AIFA
- Protocollo di sottomissione pratica caricata nel sistema Front- End di AIFA

#### Iter di approvazione

Per le variazioni IA: 30 giorni + 5 giorni, senza adozione da parte di AIFA di provvedimento di rifiuto anche solo parziale.

Per le variazioni IA<sub>IN</sub>: 30 giorni + 5 giorni, senza adozione da parte di AIFA di provvedimento di rifiuto anche solo parziale.

Per le variazioni IB: 30 giorni + 7 giorni, senza adozione da parte di AIFA di provvedimento di rifiuto anche solo parziale.

Grouping: assumono la tempistica della variazione maggiore.

Per le variazioni II: 60 giorni +14 giorni con valutazione di AIFA e passaggio in CTS.

Worksharing: tempistica tipo II.

#### Pubblicazione in Gazzetta Ufficiale

I titolari AIC dovranno pubblicare le variazioni di tipo I rientranti nell'ambito di applicazione della procedura di "silenzio assenso", nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, parte seconda, entro 45 giorni dalla data di scadenza dei termini previsti dal Regolamento (CE) n. 1234/2008 e s.m.i. Il file pdf della pubblicazione in GU e gli stampati (RCP, FI, e/o Etichette) modificati dovranno essere inviati ad AIFA, Ufficio Procedure Post Autorizzative, entro 30 giorni dalla data di pubblicazione della variazione nella Gazzetta Ufficiale, mediante caricamento sul Portale Variazioni.

Per le variazioni non rientranti nella procedura di silenzio assenso la pubblicazione in GU avviene da parte di AIFA con indicazione dei tempi di smaltimento scorte, se applicabile.

## 7.1. END OF PROCEDURE DELLE VARIAZIONI

Nell'ambito delle variazioni di dossier autorizzati con procedure di Mutuo Riconoscimento o Decentralizzate è previsto l'End of Procedure (EoP); esso consiste nell'invio al titolare AIC del parere favorevole alla variazione da parte dell'autorità competente dello stato di riferimento (RMS). Il titolare AIC manda la comunicazione di EoP a tutti i CMSs coinvolti nella procedura.

A seguito del ricevimento della comunicazione di EoP è necessario inviare un'apposta comunicazione ad AIFA, secondo la nota esplicativa pubblicata da AIFA inerente alla '*Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008*'.

Nella nota si distinguono le variazioni che modificano l'AIC dalle variazioni senza impatto nella determinazione AIC; inoltre, si fa distinzione tra la gestione delle variazioni di tipo II (grouping/worksharing) e di tipo I.

In base al tipo di variazione che può modificare o meno il dossier AIC, si profilano i seguenti possibili scenari.

- **VARIAZIONI CON MODIFICA ALLA DECISIONE AIC:** sono tutte le modifiche che impattano sulle informazioni incluse nella determina di AIC (modifiche a: denominazione medicinale, Titolare AIC, sostanza attiva, codice ATC, dosaggio e forma farmaceutica, stampati, siti produttivi, composizione qualitativa in eccipienti, nuove confezioni, periodo di validità, frequenza dello PSUR).
- **VARIAZIONI SENZA IMPATTO AIC:** sono tutte le altre modifiche che non impattano sulle informazioni incluse nella determina di AIC.

Le procedure operative da seguire si differenziano a seconda dell'articolo della *Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016*, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n.295 del 19/12/2016 relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008, che si applica (da 1 a 5).

Con Determina AIFA DG n. 880/2021 del 19.07.2021 è stata aggiornata la procedura del silenzio/assenso per le variazioni di tipo I. La procedura consente ai titolari AIC di implementare anche le modifiche concernenti la sicurezza e l'efficacia dei medicinali

autorizzati secondo procedura di MR e DC, la cui valutazione si è conclusa positivamente a livello europeo, e per le quali siano stati approvati i testi comuni di RCP e FI. Ciò garantisce che i medicinali in commercio abbiano i Fogli Illustrativi tempestivamente aggiornati.

Di seguito si dettaglia la procedura da seguire in base al tipo di variazione (I o II) ed in base all'impatto che la modifica ha sul dossier AIC.

- **VARIAZIONI TIPO II MR/DC CON MODIFICA DECISIONE AIC (Art.1)**

Il titolare AIC che riceve l'EoP deve inviare ad AIFA il modulo predisposto compilato all'indirizzo mail [art24\\_var\\_con\\_modifica\\_aic@aifa.gov.it](mailto:art24_var_con_modifica_aic@aifa.gov.it)

Questo deve poi essere inserita nel Frontend di AIFA entro 30 giorni dall'EoP.

Le informazioni minime da riportare sono:

- la tipologia della variazione,
- la natura della/e variazione/i come da final approval dell'RMS,
- la data del final approval dell'RMS,
- se la domanda comprende almeno una delle tipologie di variazioni che potrebbero avere impatto sulla determina di AIC: A.1, A.2, A.3, A.4, A.5, A.6, A.7, B.I.a.1, B.I.a.5, B.II.a.1, B.II.a.2, B.II.a.3, B.II.a.5, B.II.a.6, B.II.b.1, B.II.b.2, B.II.e.1, B.II.e.4, B.II.e.5, B.II.e.6, B.II.f.1, B.III.1, B.IV.1, B.V.b.1, C.I.1, C.I.2, C.I.3, C.I.4, C.I.6, C.I.7 C.I.10, C.I.12, C.I.13.
- se la variazione comporti effettivamente la modifica della determinazione di AIC,
- i relativi stampati, se modificati, in formato tracked,
- la data di attuazione della modifica.

La versione degli stampati da attuare deve corrispondere alla traduzione nazionale inviata dal Titolare entro 5 giorni dall'approvazione dell'RMS a meno che non ci siano stati commenti da parte di AIFA.

Entro 2 mesi dall'approvazione dell'RMS, AIFA procede all'adozione della determinazione e provvede alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

- **VARIAZIONI TIPO II MR/DC SENZA IMPATTO AIC (Art. 2)**

Il titolare AIC che riceve l'EoP deve inviare ad AIFA il modulo predisposto compilato all'indirizzo mail [art24\\_var\\_senza\\_impatto\\_aic@aifa.gov.it](mailto:art24_var_senza_impatto_aic@aifa.gov.it)

Questo deve poi essere inserita nel Frontend di AIFA entro 30 giorni dall'EoP.

Le informazioni minime da riportare sono:

- la tipologia della variazione,
- la natura della/e variazione/i come da final approval dell'RMS,
- la data del final approval dell'RMS,
- se la domanda comprende almeno una delle tipologie di variazioni che potrebbero avere impatto sulla determina di AIC: A.1, A.2, A.3, A.4, A.5, A.6, A.7, B.I.a.1, B.I.a.5, B.II.a.1, B.II.a.2, B.II.a.3, B.II.a.5, B.II.a.6, B.II.b.1, B.II.b.2, B.II.e.1, B.II.e.4, B.II.e.5, B.II.e.6, B.II.f.1, B.III.1, B.IV.1, B.V.b.1, C.I.1, C.I.2, C.I.3, C.I.4, C.I.6, C.I.7 C.I.10, C.I.12, C.I.13.
- se la variazione non comporti effettivamente la modifica della determinazione di AIC,
- la data di attuazione della modifica.

Entro 30 giorni dalla comunicazione dell'EoP, il titolare AIC procede con l'attuazione della variazione senza che avvenga una determinazione e relativa pubblicazione da parte di AIFA.

In questo caso i lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla scadenza del medicinale.

- **VARIAZIONI TIPO I MR/DC CON MODIFICA DECISIONE AIC NON rientranti nell'applicazione della Determina AIFA del 25/08/2011 e s.m.i. relativa alla procedura del silenzio/assenso (Art.3)**

Il titolare AIC che riceve l'EoP deve inviare ad AIFA il modulo predisposto compilato all'indirizzo mail [art24\\_var\\_con\\_modifica\\_aic@aifa.gov.it](mailto:art24_var_con_modifica_aic@aifa.gov.it)

Questo deve poi essere inserita nel Frontend di AIFA entro 30 giorni dall'EoP.

Le informazioni minime da riportare sono:

- la tipologia della variazione,
- la natura della/e variazione/i come da final approval dell'RMS,
- la data del final approval dell'RMS,
- se la domanda comprende almeno una delle tipologie di variazioni che potrebbero avere impatto sulla determina di AIC: A.1, A.2, A.3, A.4, A.5, A.6,

A.7, B.I.a.1, B.I.a.5, B.II.a.1, B.II.a.2, B.II.a.3, B.II.a.5, B.II.a.6, B.II.b.1, B.II.b.2, B.II.e.1, B.II.e.4, B.II.e.5, B.II.e.6, B.II.f.1, B.III.1, B.IV.1, B.V.b.1, C.I.1, C.I.2, C.I.3, C.I.4, C.I.6, C.I.7 C.I.10, C.I.12, C.I.13.

- se la variazione comporti effettivamente la modifica della determinazione di AIC,
- i relativi stampati, se modificati, in formato tracked,
- la data di attuazione della modifica.

Entro 6 mesi AIFA procede con l'adozione del provvedimento che modifica l'AIC.

Il titolare AIC entro 6 mesi deve procedere alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale, parte II, in conformità all'atto di modifica dell'AIC rilasciato da AIFA.

- **VARIAZIONI TIPO I MR/DC CON MODIFICA DECISIONE AIC NON rientranti nell'applicazione della Determina AIFA del 25/08/2011 e s.m.i. relativa alla procedura del silenzio/assenso (Art.4)**

Il titolare AIC che riceve l'EoP deve inviare ad AIFA il modulo predisposto compilato all'indirizzo mail [art24\\_var\\_con\\_modifica\\_aic@aifa.gov.it](mailto:art24_var_con_modifica_aic@aifa.gov.it)

Questo deve poi essere inserita nel Frontend di AIFA entro 30 giorni dall'EoP.

Le informazioni minime da riportare sono:

- la tipologia della variazione,
- la natura della/e variazione/i come da final approval dell'RMS,
- la data del final approval dell'RMS,
- se la domanda comprende almeno una delle tipologie di variazioni che potrebbero avere impatto sulla determina di AIC: A.1, A.2, A.3, A.4, A.5, A.6, A.7, B.I.a.1, B.I.a.5, B.II.a.1, B.II.a.2, B.II.a.3, B.II.a.5, B.II.a.6, B.II.b.1, B.II.b.2, B.II.e.1, B.II.e.4, B.II.e.5, B.II.e.6, B.II.f.1, B.III.1, B.IV.1, B.V.b.1, C.I.1, C.I.2, C.I.3, C.I.4, C.I.6, C.I.7 C.I.10, C.I.12, C.I.13.
- se la variazione comporti effettivamente la modifica della determinazione di AIC,
- i relativi stampati, se modificati, in formato tracked,
- la data di attuazione della modifica.

Il titolare AIC deve pubblicare in Gazzetta ufficiale, parte II, entro 45 giorni dalla data di scadenza dei termini previsti dal *Regolamento (CE) n.1234/2008* (art. 8 e 9) e secondo le modalità indicate nella *Determinazione del Direttore Generale n° 821 del 24/05/2018 "Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento delle*

*scorte dei medicinali i sensi dell'articolo 1, comma 164, della legge 4 agosto 2017, n.124".*

- **VARIAZIONI TIPO I MR/DC SENZA IMPATTO AIC rientranti nell'applicazione della Determina AIFA del 25/08/2011 e s.m.i. relativa alla procedura del silenzio/assenso (Art.5)**

Il titolare AIC che riceve l'EoP deve inviare ad AIFA il modulo predisposto compilato all'indirizzo mail [art24\\_var\\_senza\\_modifica\\_aic@aifa.gov.it](mailto:art24_var_senza_modifica_aic@aifa.gov.it)

Questo deve poi essere inserita nel Frontend di AIFA entro 30 giorni dall'EoP.

Le informazioni minime da riportare sono:

- la tipologia della variazione,
- la natura della/e variazione/i come da final approval dell'RMS,
- la data del final approval dell'RMS,
- se la domanda comprende almeno una delle tipologie di variazioni che potrebbero avere impatto sulla determina di AIC: A.1, A.2, A.3, A.4, A.5, A.6, A.7, B.I.a.1, B.I.a.5, B.II.a.1, B.II.a.2, B.II.a.3, B.II.a.5, B.II.a.6, B.II.b.1, B.II.b.2, B.II.e.1, B.II.e.4, B.II.e.5, B.II.e.6, B.II.f.1, B.III.1, B.IV.1, B.V.b.1, C.I.1, C.I.2, C.I.3, C.I.4, C.I.6, C.I.7 C.I.10, C.I.12, C.I.13.
- se la variazione non comporti effettivamente la modifica della determinazione di AIC,
- la data di attuazione della modifica.

In questo caso non è necessaria la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale ai sensi dell'art.5, comma 2 della Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008.

### **Variazioni inerenti alla sicurezza del farmaco (Safety variation)**

Sono tutte le variazioni che impattano sul profilo rischio/beneficio del farmaco.

Esse riguardano tutte le modifiche inerenti al sistema di farmacovigilanza e le informazioni presenti negli stampati del farmaco che risultano critiche per l'uso in sicurezza del farmaco stesso. In particolare, sono da considerarsi 'safety variations' tutte le modifiche che si intende apportare al Riassunto delle caratteristiche del prodotto nelle sezioni:

- ✓ 4.2 Posologia e modo di somministrazione

- ✓ 4.3 Controindicazioni
- ✓ 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
- ✓ 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
- ✓ 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
- ✓ 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
- ✓ 4.8 Effetti indesiderati
- ✓ 4.9 Sovradosaggio

Nella Linea guida della Commissione Europea, queste variazioni sono nella sezione:

*C.I: 'Modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza per medicinali ad uso umano'.*

Le 'safety variations' devono essere presentate a seguito della richiesta da parte delle autorità, o se si hanno a disposizione nuovi dati clinici, preclinici o di farmacovigilanza.

In particolare, queste variazioni vanno presentate a seguito di:

- procedimento di rinvio dell'Unione; la variazione rende effettiva la formulazione richiesta dall'autorità e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
- conclusioni di un procedimento concernente un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) o uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione (PASS), o le conclusioni della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli articoli 45 o 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006; la variazione rende effettiva la formulazione richiesta dall'autorità e non necessita della presentazione di informazioni aggiuntive e/o di un'ulteriore valutazione.
- Disponibilità di nuovi dati sulla qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza
- Modifica o modifiche della o delle indicazioni terapeutiche
- Introduzione di una sintesi del sistema di farmacovigilanza, modifiche concernenti la persona qualificata in materia di farmacovigilanza (compresi i suoi estremi) e/o il cambiamento di ubicazione del fascicolo permanente (PMS) del sistema di farmacovigilanza
- Una o più modifiche apportate a un sistema di farmacovigilanza esistente
- Modifica della frequenza e/o della data di presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), laddove la modifica non sia effettuata direttamente dalle autorità (EURD list).

- Introduzione di obblighi e condizioni relativi ad una AIC
- Inclusione o soppressione del simbolo nero e delle note esplicative per i medicinali che figurano nell'elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale

Le tempistiche autorizzative seguono quelle del rispettivo tipo di variazione (IA, IB, II).

Tuttavia, se comportano le modifiche degli stampati (RCP e foglio illustrativo) non rientrano nelle casistiche del 'silenzio/assenso' e quindi bisogna aspettare l'autorizzazione di AIFA per modificare e implementare gli stessi.

AIFA può stabilire che l'implementazione degli stampati debba essere effettuata in 30 giorni, laddove le informazioni di sicurezza siano rilevanti, oppure 6 mesi laddove le informazioni modificate non impattino direttamente sull'uso sicuro da parte del paziente.

## **8. NOTIFICHE ARTT. 78 E 79 D. LGS. 219/06 (ART 61 DIRETTIVA 2001/93)**

*L'art. 78 del D. Lgs. 219/06 afferma che 'qualunque modifica all'etichettatura o al foglio illustrativo che non presuppone una variazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, si intende approvata se l'AIFA non si pronuncia in senso contrario al progetto di modifica entro 90 giorni dalla data di presentazione della domanda. La mancata pronuncia dell'AIFA non esclude, comunque, la responsabilità anche penale del produttore e del titolare dell'AIC'.*

*L'art. 79 afferma che 'il Foglio Illustrativo e l'imballaggio esterno possono contenere segni o pittogrammi finalizzati a rendere più esplicite e comprensibili alcune informazioni utili al paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale'.*

L'uso di immagini, pittogrammi e altri simboli deve servire a chiarire o evidenziare certi aspetti del testo e non a sostituire il testo. L'AIFA può richiedere una giustificazione per supportare che i segni utilizzati siano di diffusa comprensione, non siano fuorvianti o confondenti.

Anche l'introduzione del QR Code sulle confezioni sottostà alla procedura di notifica, in particolare:

- ✓ art.78 del D.L.219/2006: per le statutory information
- ✓ art.79 del D.L.219/2006: per le additional information

## **9. STRUTTURA eCTD**

L'eCTD (electronic Common Technical Document) è la versione elettronica del Common Technical Document (CTD). La struttura, le cartelle e i nomi dei file corrispondono, infatti, a quelli del CTD.

È comunemente chiamato "Dossier" e contiene tutte le informazioni relative alla qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale. È uno strumento che è funzionale all'attività di registrazione del farmaco, oltre che alla gestione di tutte le richieste che riguardano il ciclo di vita del prodotto (Lifecycle), come variazioni, rinnovi, PSUR, Response Document, ASMF.

L'eCTD nasce per consentire la presentazione elettronica del documento cartaceo da parte dell'azienda farmaceutica all'autorità competente, facilitando in tal modo lo scambio di informazioni e garantendo la sicurezza dei dati trasmessi.

L'eCTD si compone di 5 moduli conformi alla specifica tecnica dell'ICH ed è formato da una struttura di base .xml (Extensible Markup Language). I files sono separati per capitolo e presentati all'autorità competente nel loro insieme definito "sequenza". Una sequenza può essere costituita da tutti i files che compongono il documento cartaceo (dal modulo 1 al modulo 5) o semplicemente da parti di esso, a seconda del tipo di richiesta che viene fatta all'autorità (es. registrazione o variazione). Le sequenze sono numerate in modo progressivo partendo dalla sequenza 0000, che contiene il dossier completo definito baseline. Un eCTD può contenere più di una sequenza ed è in grado di coprire più siti di produzione, diverse forme farmaceutiche o dosaggi dello stesso prodotto.

L'eCTD è diventato obbligatorio nell'Unione Europea a partire dal 2018, a far data della quale non è stato più consentito l'uso del NeeS (Non-eCTD electronic Submission). Per quanto riguarda l'Italia le scadenze hanno previsto l'obbligatorietà dal 1° luglio 2018 per le nuove domande di registrazione con procedura nazionale e dal 1° gennaio 2019 per tutte le attività regolatorie (variazioni/rinnovi/PSUR/ ASMF). Al fine di agevolare il passaggio al formato eCTD, per le variazioni/rinnovi di AIC nazionali è stata accolta la possibilità di inviare formati diversi, a condizione che la domanda fosse accompagnata da un commitment a ripresentare la documentazione in formato eCTD, come integrazione della variazione/rinnovo, entro il 30 giugno 2019.

Le linee guida non richiedono obbligatoriamente l'invio di una Base Line (sequenza iniziale) del Modulo 3 del dossier, sebbene la sua creazione sia altamente consigliata per

mantenere coerenza e integrità della documentazione approvata e depositata soprattutto per quanto riguarda le nuove sottomissioni come Variazioni, PSUR, Rinnovi.

La sequenza viene preparata, o meglio allestita, mediante l'uso di software a pagamento approvati nell'Unione Europea. Il programma contiene una serie di cartelle e sottocartelle già organizzate secondo la struttura del documento, dentro le quali si vanno a caricare le varie sezioni del dossier. La posizione e la nomenclatura di ogni documento è definita dalle linee guida di ICH ed EMA.



La sequenza deve essere convalidata mediante un sistema definito validatore, per poi essere esportata nei dischi di rete dell'utente. Una volta allestita, convalidata ed estratta la sequenza viene presentata alle autorità regolatorie.

## 10.AIFA. MODALITA' TELEMATICA INVIO PRATICHE

Per le domande di nuova AIC/Estensione di Linea (Extension line) secondo procedura nazionale, di mutuo riconoscimento e decentrata, i titolari AIC non sono più tenuti dal 1° aprile 2022, a depositare la documentazione cartacea.

Le ditte devono presentare una "Dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà per conformità all'originale", che attesta che quanto inviato digitalmente è copia conforme

della documentazione originale che deve essere conservata in modo da garantirne integrità, sicurezza, immodificabilità e esatta corrispondenza, in modo da garantire l'immediata disponibilità se L'AIFA la dovesse richiedere (sezione 1.A - informazioni aggiuntive- dell'eCTD).

Le domande di nuova AIC/Estensione di Linea devono essere presentate mediante "Common European Submission Portal" (CESP), in formato eCTD.

Contemporaneamente, il titolare AIC deve inviare dal proprio domicilio digitale o da quello del procuratore accreditato, conferma del caricamento della domanda tramite il portale CESP e copia della Cover Letter, all'indirizzo PEC: [protocollo@pec.aifa.gov.it](mailto:protocollo@pec.aifa.gov.it)

Nell'oggetto della PEC deve essere sempre inserito l'acronimo "AIC/", senza inserire punteggiatura e/o caratteri tra le parole, indicando:

- società istante,
- denominazione provvisoria del prodotto medicinale,
- numero procedura europea (ove applicabile)
- CESP submission ID.

Inoltre, con riferimento alle domande di procedura nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata con IT RMS, deve essere allegata la Dichiarazione sostitutiva (vale quanto sopra descritto).

La Dichiarazione deve essere sottoscritta con firma digitale (secondo il disposto dell'Art. 25(2) del Regolamento EU n. 910/2014 (eIDAS Regulation)) o sottoscritta e presentata insieme alla copia del documento d'identità e deve essere inserita nella cartella denominata "additional data" all'interno del dossier in formato eCTD.

### **10.1. Tariffe POL**

Si differenziano in base al tipo di pratica che si intende presentare.

Per il pagamento di qualunque tariffa inerente alla gestione del dossier AIC di un farmaco (prima autorizzazione, variazione, rinnovo, ecc.) è necessario accedere al portale Frontend di AIFA con le proprie credenziali e procedere alla creazione di una ricevuta di pagamento POL, che verrà allegata alla pratica.

### **10.2. ASSOLVIMENTO DEL PAGAMENTO DELLA MARCA DA BOLLO**

L'imposta dovuta per la gestione telematica delle pratiche è stabilita in 16,00 € ai sensi del DPR 642/1972 (art. 3, comma 1-bis, art. 4, comma 1-quater dell'allegato A-Tariffa, parte I).

Quando si presenta la variazione MRP o DCP, va attestato il pagamento di una sola marca da bollo; sarà poi AIFA a richiedere se necessario l'assolvimento di ulteriori marche da bollo, in base alla determinazione emessa.

Al momento dell'emissione della presente linea guida, le modalità di assolvimento dell'imposta sono due.

- **Acquisto della marca da bollo cartacea di euro 16,00**

La marca da bollo deve essere messa sulla cover letter, a margine, e annullata (sottoscrizione, o data, o timbro) in parte sul foglio in parte sulla marca da bollo, poi viene scansionata ed inserita nella sequenza eCTD. Con questa modalità è necessario spedire anche l'autocertificazione secondo il modello AIFA, firmata digitalmente o con firma autografa, nel qual caso va allegato anche un documento d'identità del firmatario.

Se la determinazione prevede più marche da bollo queste possono essere apposte sull'autocertificazione, annullate, scansionate ed inviate.

- **Acquisto della marca da bollo tramite modello F23 dell'Agenzia delle Entrate.**

In questo caso va compilato e pagato il Modello F23 dell'Agenzia delle Entrate, che va poi allegato alla variazione insieme alla quietanza di avvenuto pagamento (sezione 1.A dell'eCTD). L'F23 deve essere a firma del Legale rappresentante o di un suo delegato.

Il codice POL del pagamento va inserito nella sezione 10 del documento *'estremi dell'atto o del documento'*.

Se la determinazione prevede più marche da bollo, bisognerà compilare un modulo F23 per marca da bollo perché nella sezione 10 non sono consentiti più numeri identificativi diversi.

## **11. DOSSIER PREZZI**

Per ciò che riguarda i prezzi e la rimborsabilità dei medicinali, la procedura relativa alle negoziazioni tra l'AIFA e il Richiedente, ovvero l'Azienda farmaceutica, rappresenta uno snodo fondamentale della gestione del farmaco, incidendo direttamente su accesso e

disponibilità di trattamenti efficaci, sostenibilità della spesa pubblica, competitività del sistema industriale.

La negoziazione tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche per la rimborsabilità e il prezzo dei medicinali è disciplinata dal Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019 che ha abrogato la Delibera CIPE n. 3 del primo febbraio 2001.

Tale Decreto, pubblicato nella Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana n.184 del 24 luglio 2020 ed entrato in vigore l'8 agosto 2020, ha individuato i criteri e le modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco stabilisce, mediante negoziazione, i prezzi ex factory dei medicinali rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Nello specifico, il Decreto ha definito contenuti e modalità delle procedure ordinarie di negoziazione tra, da un lato, l'AIFA, e, dall'altro, l'impresa titolare dell'AIC di un medicinale ovvero più in generale il soggetto avente titolo a trattarne la rimborsabilità e il prezzo ("Richiedente").

Le disposizioni del Decreto si applicano ai medicinali autorizzati secondo le procedure centralizzata, di mutuo riconoscimento, decentrata e nazionale idonei a essere inseriti nella classe A dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Si applicano inoltre ai fini dell'inserimento dei medicinali nell'elenco della L. 648/1996 e dell'acquisto, per esigenze di salute pubblica, di specifiche categorie di medicinali di fascia C e C-NN da parte degli enti del Servizio Sanitario Nazionale.

La compilazione del Dossier avviene in accordo alla "Linea Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale" [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee\\_guida\\_dossier\\_domanda\\_rimborsabilita.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283800/Linee_guida_dossier_domanda_rimborsabilita.pdf)

A partire dal 31 maggio 2021 sul Portale dei Servizi AIFA è stato reso disponibile alle Aziende farmaceutiche il nuovo portale e-Dossier Prezzo e Rimborso, per la predisposizione dei dossier in formato digitale a supporto delle richieste di rimborsabilità e prezzo; pertanto, a partire da tale data non sono accettati dossier in formato cartaceo.

Fasi della negoziazione prezzo e rimborso:

- Il dossier di Prezzo e Rimborso viene depositato dall'azienda proponente, dopo l'ottenimento dell'AIC e valutato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA. La CTS valuta il valore scientifico del farmaco e determina il rapporto

costo/efficacia oltre a valutare ed esprimere un parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità.

- A seguito del parere favorevole della CTS vi è il passaggio al Comitato Prezzo e Rimborso (CPR), che ha l'obiettivo di stabilire il valore economico del farmaco sulla base delle evidenze scientifiche ed economiche disponibili, impostando una contrattazione con l'azienda proponente.
- L'esito favorevole di questa contrattazione permette di accedere al passaggio successivo: la ratifica della decisione da parte del Consiglio di Amministrazione (CdA) di AIFA (Determina AIFA).
- L'ultimo passaggio della fase nazionale vede la pubblicazione della Determina di prezzo e rimborso di AIFA nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Successivamente il farmaco viene introdotto nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN).

## **12.COMUNICAZIONE PRIMA IMMISSIONE IN COMMERCIO DELLE NUOVE CONFEZIONI DI FARMACO AUTORIZZATE.**

Prima di commercializzare una nuova confezione di farmaco, è necessario comunicare ad AIFA la data di prima commercializzazione della stessa.

Il servizio online "Prima commercializzazione" consente alle aziende farmaceutiche titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali ad uso umano di comunicare all'AIFA la data di effettiva commercializzazione dei medicinali nel territorio nazionale, ai sensi dell'articolo 34, comma quinto del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Per le sole confezioni di medicinali in Classe C e Cnn il servizio online consente di comunicare ad AIFA, oltre alla data di prima commercializzazione, anche il prezzo al pubblico e il prezzo ex factory nonché l'immagine della confezione.

La comunicazione online tramite il portale Frontend, delle date di prima commercializzazione sostituisce il precedente canale PEC.

## **13.PORTALI.**

### **Aifa Front- End**

AIFA, ai fini di ottimizzare i flussi informativi con le Aziende titolari AIC ha istituito un proprio portale denominato Front- End (<https://servizionline.aifa.gov.it/>).

L'accesso al portale avviene mediante registrazione; a seguito del primo accesso è possibile chiedere le abilitazioni per i vari servizi/ portali dell'Agenzia.

L'accesso avviene mediante varie modalità come l'uso di CNS, CIE, eIDAS, SPID ovvero con utenza e password.

L'abilitazione ad accedere al portale avviene mediante richiesta formale da parte del Legale Rappresentante dell'Azienda con compilazione di Modulo di Richiesta dedicato.

La persona individuata, denominato Amministratore Utenze Aziendali, preferibilmente nell'ambito interno alla singola azienda, avrà accesso a tutti gli applicativi per i quali la stessa ha fatto richiesta e potrà altresì abilitare l'accesso a ciascun applicativo da parte di altri utenti individuati dall'azienda direttamente dall'interno del sistema, in completa autonomia e senza l'intervento di AIFA.

All'interno del portale sono presenti varie sessioni:

- Accesso al Farmaco
- Consumi e Spesa Farmaceutica
- Informazione e Comunicazione
- Prezzi e Rimborsi
- Qualità e Ispezioni
- Ricerca e sperimentazione clinica
- Servizi Amministrativi
- Sicurezza dei Farmaci

Ciascuna delle quali presenta dei sotto-portali.

Ad ogni sessione è abbinato un Manuale Utente che consente all'utilizzatore di operare correttamente sul sistema.

## **SPOR**

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha implementato un sistema per l'identificazione dei medicinali attraverso un programma basato sull'armonizzazione e la condivisione di quattro serie di termini impiegati nei processi regolatori dei medicinali: sostanza, prodotto, organizzazione e dati referenziali, vale a dire SPOR= *Substance, Product, Organisation and Referentials*.

Il portale SPOR è gestito dall'OMS (Organisation Management Service) di EMA ed integra la banca dati EudraGMP.

SPOR si applica sia ai medicinali per uso umano sia ai medicinali veterinari ed è finalizzato ad assicurare un'alta qualità dei dati nella banca dati europea e delle interazioni tra tutte le banche dati esistenti nel settore all'interno dell'Unione Europea.

Un'autorità nazionale competente può emettere un documento su EudraGMDP solo se i dati anagrafici dell'organizzazione saranno disponibili in OMS, sia che il documento venga rilasciato su EudraGMDP per la prima volta a seguito di una nuova istanza (ad esempio un nuovo MIA, WDA, registrazione di principi attivi) sia in caso di aggiornamento di un documento preesistente (ad esempio nuovo MIA a seguito di una variazione delle informazioni esistenti, oppure nuovo certificato a seguito di ispezione). È, dunque, necessario che tutte le società attualmente presenti in EudraGMDP (che figurano nei documenti all'interno di EudraGMDP, compresi i produttori, gli importatori e i distributori di medicinali e sostanze attive per uso umano e veterinario) siano preventivamente registrate nell'OMS dell'EMA.

A partire dal 28 gennaio 2022, prima di richiedere un'autorizzazione di produzione o distribuzione all'ingrosso nuova/aggiornata alle autorità nazionali competenti, è necessario verificare che la propria organizzazione sia correttamente registrata in OMS. Il portale SPOR è un sito web pubblico, per cui chiunque può accedervi in sola lettura. Per eseguire attività di modifica, inserimento dati o gestione utenze, invece, gli utenti devono richiedere accesso a specifici ruoli utente SPOR tramite Identity Access di EMA (Account Ema).

## **IRIS**

IRIS è il portale per le domande di orphan designation aperto dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA). La piattaforma IRIS può essere utilizzata previo possesso di uno user account attivo presso EMA, comprensivo del ruolo di "Orphan Industry". La richiesta delle credenziali di accesso può essere effettuata tramite l'EMA Account Management portal. Il portale IRIS viene usato inoltre dai titolari AIC per registrare il proprio punto di contatto (i-SPOC) che informerà EMA sulla fornitura e la disponibilità dei farmaci critici identificati nel contesto di un'"emergenza sanitaria pubblica" o di un "evento importante", ad esempio affinché EMA riceva informazioni in merito alla disponibilità o alla carenza dei prodotti medicinali.

Una funzionalità che deve essere implementata nel portale IRIS è quella di utilizzare la sezione PLM (Product Lifecycle Management) per compilare l'eAF (electronic application form). Questa modalità di compilazione dell'Application form sostituisce tutte i precedenti moduli di compilazione dell'eAF.

EMA ha stabilito le tempistiche di implementazione dell'uso del nuovo eAF in particolare, l'uso è obbligatorio dal settembre 2024 per tutte le procedure.

## **CESP**

Il CESP= Common European Submission Portal (CESP) è il portale destinato alla trasmissione di qualunque tipo di documentazione riguardante le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate di un farmaco per le quali è obbligatorio l'uso; per le procedure nazionali l'uso del portale è facoltativo.

Il portale viene impiegato inoltre per qualsiasi attività regolatoria inerente l'ASMF (presentazione iniziale, successive modifiche/aggiornamenti).

L'accesso al portale avviene mediante registrazione da parte di almeno un amministratore designato per ciascuna azienda.

L'Agenzia italiana del farmaco ha pubblicato le modalità che le aziende farmaceutiche devono utilizzare a partire dal 1 giugno 2022 per depositare presso l'Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio gli Active Substance Master Files (ASMF) per i principi attivi contenuti nei medicinali per cui è stata richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio e i relativi aggiornamenti. Da tale data, per questo tipo di procedura deve essere utilizzati il formato dell'electronic Common Technical Document (eCTD) e il deposito dovrà avvenire tramite la piattaforma Common European Submission Portal (CESP). Le aziende devono anche inviare ad AIFA una notifica dell'avvenuto caricamento sul portale CESP, con e-mail alla casella di posta elettronica [asmf@aifa.gov.it](mailto:asmf@aifa.gov.it), e inserendo nel campo "Oggetto" le specifiche relative a titolare, principio attivo, tipologia della presentazione, CESP submission ID.

Verificata la regolarità della documentazione presentata (deposito/aggiornamento) o successivamente all'assolvimento delle richieste di chiarimenti/integrazioni, l'Ufficio AIC provvederà alla "Communication of valid submission of an ASMF/ASMF update" unitamente al codice identificativo assegnato (Case number).

## **14. AUTORIZZAZIONE SOSTANZA ATTIVA**

In base al tipo di principio attivo è possibile presentare i dati necessari ad ottenere l'autorizzazione per la produzione di principi attivi che si possono usare nell'industria farmaceutica, seguendo una delle due possibili opzioni indicate nella *GL CHMP/QWP/297/97/rev 1 corr.*

- *CEP (Certificate of Suitability European Pharmacopoeia)*: solo in caso di p.a. riportati in Ph.Eur.

- ASMF – Active Substance Master File: in riferimento sia a nuovi principi attivi, sia a principi attivi esistenti non inclusi o inclusi in Farmacopea Europea (o in una Farmacopea di uno stato membro)

#### **14.1.ASMF**

Il richiedente l’AIC, che vuole utilizzare la documentazione relativa ad un ASMF, o il richiedente di variazioni dell’AIC riguardanti l’introduzione o la modifica di un ASMF, ha la responsabilità, al momento della presentazione della domanda, di verificare che il produttore del principio attivo abbia già depositato presso l’AIFA l’ASMF e/o la documentazione relativa al suo aggiornamento. L’assenza dell’ASMF comporta la non validità della domanda di AIC/variazione dell’AIC.

Le società titolari della produzione di sostanza attiva sono tenute a depositare presso l’Ufficio Autorizzazione all’immissione in commercio gli ASMF e relativi aggiornamenti. Per il deposito bisogna:

- utilizzare l’eCTD per l’organizzazione di moduli, sezioni e documenti in cui è strutturato l’ASMF (vedere il portale EMA e-Submission, sezione ASMF)
- presentare il dossier ed i successivi aggiornamenti sulla piattaforma CESP (Common European Submission Portal)
- notificare l’avvenuto caricamento sul portale CESP alla casella di posta elettronica [asmf@aifa.gov.it](mailto:asmf@aifa.gov.it). Nel campo “Oggetto” della e-mail deve essere sempre inserito: titolare, principio attivo, tipologia della presentazione, CESP submission ID.

Quando AIFA ha verificato la regolarità della documentazione presentata (deposito/aggiornamento) o dopo che il titolare ha risposto alle richieste di chiarimenti/integrazioni, l’Ufficio AIC provvede alla “*Communication of valid submission of an ASMF/ASMF update*” unitamente al codice identificativo assegnato (Case number). Tale comunicazione avviene esclusivamente attraverso il sistema di protocollo informatico DocsPA.

Per il deposito di un ASMF e dei suoi ulteriori aggiornamenti è dovuto il pagamento della tariffa (POL) di cui al D.M. 6 dicembre 2016.

AIFA ritiene accettabile esclusivamente l’assolvimento della tariffa autocertificata sul sistema di pagamento online di AIFA (POL) e non è dovuto l’assolvimento dell’imposta di bollo. (AIFA Comunicazione del 11/01/2023)

## **Portale EMA e-submission, sezione eASMF (Master Files del principio attivo elettronico - eASMF) per procedure centralizzate/worksharing/MRP-DCP.**

I titolari di ASMF che forniscono sostanze a più di un prodotto autorizzato devono presentare il loro ASMF all'Agenzia una sola volta e non per ogni domanda.

L'uso dell'eCTD è obbligatorio per:

- le procedure centralizzate di invio di ASMF umane dal 1° luglio 2016
- le procedure DCP/MRP dal 1° gennaio 2018
- per le nuove AIC nazionali dal 1° luglio 2018
- per tutti gli altri tipi di presentazione dal 1° gennaio 2019.

L'eCTD deve essere convalidato.

Per le procedure centralizzate di farmaci ad uso umano è necessario richiedere un numero di pratica EMEA/ASMF/XXXXX inviando il modulo di richiesta EMEA/ASMF (uso obbligatorio dal 01/09/2013).

Per le procedure di worksharing è necessario utilizzare il modulo di richiesta UE/ASMF, diverso dal precedente.

Il titolare dell'ASMF può richiedere un numero EMEA/ASMF o un numero EU/ASMF presentando la documentazione Richiesta; tuttavia, le due pratiche non sono interscambiabili, questo significa che le pratiche o i loro aggiornamenti sono separate. È obbligatorio utilizzare i file .XML per inviare l'ASMF utilizzando il eSubmission Gateway ed il Web Client.

### **14.2.CEP**

Il produttore di sostanza attiva in alternativa alla redazione dell'ASMF può richiedere un CEP. A tale scopo deve presentare una domanda di autorizzazione, corredata da documentazione idonea e conforme e agli standard di qualità internazionali.

La domanda deve includere informazioni su:

- sviluppo del medicinale e sua caratterizzazione
- processo di fabbricazione
- requisiti per il controllo della qualità e della stabilità della sostanza attiva e del prodotto finito.

Se la sostanza attiva è già descritta nella farmacopea europea, in sostituzione della documentazione pertinente alle relative sezioni del dossier può essere presentato, ove disponibile, un certificato di conformità alla monografia di farmacopea (Certificate of Suitability – CEP), rilasciato dalla Direzione Europea della Qualità dei Medicinali (EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines).

Nel caso di sostanze attive ed eccipienti descritti in Ph. Eur. il Richiedente può utilizzare il CEP per sostituire alcune delle informazioni necessarie nel modulo 3.2.S. La presentazione del CEP è opzionale e non obbligatoria per le sostanze attive di Ph. Eur., tuttavia rappresenta l'opzione da preferire a dimostrazione che una sostanza attiva utilizzata nella produzione di un prodotto medicinale è conforme ai requisiti di Ph. Eur. Il CEP sostituisce i dati delle corrispondenti sezioni del modulo 3.2.S e pertanto non è necessario richiedere ulteriori informazioni eccetto quelle relative alle caratteristiche fisico-chimiche della sostanza attiva non coperte dal CEP (es. dimensione delle particelle o polimorfismo) o i dati di stabilità ove il “Periodo di ripetizione del test” non sia riportato sul CEP.

Il certificato CEP contiene informazioni inerenti a:

- ✓ nome della sostanza attiva
- ✓ titolare del CEP
- ✓ siti di produzione a cui il CEP si applica
- ✓ monografia di riferimento
- ✓ data di validità (5 anni)

inoltre, se necessario, può riportare:

- ✓ impurezze/solventi/catalizzatori aggiuntivi, loro limiti e metodi del periodo di ri-test
- ✓ condizioni di conservazione
- ✓ contenitori
- ✓ dichiarazione di omissione di test riportati in monografia quando non pertinenti (TLC quando sostituita, solventi specifici...)
- ✓ aggiunta di test

Esempio di aggiunta di Test si ha se la monografia non controlla impurezze aggiuntive che potrebbero essere presenti nella sostanza attiva. In questo caso i valutatori dell'EDQM controllano se il produttore ha fornito test adeguatamente validati. I test aggiuntivi vengono menzionati sul CEP, ed il metodo usato non previsto dalla Ph. Eur. viene aggiunto come allegato.

Nelle relative sezioni della parte 3.2.S del dossier AIC del prodotto finito ottenuto utilizzando sostanza attiva provvista di CEP, deve essere presente il riferimento ad esso e una copia del CEP viene fornita come allegato nel Modulo 3, sezione 3.2.R e nel Modulo 1 come annex 6.10 dell'application form.

Se ci sono informazioni non coperte dal CEP, queste devono essere fornite nelle relative sezioni della parte 3.2.S del dossier AIC del prodotto finito.

Il certificato CEP non è equivalente a un certificato GMP né lo sostituisce. Quando presenta una domanda CEP, il fabbricante deve impegnarsi a che la sostanza coperta dal CEP sia prodotta secondo i requisiti GMP. Il CEP può essere concesso anche prima o senza ispezione del sito di produzione. A seguito di ispezione GMP successiva al rilascio con esito negativo si ha il ritiro o la sospensione del certificato CEP.

Dopo l'introduzione del primo certificato CEP, le successive implementazioni di diverse versioni aggiornate del CEP nel periodo di 12 mesi, è richiesta una variazione di tipo IA (IA, B.III.1.a.2, grouping se possibile) per ogni versione del certificato CEP che è stato implementato.

Quando si inserisce un nuovo produttore di sostanza attiva provvisto di CEP nel dossier AIC di un farmaco, è necessario che il titolare AIC valuti tutti gli aspetti rilevanti della produzione del principio attivo che non sono coperti dal CEP (es. micronizzazione, diluizione, ecc); quindi, deve sottomettere alle autorità più variazioni (B.III.1 grouping) per inserire nel dossier AIC il CEP e tutte le informazioni rilevanti non coperte da esso.

## **15. IMPORTAZIONE SOSTANZA ATTIVA/PRODOTTO FINITO DA EXTRA-UE**

Per l'importazione e l'esportazione all'interno dei Paesi dell'UE, non è necessaria alcuna autorizzazione dell'autorità regolatoria.

Per poter importare sostanza attiva o prodotto finito da un Paese extra UE è necessario avere un'officina autorizzata all'importazione nella Comunità Europea. Per importare in Italia non è necessario avere autorizzato un sito italiano, è sufficiente che ci sia un sito europeo autorizzato. In tutti i casi è necessario pagare una fee all'autorità regolatoria.

### **15.1. Sostanza attiva**

Per ottenere l'autorizzazione all'importazione di sostanza attiva, un'officina all'interno della Comunità Europea deve chiedere un'estensione dell'autorizzazione API. La sostanza attiva importata potrà essere utilizzata esclusivamente dall'importatore.

La QP del sito europeo che rilascia il lotto, deve confermare la 'GMP compliance' del produttore di API extra UE, qualificandolo. Quindi deve condurre o delega qualcuno alla conduzione, di un audit nel sito che produce la sostanza attiva. La documentazione inerente all'audit va allegata alla pratica di richiesta di importazione della sostanza attiva da officina extra UE e va inserita anche nella 'QP declaration' inerente alla variazione di estensione dell'autorizzazione del sito Europeo.

L'officina extra UE per poter esportare deve avere l'autorizzazione alla produzione GMP della Nazione in cui è, deve inoltre avere:

- un'autorizzazione GMP rilasciata da un'Autorità Europea che ha ispezionato il sito oppure:
- una 'written confirmation', che è un documento rilasciato dall'autorità della Nazione extra UE esportatrice in cui è attestata la conformità GMP del sito e che attesta che il livello di conformità GMP è pari a quello richiesto in Europa.

L'officina extra UE può fornire la 'written confirmation' a chiunque la richieda per l'importazione in Europa.

L'autorità europea, a seguito della richiesta dell'estensione dell'autorizzazione del sito produttivo europeo può decidere se effettuare un'ispezione GMP presso l'officina che importa o in alternativa effettua il controllo alla prima ispezione programmata.

Dopo 60 giorni (senza clock stop) l'officina si ritiene autorizzata all'importazione, l'AIFA rilascia una 'presa d'atto' ma non è necessaria per procedere.

### **15.2. Prodotto finito**

Per importare il prodotto finito, è necessario che ci sia un'officina all'interno della Comunità Europea che possa effettuare il controllo qualità del prodotto finito ed il rilascio dello stesso all'interno della Comunità Europea. Le officine che effettuano il controllo qualità ed il rilascio del lotto in Europa non devono necessariamente coincidere.

Anche in questo caso è necessario che la QP del sito europeo che rilascia il lotto, confermi la 'GMP compliance' del produttore di prodotto finito extra UE, qualificandolo. Quindi deve condurre o delega qualcuno alla conduzione di un audit nel sito che produce il prodotto finito da importare.

## 16. RINNOVO

Decorso cinque anni dalla data di prima AIC, la stessa può essere rinnovata dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio. In caso di parere favorevole da parte dell'autorità regolatoria, la validità dell'AIC diventa illimitata, a meno di una diversa indicazione da parte dell'autorità competente.

Il titolare AIC presenta la domanda di rinnovo almeno 9 mesi prima della scadenza di validità dell'AIC, allegando la versione aggiornata del dossier del farmaco che riguarda i profili di qualità, sicurezza ed efficacia.

Dopo il rinnovo, l'autorizzazione ha validità illimitata, salvo diversa indicazione dell'autorità competente che può decidere di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale.

Alla domanda di rinnovo vanno allegati anche i seguenti documenti (dal 01/04/2022):

- marca da bollo (telematica o cartacea)
- versamento della tariffa per la procedura di rinnovo tramite Sistema POL;
- documentazione prevista dal documento del CMDh '*Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures*'.

I titolari AIC dal 1° aprile 2022 devono depositare una formale "Dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà per conformità all'originale" (modulo reso disponibile nel sito AIFA) la quale attesta che quanto inviato digitalmente è copia conforme della documentazione originale (sia essa in formato analogico che digitale). La documentazione originale va conservata in modo da garantirne integrità, sicurezza,

immodificabilità ed esatta corrispondenza; il titolare AIC deve assicurare immediata disponibilità se l'AIFA dovesse richiederla.

Per le domande di rinnovo la dichiarazione sostitutiva dovrà essere inviata dal domicilio digitale del titolare AIC o da quello del procuratore accreditato, all'indirizzo PEC: [protocollo@pec.aifa.gov.it](mailto:protocollo@pec.aifa.gov.it), nell'oggetto va specificato: PPA\_dichiarazione sostitutiva\_ codice pratica\_ denominazione del medicinale\_ numero procedura europea (se applicabile).

La dichiarazione sostitutiva deve essere sottoscritta con firma digitale apposta secondo quanto disposto dell'Art. 25(2) del Regolamento EU n. 910/2014 (eIDAS Regulation), si potrà anche presentare la dichiarazione sottoscritta insieme alla copia del documento d'identità.

Le domande di rinnovo devono essere presentate sul portale rinnovi di AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it>) in formato eCTD, senza il contestuale deposito cartaceo della documentazione originale.

Per le sole domande di procedura nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata con IT RMS, dove è prevista la presenza di documentazione originale, deve essere allegata la dichiarazione sostitutiva che deve essere inserita nella cartella "additional data" all'interno del dossier in formato eCTD.

Fino a che non sarà effettuata da parte di AIFA la piena integrazione dei sistemi AIFA con il portale CESP, tutta la documentazione dovrà essere trasmessa anche attraverso il portale rinnovi.

## **17. STAMPATI**

Come già specificato, le variazioni possono comportare anche la modifica degli stampati del farmaco. Nel dettaglio descriviamo le possibili informazioni presenti negli stampati.

### **17.1. Fogli illustrativi**

Per le variazioni, ad esempio, di aggiunta/cancellazione di siti produttivi, o di confezioni, la normativa prevede che gli stampati affetti, possano essere sostituiti nel parco circolante entro 6 mesi dalla loro approvazione (pubblicazione in GU), se non diversamente stabilito nella determina di approvazione di AIFA.

In questo caso la funzione QA o RA provvede a comunicare alle QP dei siti produttivi che è in vigore una nuova revisione del foglio illustrativo, e le tempistiche di sostituzione sulle confezioni circolanti.

Durante i 6 mesi di transitorio possono essere mantenute sul mercato confezioni corredate sia della revisione precedente del foglietto illustrativo che dell'ultima approvata. Al termine dei 6 mesi tutte le confezioni di nuova produzione immesse sul mercato devono avere esclusivamente la nuova revisione approvata.

Le confezioni già immesse sul mercato non devono essere adeguate.

Per le variazioni che riguardano invece informazioni di sicurezza (safety variations), il termine entro cui gli stampati devono essere aggiornati sulle confezioni si riduce ad un mese, se non diversamente stabilito nella determina di approvazione di AIFA.

Questo tipo di variazioni implicano modifiche nelle indicazioni terapeutiche, negli effetti collaterali, nelle precauzioni d'uso; questi cambiamenti sono ritenuti estremamente importanti in quanto possono modificare il profilo rischio/beneficio del farmaco.

La funzione QA o RA provvede ad ordinare con urgenza la nuova revisione del foglio illustrativo e fornirla nel più breve tempo possibile ai siti produttivi che devono provvedere alla sostituzione di massa dei fogli illustrativi presenti nel parco circolante, rispettando le tempistiche stabilite.

Dato che le modifiche derivate da questo tipo di variazioni sono importanti, è necessario provvedere a rifornire le farmacie del territorio nazionale con la nuova versione dei fogli illustrativi, in modo che queste siano in grado di fornire il farmaco che hanno nello stoccaggio con la revisione aggiornata del foglio illustrativo.

Per fare ciò normalmente ci si affida ad un provider esterno, specializzato in questa attività che provvederà alla distribuzione del foglio illustrativo aggiornato a tutte le farmacie del territorio nazionale. La consegna del foglio illustrativo e/o delle etichette da parte del farmacista al paziente può essere fatta consegnando una copia cartacea o tramite mezzi informatici. Nel secondo caso il titolare AIC deve fornire al provider esterno,

ad esempio Farmadati, il foglio illustrativo e/o le etichette aggiornate, in formato elettronico.

È necessario avere un contratto con il provider che specifichi le tariffe (normalmente differenti in base al numero di copie da distribuire, al numero di confezioni affette dal cambiamento, ecc.), le tempistiche di distribuzione, le responsabilità.

Al termine della scadenza del mese, tutto il parco circolante deve avere la nuova versione del foglio illustrativo approvato.

- **Fogli illustrativi in lingua tedesca**

Il D. Lgs. 219/2006 prevede all'art. 80 che il foglio illustrativo debba essere in lingua italiana e in lingua tedesca limitatamente ai medicinali commercializzati nella provincia autonoma di Bolzano.

Per attuare quanto stabilito nel suddetto articolo del D. Lgs. 219/06, il Ministero della Salute ha emesso il **Decreto 13 aprile 2007** *'Modalità per rendere disponibile all'acquirente, all'atto della vendita, la versione in lingua tedesca dei fogli illustrativi dei medicinali ad uso umano'* nel quale stabilisce che la società Unifarm S.p.A. (Unione Farmacisti Trentino) nella provincia di Bolzano può utilizzare una specifica banca-dati, istituita il 1/1/2003 e tuttora operante, all'interno della quale sono registrate le versioni in lingua tedesca dei farmaci commercializzati nella provincia. Con il **Decreto 29 luglio 2020**, il Ministero della Salute ha modificato il decreto del 2007, consentendo l'utilizzo di altri operatori ed altre banche-dati allo scopo di rendere disponibili i fogli illustrativi in lingua tedesca alle farmacie del territorio della provincia autonoma di Bolzano.

Operativamente è necessario fare:

- ✓ la traduzione giurata del foglio illustrativo in lingua tedesca
- ✓ impaginare in base al formato richiesto dalle banche dati
- ✓ caricarlo nella banca dati scelta (Unifarm o altro provider).

La traduzione giurata consiste nella legalizzazione del foglio illustrativo e della sua traduzione in tribunale.

Le caratteristiche dei formati sono disponibili nei portali.

- **Fogli illustrativi autorizzati da Safety variation.**

Per questo tipo di variazioni, normalmente AIFA richiede la sostituzione di tutti i fogli illustrativi presenti nel mercato entro 30 giorni dall'approvazione, in quanto sono modificate le informazioni di sicurezza del farmaco.

Per poter gestire la sostituzione degli stampati correttamente e nei tempi stabiliti dall'autorità, ci si può affidare a provider specializzati (es: farmadati), il quale si occupa di distribuire alle farmacie del territorio italiano il foglio illustrativo aggiornato. A seguito di contratto specifico, bisogna fornire al provider i fogli illustrativi aggiornati indicando le confezioni per cui si intende sostituirlo sul mercato, indicare il numero del primo lotto che ha il foglio illustrativo aggiornato, la tempistica di distribuzione in farmacia.

### **17.2. Etichette**

Nel caso di variazioni che prevedano nuove confezioni, è necessario stampare le nuove etichette prima dell'immissione in commercio delle nuove confezioni.

Nel caso invece di modifiche delle informazioni presenti sulle etichette già sul mercato, si deve provvedere alla loro sostituzione in sei mesi, se non diversamente stabilito nella determina di approvazione di AIFA.

- **Etichette in lingua tedesca**

Per le etichette in lingua tedesca da rendere disponibili nella provincia autonoma di Bolzano, si deve seguire lo stesso iter seguito per i fogli illustrativi.

### **17.3. IFU (Instruction of Use)**

Le Istruzioni d'Uso (IFU), sono inerenti all'uso di un dispositivo medico in una confezione di farmaco. Nel caso dei gas medicinali, i DM utilizzati sono le valvole con il riduttore di pressione integrato, che consente l'erogazione del gas a bassa pressione (1-2 bar) e permette al paziente di inserire direttamente gorgogliatore e mascherina alla bombola che monta questo tipo di valvola. Sono DM anche i criocontenitori mobili.

L'IFU può essere presente sul corpo bombola oppure nei documenti che spesso accompagnano il farmaco (es: manuale d'uso).

L'etichettatura e le istruzioni d'uso dei DM sono autorizzate dal Ministero della Salute. Tuttavia, la loro presenza sulla confezione del farmaco deve essere notificata ad AIFA con notifica secondo art. 78 del D. Lgs. 219/06, in quanto l'aggiunta delle IFU può comportare anche la modifica di etichette e/o foglio illustrativo.

### **17.4. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)**

In tutti i casi di modifica, variazioni 'normali' o 'di sicurezza', l'RCP deve essere aggiornato e distribuito immediatamente, normalmente dal giorno successivo alla pubblicazione in GU dell'approvazione della variazione.

In questo caso la funzione QA o RA provvede a fornire al Servizio Scientifico (Informatori Scientifici del Farmaco (ISF) e alla funzione di Farmacovigilanza la nuova revisione dell'RCP.

## **18. Leggibilità e QRD**

Il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, prevede al Titolo V "Etichettatura e Foglio Illustrativo" in particolare agli artt. 77, commi 4 e 5 e 81, commi 1 e 2, che il foglio illustrativo rifletta il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti, al fine di assicurare che le informazioni riportate siano facilmente leggibili, chiaramente comprensibili e indelebili, tali da consentire al paziente di usare correttamente il medicinale. A tale scopo, l'Ufficio Valutazione e Autorizzazione di Aifa ha stabilito i criteri idonei a verificare l'osservanza di tale disposizione anche per i medicinali autorizzati con procedura nazionale.

Quanto sopra ha comportato l'aggiornamento del modulo 1.3.4, mediante la presentazione del test di leggibilità condotto in conformità ai criteri adottati per la verifica del risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti, così come definiti nelle Linee Guida europee sul foglio illustrativo e test di leggibilità "*Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*", versione 29 gennaio 2009 e successive modificazioni e *Guidance concerning consultations with target patient groups for the package leaflet, versione maggio 2006 e successive modificazioni*.

Le modalità relative all'applicazione del Art. 77, comma 4 del D.L.vo 219/2006, ad esempio la tipologia di variazione che l'azienda ha dovuto presentare per avanzare ad Aifa i risultati delle indagini svolte su pazienti, per i medicinali autorizzati con procedura nazionale, sono state indicate nel Comunicato AIFA del 23/07/2013 (aggiornato 25/09/2013).

Il formato con cui i testi sono presentati all'Autorità competente sono definiti dal Working Group on the Quality Review of Documents (QRD-Group), il quale è costituito da rappresentanti delle autorità nazionali degli Stati membri dell'UE, un rappresentante della Commissione europea ed un rappresentante dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

Il template QRD rappresenta pertanto un modello standard per l'elaborazione delle informazioni sui medicinali che si applica ai Fogli Illustrativi e ne definisce aspetti linguistici, frasi standard, terminologia, layout.

Inoltre, il legislatore ha permesso, in particolari casi, la semplificazione di questo processo tramite due strumenti: il focus test e il bridging report; i criteri di esenzione dalla presentazione del test di leggibilità e l'accettabilità della presentazione di un "*Focus Test*" o un "*Bridging Report*" sono definiti nei documenti CMDh/100/2007/Rev 1 april 2009 e nelle "FAQ on Product Information".

Tali strumenti partono dalla possibilità di avere a disposizione un altro report di test di leggibilità completo, effettuato su un prodotto simile (chiamato "*Parent*") e da alcune valutazioni sulle principali differenze con il prodotto oggetto della valutazione (chiamato "*Daughter*").

Per il settore dei gas medicinali si è fatto uso del Bridging Report. Esso si utilizza quando 2 fogli illustrativi hanno un contenuto ed un layout "sufficientemente" simile consentendo in tal modo di fare riferimento al test di leggibilità già condotto per un altro foglio illustrativo. Tale opzione è applicabile sia alle domande di AIC sia alle domande di variazione. Il Titolare ha l'obbligo di fornire un report in cui si analizzano in maniera critica le somiglianze e le differenze tra i due fogli illustrativi con particolare riguardo alle informazioni di sicurezza, alla complessità del messaggio, al design, al layout e alla lingua utilizzata.

## **19. SMALTIMENTO SCORTE DI MEDICINALI**

Lo smaltimento delle scorte di farmaco avviene quando è stata modificata l'AIC di un farmaco e la modifica ha impatto sugli stampati del farmaco.

L'art. 37, comma 1-bis del decreto legislativo 219/2006, stabilisce che l'AIFA conceda:

- lo smaltimento delle scorte del medicinale oggetto di modifica oppure
- un termine per il ritiro dal commercio delle confezioni per le quali è intervenuta la modifica.

La Determina 14 aprile 2014, modificata dalla Determina AIFA n. 821 del 24 maggio 2018, attua quanto stabilito nel suddetto articolo del D. Lgs. 219/06.

La **determina 821/2018 di AIFA** specifica che lo smaltimento scorte si applica a tutte le tipologie autorizzative di farmaci: nazionale, mutuo riconoscimento, decentrata, centralizzata ed ai farmaci che vengono importati.

## 20. SUNSET CLAUSE

Il D. Lgs. 219/06, stabilisce all'art. 38 quanto segue:

- comma 4: *Qualsiasi AIC di un medicinale decade se non è seguita dall'effettiva commercializzazione sul territorio nazionale entro i tre anni successivi al rilascio*
- Comma 7: *L'autorizzazione decade, altresì, se un medicinale, autorizzato e immesso in commercio non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi sul territorio nazionale.*

Con un Comunicato a tutti i titolari di AIC del 2010, AIFA stabilisce che viene pubblicato un pre-avviso di decadenza per mancata commercializzazione di medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia (Sunset Clause).

AIFA ha redatto anche una Linea Guida "Sunset Clause" (3 marzo 2015) in cui è specificato che si applica ai farmaci riconosciuti con procedura nazionale, di mutuo riconoscimento o decentrata; non si applica ai farmaci riconosciuti con procedura centralizzata o di importazione.

La Sunset Clause non si applica se c'è la commercializzazione di almeno una confezione del farmaco.

Per determinare la data di decadenza, cioè la data dalla quale calcolare i tre anni di mancata commercializzazione per definire il giorno di decadenza, si considera il giorno in cui risulta l'immissione del medicinale nel canale distributivo nazionale. In particolare, si rilevano i dati di commercializzazione tramite il Sistema della Tracciabilità del farmaco del Ministero della salute (Decreto Ministeriale 15 luglio 2004).

I medicinali iscritti nel 'Warning di prossima decadenza' possono ancora essere commercializzati entro la data di presunta decadenza.

I titolari dei medicinali che sono elencati nel "Warning di prossima decadenza" possono richiedere l'esenzione dalla decadenza stessa. Le richieste di esenzione devono essere inviate ad AIFA almeno trenta giorni prima della data di decadenza. Nella domanda di esenzione dalla decadenza deve essere compresa la ricevuta del pagamento della tariffa (POL) dovuta.

### 20.1. Esenzione dalla decadenza

Le richieste di esenzione dalla decadenza possono essere presentate quando il medicinale ha uno dei seguenti requisiti:

- a. Medicinale momentaneamente carente nel mercato nazionale, per il quale non esiste un analogo alternativo e che quindi deve essere importato dall'estero per la

somministrazione ai pazienti, in questo caso l'esenzione dalla decadenza dura un anno.

- b. Medicinale necessario, fabbricato e stoccato in quanto parte di procedure/piani di emergenza, in questo caso l'esenzione dalla decadenza è di tre anni.
- c. Medicinale destinato esclusivamente all'esportazione ai fini della commercializzazione in Paesi terzi (extra UE); in questo caso l'esportazione deve essere in atto o comunque effettuata nei 180 giorni precedenti alla data di decadenza dell'AIC, in questo caso l'esenzione dalla decadenza dura tre anni.
- d. Medicinale per il quale, alla data della richiesta di esenzione, è in corso una procedura che riguarda variazioni critiche o estensioni necessarie per la produzione del medicinale, la cui conclusione è indispensabile ai fini della commercializzazione, l'esenzione dalla decadenza dura un anno e non è rinnovabile.
- e. Medicinale necessario per assicurare una scelta alternativa tra almeno due medicinali con lo stesso principio attivo: l'esenzione dalla decadenza dura un anno.
- f. Medicinale non commercializzato per ragioni di proprietà intellettuale. In questo caso, il titolare deve inviare la documentazione che indica la data di scadenza brevettuale, l'esenzione dalla decadenza dura tre anni a partire dalla data della scadenza brevettuale.
- g. Medicinale non commercializzato a causa dell'avvio di procedure fallimentari o altre procedure concorsuali.

L'AIFA valuta, caso per caso, la rispondenza ai requisiti e può richiedere documentazione integrativa durante la fase istruttoria prima di emettere il parere definitivo, che può consistere nella esenzione dalla decadenza o nel rigetto dell'istanza.

## **21. Sospensione, Revoca, Modifica d'ufficio dell'AIC, Rinuncia.**

### **• Revoca**

La revoca consiste nel ritiro definitivo dal commercio del farmaco su disposizione delle autorità. AIFA la dispone quando:

- a. il farmaco è nocivo nelle normali condizioni di impiego;
- b. il farmaco non ha l'effetto terapeutico per il quale è stato autorizzato;
- c. il rapporto rischio/beneficio nelle normali condizioni d'impiego non è favorevole;

- d. il farmaco non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

L'autorizzazione può essere revocata anche quando:

- le informazioni presenti nel fascicolo sono errate o non sono state modificate su specifica condizione (AIC condizionata);
- non sono stati eseguiti i controlli sul prodotto finito, o sui componenti e sui prodotti intermedi della produzione;
- nei casi in cui le sperimentazioni presentate a supporto della richiesta di AIC siano state condotte senza il rispetto dei principi e delle linee guida delle norme di buona pratica clinica fissati dalla normativa comunitaria.

La revoca è disposta da AIFA dopo aver contestato i fatti al titolare dell'AIC, che può presentare le proprie osservazioni, per iscritto o in sede di apposita audizione, entro quindici giorni dalla contestazione stessa.

- **Sospensione**

Se il farmaco è in una delle condizioni elencate sopra (da 'a' a 'd'), AIFA può decidere di acquisire ulteriori elementi sulle caratteristiche del medicinale, e quindi disporre la sospensione. La sospensione normalmente è disposta in caso di lievi irregolarità sanabili in un congruo periodo di tempo. La sospensione dell'AIC comporta, comunque, il divieto di vendita per tutto il tempo della sua durata.

- **Modifica d'ufficio dell'AIC**

Invece che la revoca o la sospensione dell'AIC, l'AIFA provvede, nelle condizioni elencate sopra (da 'a' a 'd'), a modificare l'AIC. Con il provvedimento di modifica dell'AIC l'AIFA stabilisce anche il termine entro il quale devono essere ritirate dal commercio le confezioni non modificate.

- **Rinuncia volontaria da parte del titolare AIC.**

Se il titolare AIC non vuole rinnovare l'AIC di un farmaco, deve presentare ad AIFA (Ufficio Procedure Post Autorizzative) (vedere comunicazione del 29 maggio 2019) una notifica entro 9 mesi dalla data di scadenza di validità dell'AIC o entro 9 mesi dalla scadenza prevista per il deposito della richiesta di rinnovo dell'AIC o della Common Renewal Date (CRD) definita dal RMS.

Nella notifica devono essere specificati i motivi della rinuncia, in particolare va indicato se la decisione si fonda su uno dei motivi elencati nell'art. 141 *'Sospensione, revoca e modifica d'ufficio di una AIC'* del D.Lgs. 219/2006 relativamente a medicinali autorizzati con procedura Nazionale o di Mutuo Riconoscimento/Decentrata.