



Organizzazione e struttura di AIFA

La procedura di autorizzazione nazionale

Alessia Proietti

Master di II livello in Tecnologie Farmaceutiche ed Attività Regolatorie (TFAR), Università di Pavia

22/04/2022

Public Declaration of transparency/interests*

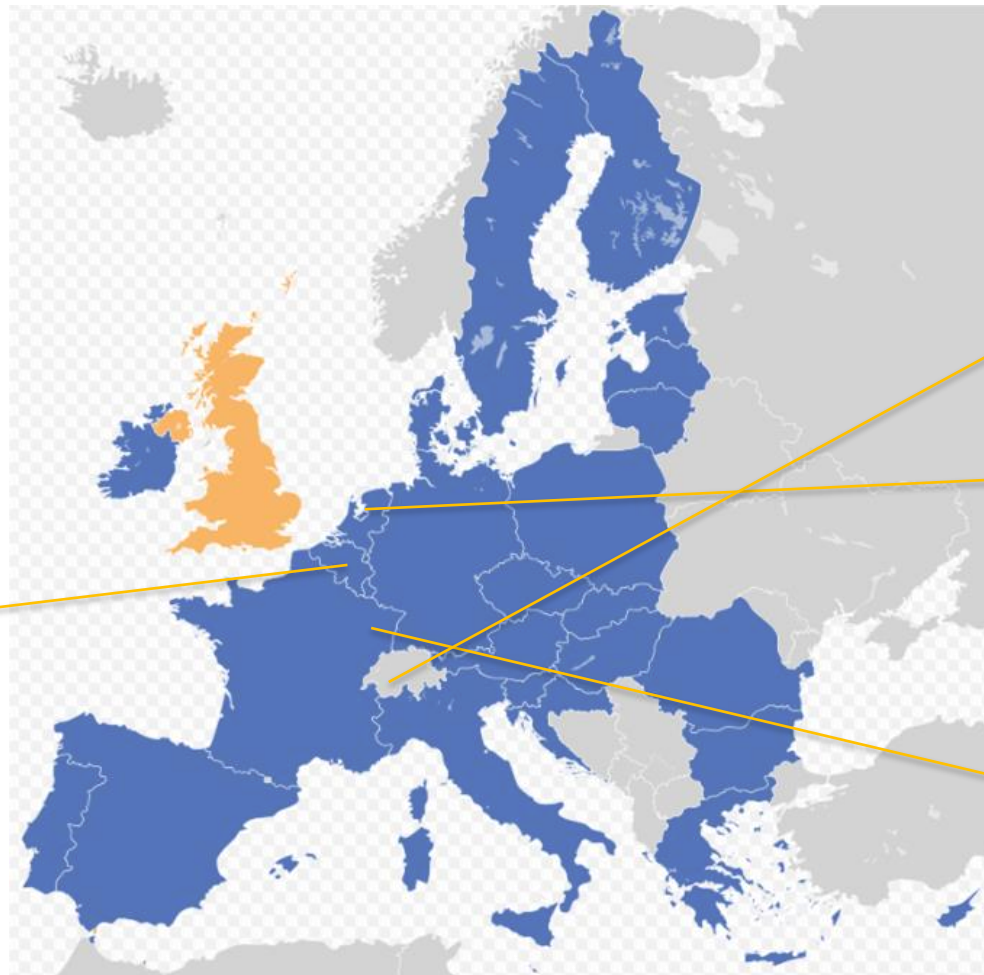
The view and opinions expressed are those of the individual presenter and should not be attributed to AIFA

Interests in pharmaceutical industry	NO	Current	From 0 to 3 previous years	Over 3 previous years
<i>DIRECT INTERESTS:</i>				
1.1 Employment with a company: pharmaceutical company in an executive role	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.2 Employment with a company: in a lead role in the development of a medicinal product	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.3 Employment with a company: other activities	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
2. Consultancy for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
3. Strategic advisory role for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
4. Financial interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
5. Ownership of a patent	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
<i>INDIRECT INTERESTS:</i>				
6. Principal investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
7. Investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
8. Grant or other funding	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
9. Family members interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional

*Alessia Proietti, in accordance with the Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626261/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts. CdA AIFA con Delibera n. 37 del

N.B. I am not receiving any compensation

AUTORITA' COMPETENTI UE



WHO

EMA

CMDh

Commissione
Europea

Agenzie
Nazionali
(27 MS + IS,
LI, NO)

EDQM

AREA ECONOMICA EUROPEA (EEA)





- L'HMA raggruppa tutte le autorità nazionali competenti per la regolamentazione dei farmaci ad uso umano e veterinario nello Spazio Economico Europeo.
- L'HMA coopera con l'EMA e con la Commissione Europea nell'ambito del sistema regolatorio farmaceutico europeo e rappresenta un modello unico di cooperazione e condivisione del lavoro di attività di regolamentazione sia su base legale sia su base volontaria.
- L'HMA è coordinata e supervisionata da un **Management Group** ed è supportata da diversi gruppi di lavoro che abbracciano aree specifiche di responsabilità, e da un **Segretariato Permanente**.



ATTIVITA'

- affronta questioni strategiche per il Network, ad es la condivisione di best practices
- lavora sullo sviluppo, il coordinamento e la coerenza del sistema regolatorio europeo dei medicinali
- coordina le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio decentrate (Decentralised Procedures - DCP) e di mutuo riconoscimento (Mutual Recognition Procedures - MRP).

AIFA



- L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia
- E' un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza ed economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e Finanze
- Collabora con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Art. 48 Legge 326/2003

Regolamento di organizzazione, funzionamento e
ordinamento del personale di AIFA
G.U. n. 140 del 17.06.2016

Piano di attività AIFA (Delibera CDA)

PRIORITÀ STRATEGICHE DI AIFA

Tutela della Salute attraverso la Regolamentazione e Vigilanza in materia di prodotti farmaceutici ed altri prodotti sanitari ad uso umano e di sicurezza delle cure

1. Contribuire alla tutela della salute attraverso i farmaci

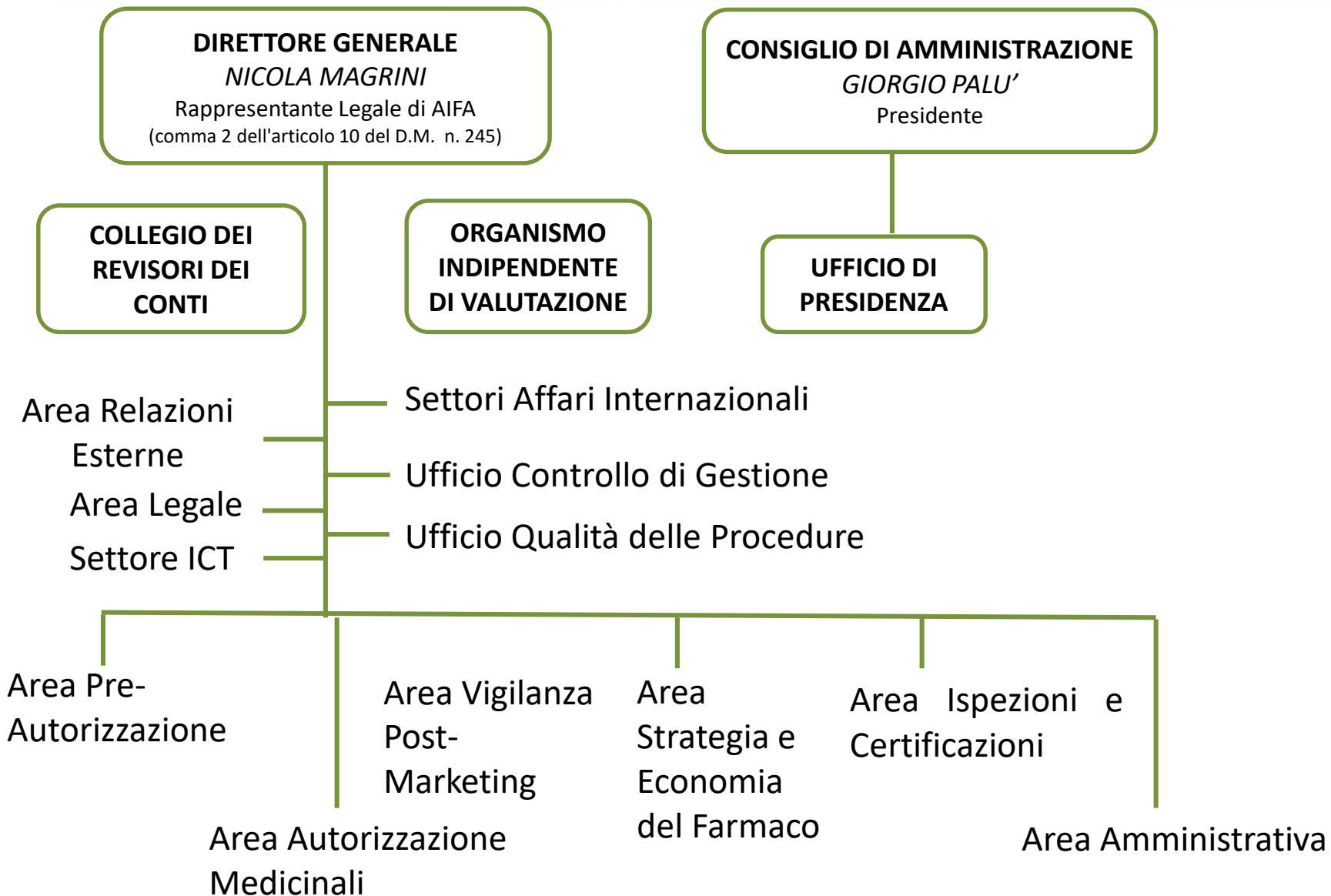
2. Studiare e promuovere strumenti per favorire l'equilibrio economico di sistema attraverso il rispetto dei tetti di spesa farmaceutica programmati

3. Garantire l'unitarietà sul territorio del sistema farmaceutico

4. Promuovere la ricerca indipendente sui farmaci e gli investimenti in R&S nel settore farmaceutico in Italia

5. Rafforzare l'autorevolezza dell'AIFA in ambito nazionale e internazionale

6. Sviluppare e implementare l'autonomia organizzativa-gestionale



LE AREE OPERATIVE DI AIFA

Area Amministrativa

- Area Pre-Autorizzazione:
- Ufficio Sperimentazione Clinica
 - Ufficio Ricerca Indipendente

Area Autorizzazione Medicinali:

- Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio
- Ufficio Procedure post autorizzative
- Ufficio Valutazioni medicinali biologici
- Ufficio Certificazioni e Importazioni Parallele

Area Vigilanza Post-Marketing

- Ufficio Farmacovigilanza
- Ufficio Gestione dei Segnali
- Ufficio Misure di Gestione del Rischio
- Ufficio Informazione scientifica

Area Strategia ed Economia del Farmaco

- Settore HTA ed economia del farmaco
- Settore Innovazione e Strategia del farmaco

Area Ispezioni e Certificazioni

- Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP medicinali
- Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP materie prime
- Ufficio Qualità dei prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico
- Ufficio Ispezioni GCP
- Ufficio Ispezioni GVP

AREA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AAM)

Funzioni:

- armonizzazione dei processi di valutazione e dei procedimenti amministrativi di competenza degli uffici dell'Area;
- partecipazione al processo di normazione nazionale, redazione di linee guida e supporto regolatorio per le attività di competenza dell'Area;
- partecipazione ai processi di recepimento della normativa comunitaria, in collaborazione con gli Uffici interessati e con il Ministero della Salute;
- raccordo con gli organismi istituzionali esterni per ciò che concerne le attività di competenza degli Uffici dell'Area;
- coordinamento per la partecipazione ai gruppi europei di competenza dell'Area;
- gestione delle attività di coordinamento e supporto dell'Area;
- coordinamento delle attività di competenza dell'Area per la CTS.

AREA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AAM)

L'Area si articola in quattro Uffici:

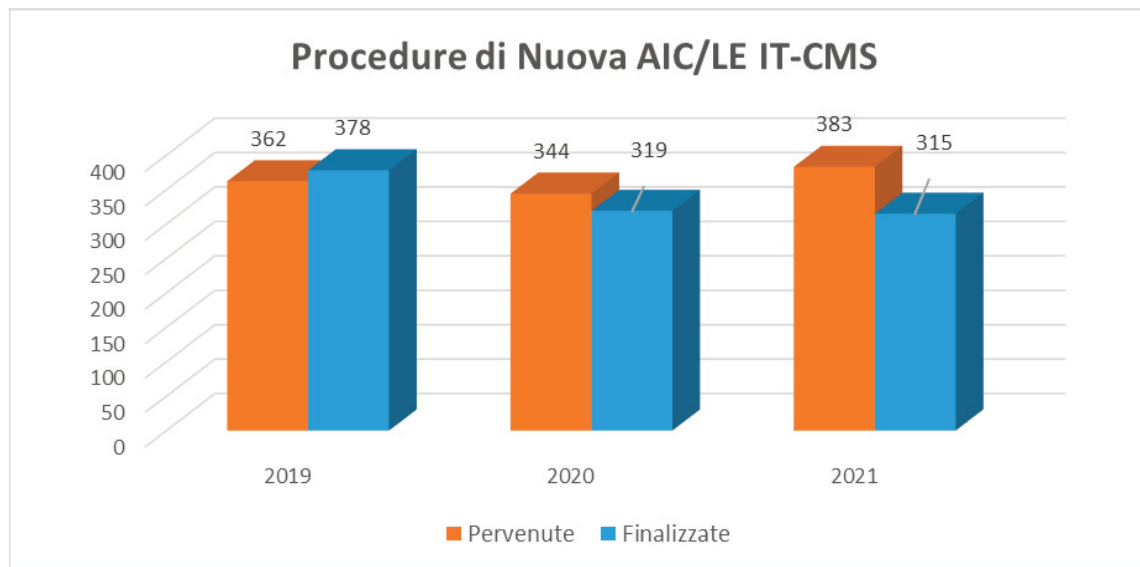
- Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)
- Ufficio Procedure post autorizzative (PPA)
- Ufficio Valutazioni medicinali biologici (VMB)
- Ufficio Certificazioni e Importazioni Parallele (CIP)

UFFICIO AIC

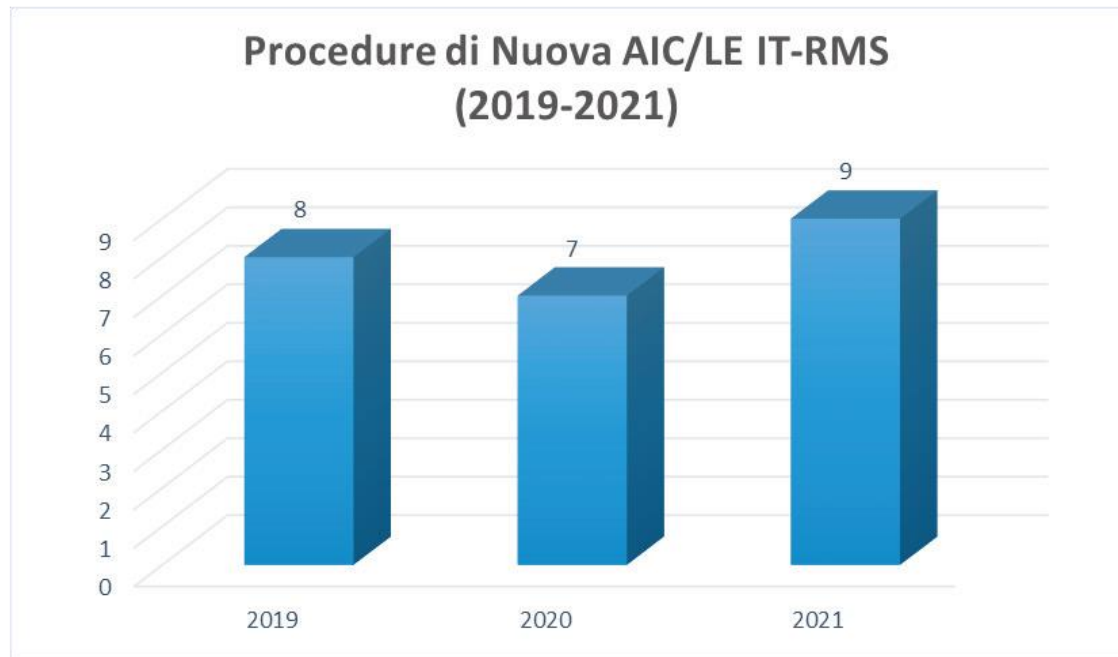
- gestione dei procedimenti relativi alle richieste di nuove AIC ed estensioni di linea per procedure nazionali, decentrate e mutuo riconoscimento anche laddove l'Italia agisce come Reference Member State (IT RMS);
- gestione delle richieste di trasferimento all'Italia di domande come IT RMS (switch) per procedure in cui l'Italia già risulti CMS;
- gestione delle attività di deposito degli Active Substance Master File;
- gestione delle procedure di Scientific Opinion sulle sostanze ancillari annesse a dispositivi medici di classe III;
- predisposizione delle istruttorie di competenza per il gruppo di supporto per la CTS;
- partecipazione a gruppi di lavoro internazionali di competenza.

UFFICIO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO-AIC

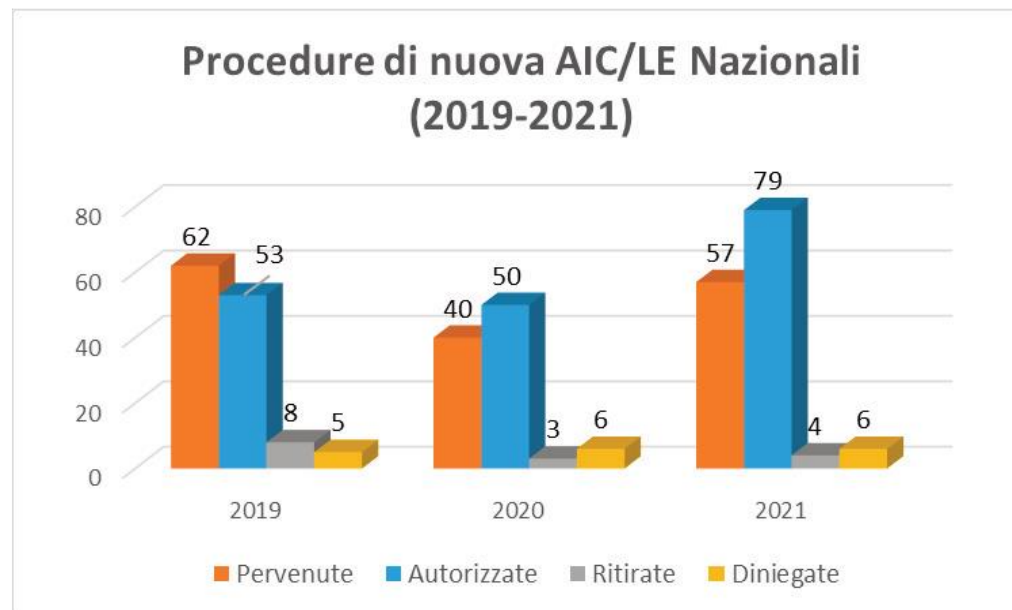
Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate



UFFICIO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO-AIC

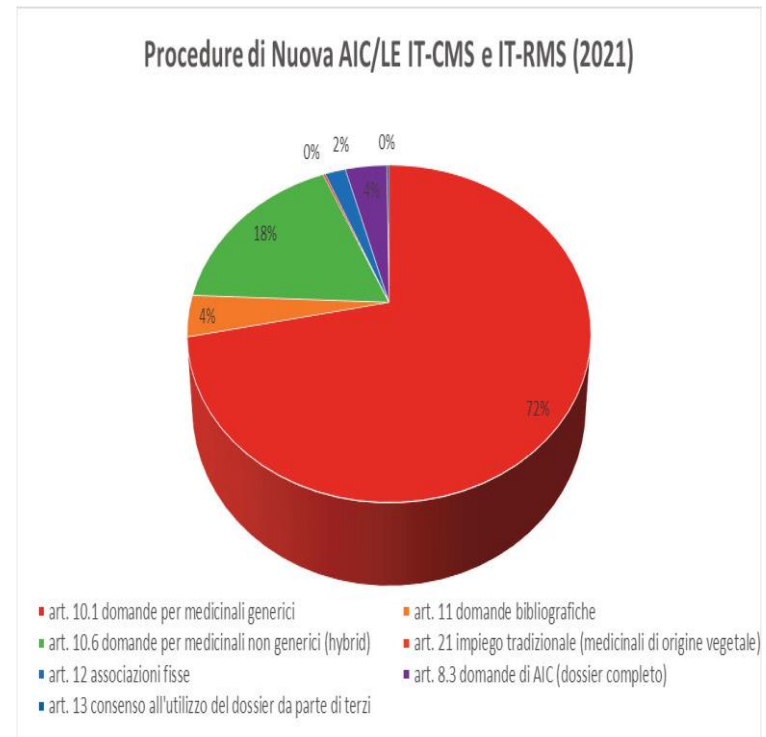
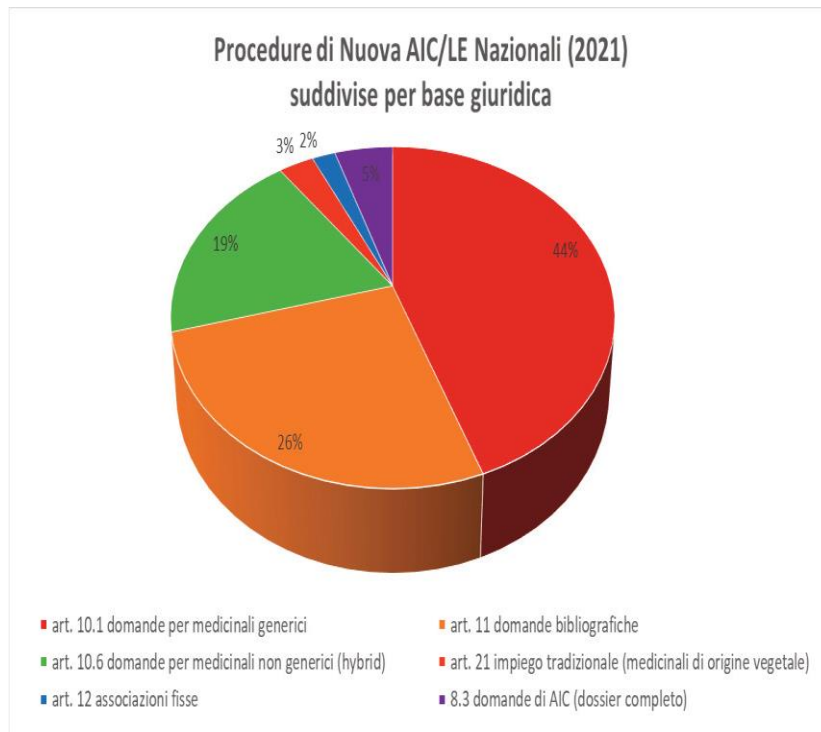


UFFICIO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO-AIC

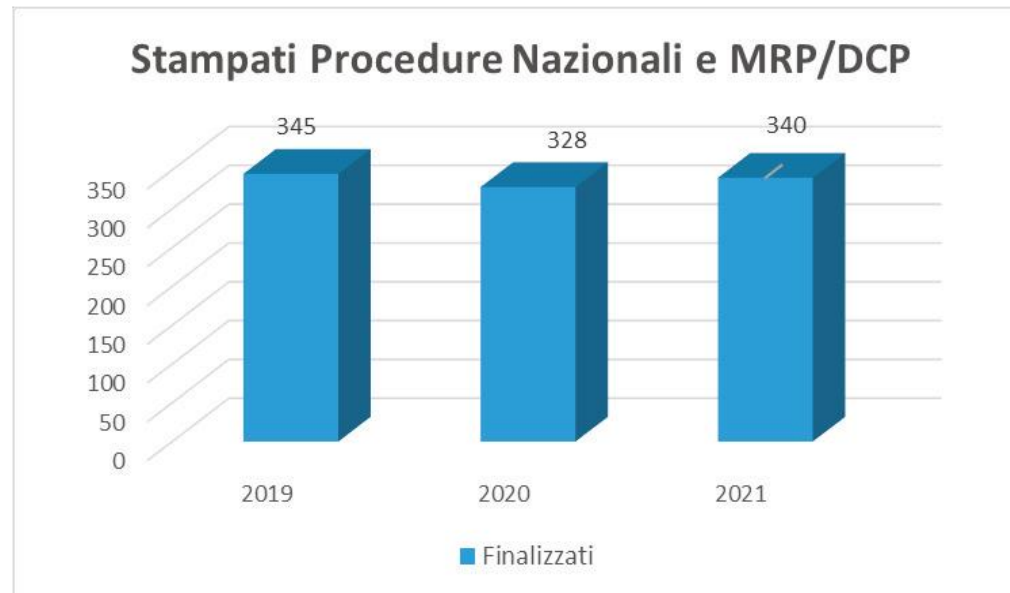


UFFICIO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO-AIC

Base giuridica delle procedure di AIC presentate nel 2021



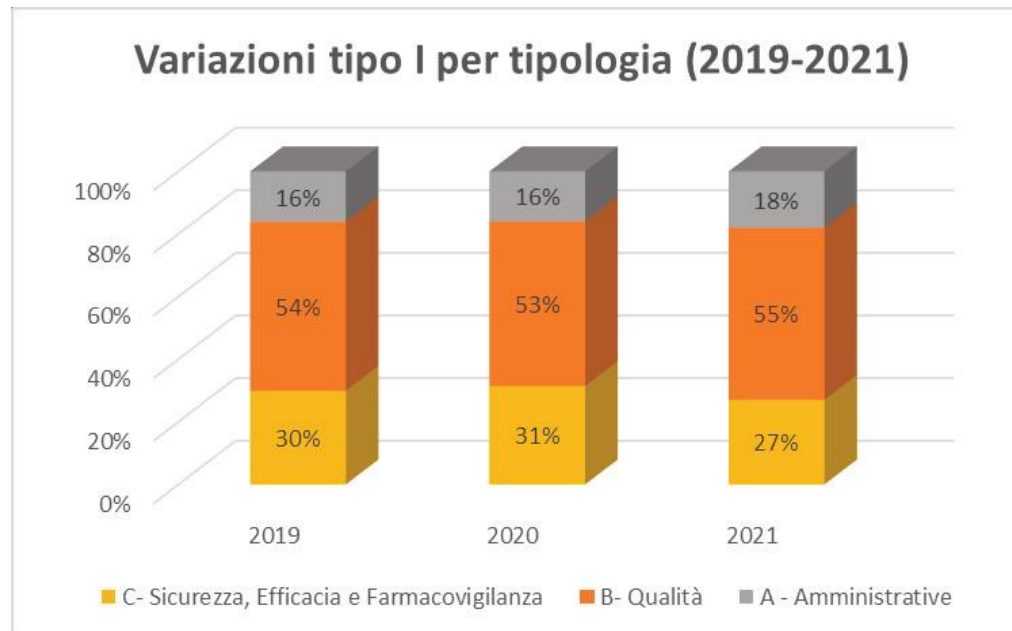
UFFICIO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO-AIC



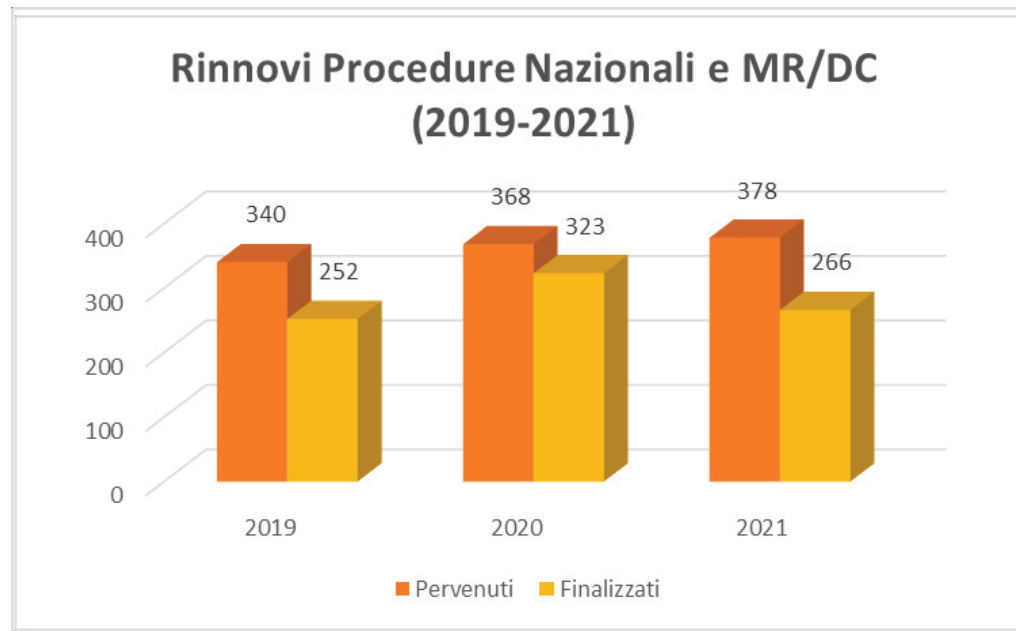
UFFICIO PPA

- gestione dei procedimenti relativi alle richieste di variazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio per procedure nazionali, decentrate e mutuo riconoscimento anche laddove l'Italia agisce come Reference Member State (IT RMS);
- gestione dei procedimenti relativi alle modifiche ai sensi degli articoli 78 e 79 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, alle modifiche del regime di fornitura e trasferimenti di titolarità, ai rinnovi delle autorizzazioni all'immissione in commercio;
- gestione delle attività relative alle revoche delle confezioni autorizzate su richiesta delle Aziende con particolare riferimento ai casi di soppressione di singoli dosaggi o forme farmaceutiche o confezionamenti (art. 35, comma 1-bis, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219 e del Reg. CE 1234/2008 e successive modificazioni), di medicinali autorizzati secondo procedura decentrata/mutuo riconoscimento (Italia RMS e Italia CMS) e nazionale;
- partecipazione a gruppi di lavoro internazionali di competenza;
- predisposizione delle istruttorie di competenza per il gruppo di supporto per la CTS.

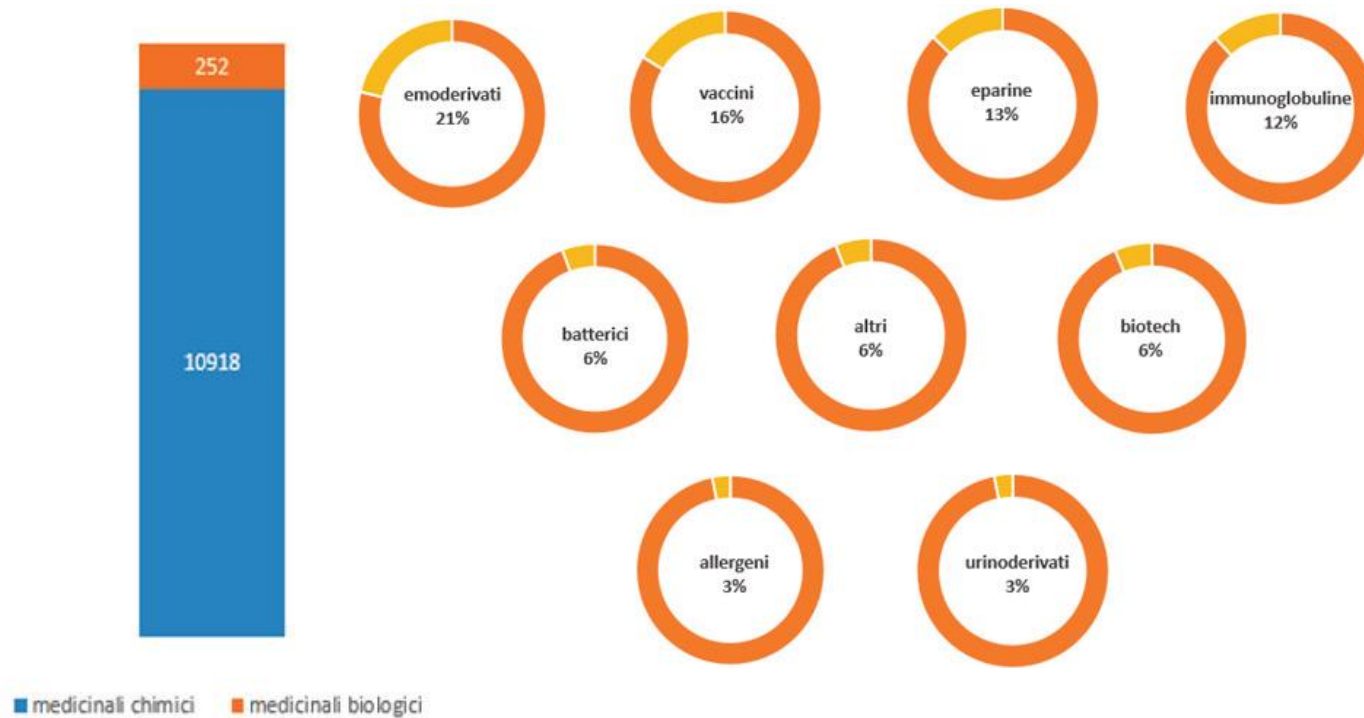
PROCEDURE POST AUTORIZZATIVE-PPA



PROCEDURE POST AUTORIZZATIVE-PPA



MEDICINALI BIOLOGICI



UFFICIO CIP

- gestione delle fasi di check in amministrativo, gestione tecnica delle procedure, valutazione ed emanazione degli atti finali di procedure per le autorizzazioni, le variazioni e i rinnovi dei medicinali di importazione parallela;
- redazione e rilascio di Certificati di Prodotto Farmaceutico (CPP);
- rapporti con le Autorità Europee per la gestione delle procedure relative ai medicinali da importazione parallela;
- concessioni di vendita: gestione delle attività relative alle comunicazioni sulla nomina, modifica e revoca dei concessionari per la vendita dei medicinali, sul territorio nazionale, a seguito di istanza presentata dai titolari di AIC;
- partecipazione a gruppi di lavoro internazionali di competenza;
- predisposizione delle istruttorie di competenza per il gruppo di supporto per la CTS.

COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE EUROPEA DEL 2003 30/12/2003 COM(2003) 839

Un medicinale importato parallelamente è soggetto ad un'autorizzazione concessa sulla base di una procedura proporzionalmente "semplificata" rispetto alla procedura di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), a condizione che:

- al prodotto importato sia stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di origine
- il prodotto importato sia essenzialmente "analogo" a un prodotto che ha già ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di destinazione.

I due prodotti non devono essere identici sotto tutti gli aspetti, ma quantomeno dovrebbero essere fabbricati secondo la stessa forma farmaceutica, con lo stesso p.a. gli stessi effetti terapeutici

Importazione Parallela = comparto di nicchia in espansione in Italia (prezzi più bassi per l'assistenza territoriale rispetto all'EU)

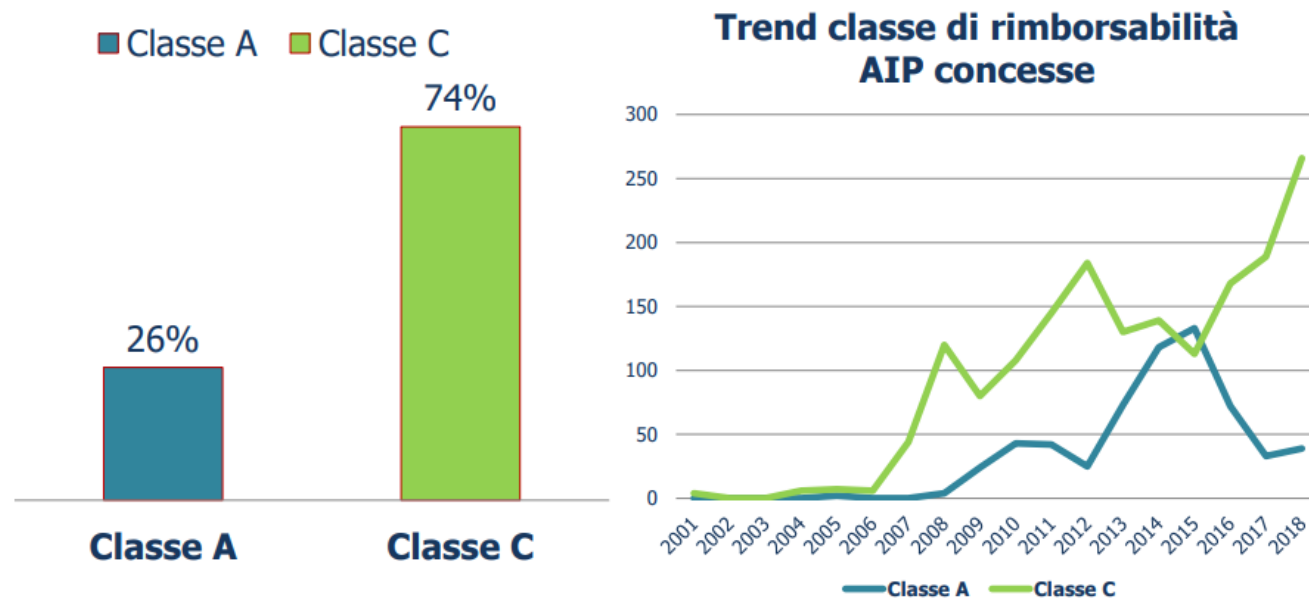
IMPORTAZIONE
PARALLELA ED
ESPORTAZIONE
dei medicinali
per uso umano
1° Rapporto Nazionale
2016 - 2018



Trend in crescita:

- 2016-2018: ha interessato principalmente medicinali classificati in C
- 2021: inversione di tendenza, correlata alla procedura semplificata adottata nella fase di negoziazione del prezzo (Determina DG-357-2021: accesso alla procedura semplificata se proposta di prezzo prevede riduzione di almeno il 7% rispetto al prezzo al pubblico del prodotto corrispondente già commercializzato in Italia (sia esso un originatore o un equivalente/biosimilare))

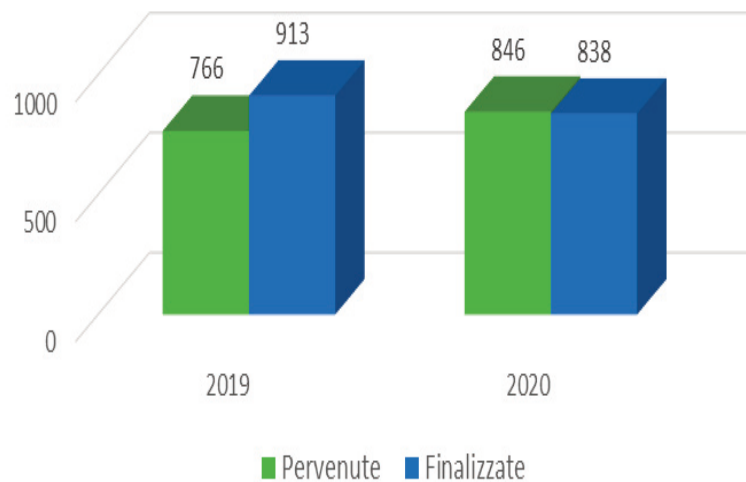
TREND AIP CONCESSE



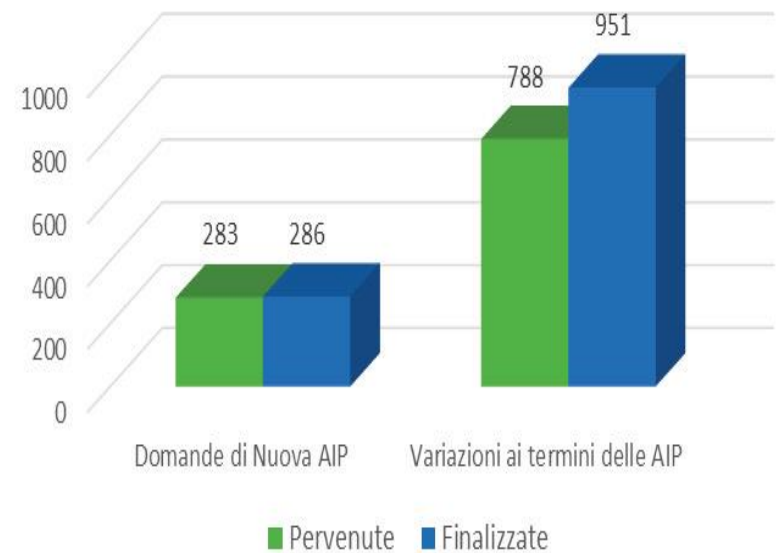
Tra le AIP concesse il 74 % riguarda farmaci in classe C a carico del Cittadino e il 26 % farmaci in classe A a carico del SSN; in particolare si denota un trend in crescita per le AIP in classe C

IMPORTAZIONE PARALLELA

Istanze Importazione Parallela
(Nuove AIP e Variazioni AIP)
2019-2020



Importazione Parallela
Procedimenti pervenuti/finalizzati 2021



AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Funzioni:

- coordinamento delle attività di accesso al mercato ed ai pazienti dei medicinali;
- istruttoria e supporto alle attività di valutazione delle commissioni CTS/CPR;
- coordinamento delle attività strategiche derivanti dall'attuazione delle norme in tema di governance della spesa farmaceutica nazionale;
- coordinamento delle attività di sviluppo del Rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali e degli HTA report;
- coordinamento delle attività di Scientific Advice e di supporto tecnico-scientifico e regolatorio all'innovazione, in fase precoce di sviluppo pre-autorizzativo;
- coordinamento della partecipazione AIFA ai gruppi europei sulle materie di competenza dell'Area;
- partecipazione ai processi di recepimento della normativa comunitaria e ai processi di normazione nazionale, in collaborazione con gli Uffici interessati e con il Ministero della Salute.

AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL FARMACO (ASEF)

Alle dirette dipendenze dell'Area operano:

- l'Ufficio Segreteria organismi collegiali (per le attività di raccordo con le Commissioni dell'Agenzia)
- il Settore HTA ed Economia del Farmaco (per le attività di produzione documentale e istruttoria a supporto delle Commissioni stesse)
 - Ufficio Monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le Regioni
 - Ufficio Valutazioni economiche
 - Ufficio Registri di monitoraggio
- il Settore Innovazione e Strategia del Farmaco (per le attività di supporto tecnico-scientifico dei medicinali in valutazione)
 - Ufficio Procedure Centralizzate
 - Ufficio Innovazione e Scientific Advice EMA
 - Ufficio Attività di Analisi e Previsione

STRUTTURE per il rilascio delle AIC

➔ AAM- Ufficio AIC

ASEF- Settore Innovazione e Strategia del farmaco-

➔ Ufficio Procedure Centralizzate

Funzioni:

- supporto tecnico-scientifico per le attività italiane presso il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ed i suoi Working Parties, il Paediatric Committee (PDCO) e il Committee for Advanced Therapies (CAT)
- gestione degli aspetti regolatori nel processo autorizzativo nazionale dei farmaci approvati tramite procedura centralizzata
- supporto tecnico-scientifico al processo di definizione della rimborsabilità dei medicinali approvati tramite procedura centralizzata

COMUNICATO AIFA Febbraio 2021

Procedura semplificata generici classe C - criteri e modalità di applicazione della nuova procedura di classificazione ai fini della rimborsabilità

Fa seguito al comunicato del 15 ottobre 2020 "Procedura semplificata di prezzo e rimborso per i farmaci equivalenti/biosimilari", e, specificatamente, alla parte in cui è previsto che *"Per quanto concerne i medicinali equivalenti/biosimilari, per i quali il prodotto di riferimento/originator sia classificato in fascia C, per garantire il principio di semplificazione, la classificazione in fascia C del farmaco verrà attribuita sin dalla fase autorizzativa, senza alcun passaggio negoziale presso il Settore HTA e Commissioni e senza preventiva classificazione in Cnn."*

COMUNICATO AIFA Febbraio 2021

Procedura semplificata generici classe C - criteri e modalità di applicazione della nuova procedura di classificazione ai fini della rimborsabilità

Si applica:

- ai medicinali le cui domande di AIC/LE sono presentate ai sensi dell'art. 10(1) ('generic application'), 10(3) ('hybrid application') e 10(4) ('biosimilar application') della Direttiva 2001/83/CE (Art. 10, commi 1, 6 e 7 del Decreto Legislativo 219/2006 e s.m.i.).
- alle nuove confezioni di medicinali la cui AIC è stata rilasciata ai sensi degli articoli sopra citati e derivanti da variazioni di tipo II e tipo I.
- alle istanze di Autorizzazione all'Importazione Parallela (AIP).

Non si applica:

- ai medicinali generici/hybrid/biosimilari con indicazioni terapeutiche aggiuntive rispetto a quelle del medicinale di riferimento.

Medicinale di riferimento con confezioni esclusivamente in classe C	Domande di AIC/aggiunte confezioni per medicinali generici/hybrid/biosimilari riguardanti confezionamenti sovrapponibili (stesso dosaggio/forma farmaceutica/unità posologiche) a quelle del medicinale di riferimento	C
	Domande di AIC/aggiunte confezioni per medicinali generici/hybrid/biosimilari riguardanti confezionamenti diversi (in termini di dosaggio e/o forma farmaceutica e/o unità posologiche) rispetto a quelle del medicinale di riferimento	C
Medicinale di riferimento con confezioni in A/H/C	Domande di AIC/aggiunte confezioni per medicinali generici/hybrid/biosimilari riguardanti confezionamenti sovrapponibili (stesso dosaggio/forma farmaceutica/unità posologiche) a quelle del medicinale di riferimento classificate in A/H	Passaggio negoziale al Settore HTA ed Economia del Farmaco
	Domande di AIC/aggiunte confezioni per medicinali generici/hybrid/biosimilari riguardanti confezionamenti diversi (in termini di dosaggio e/o forma farmaceutica e/o unità posologiche) rispetto a quelle del medicinale di riferimento classificate in A/H	C(nn)
	Domande di AIC/aggiunte confezioni per medicinali generici/hybrid/biosimilari riguardanti esclusivamente confezionamenti sovrapponibili (stesso dosaggio/forma farmaceutica/unità posologiche) a quelle del medicinale di riferimento classificate in C	C
Medicinale di riferimento europeo (ERP- European Reference Product)	Domande di AIC/aggiunte confezioni per medicinali generici/hybrid/biosimilari	C(nn)

AIFA-CTS nel conferimento dell'innovatività

La definizione di innovatività, la sua valutazione e il conferimento dello status di medicinale innovativo spettano all'AIFA e alla sua Commissione Tecnico Scientifica.

Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi

Con la determina n. 1535/2017 l'AIFA ha individuato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232.

Ai fini del conferimento dell'innovatività sono valutati tre elementi basilari:

- **bisogno terapeutico**
- **valore terapeutico aggiunto**
- **robustezza delle prove scientifiche** a supporto della richiesta di innovatività.

FARMACI INNOVATIVI= farmaci ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "Massimo" o "Importante", ed una qualità delle prove "Alta"

Normativa per l'autorizzazione all'immissione in commercio

Normativa vigente in UE: raccolta "La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea"- Volume 1 (human use) e 5 (veterinary use)

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

- Direttive EU, adottate congiuntamente dal Parlamento europeo e dal Consiglio europeo; vincolanti e da recepire a livello nazionale
- Regolamenti: si applicano direttamente agli Stati Membri

Decreto Legislativo 219/2006 emendato

13 Titoli + 2 Allegati tecnici

Si applica ai medicinali per uso umano, preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, destinati ad essere immessi in commercio in Italia

TITOLO III: Nessun medicinale può essere immesso in commercio in Italia senza l'autorizzazione dell'AIFA o una autorizzazione comunitaria.

Quando per un medicinale è stata rilasciata un'AIC, le autorizzazioni successive all'AIC iniziale (nuovi dosaggi, forme farmaceutiche, vie di somministrazione, variazioni ed estensioni) sono considerate facenti parte della stessa AIC complessiva (AIC globale) in particolare ai fini dell "data protection" (onde evitare che le aziende prolunghino questo periodo con l'AIC di nuove forme farmaceutiche e dosaggi, eludendo quanto disposto ai sensi dell'art.10 comma 1 del D.L.gs.219/2006)

Requisiti del Dossier Standardizzato di AIC

Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere presentati:

- Conformemente a quanto stabilito nell'Allegato tecnico I del D.Lvo 219/2006
- Conformemente a quanto previsto dal Notice to Applicants, guida pubblicata dalla CE, nella raccolta "La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea"- Volumi 2A, 2B, 2C
NtA: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm
- In considerazione dei requisiti dettati dalle linee guida scientifiche emanate dall'EMA in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano
NtA: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en
- Conformemente alle monografie, comprese quelle generali, e ai capitoli generali della Farmacopea Europea (obbligo definito a partire dalla Direttiva CEE/75/318 ed esteso da successive norme comunitarie)

Notice to Applicant:

VOLUME 2 A

Procedure AIC

7 capitoli:

1. Procedure di AIC e basi legali
2. DC e MRP
3. Referrals
4. Centralizzate
5. Variazioni
6. Adozione decisione CE
7. Info generali

VOLUME 2 B

Dossier

CTD
AF
Q&A
eCTD

VOLUME 2 C

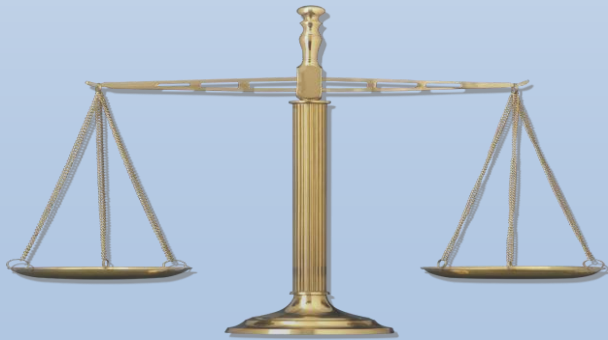
Linee guida

REQUISITI PER L'AUTORIZZAZIONE

Ogni domanda di AIC per un medicinale per uso umano deve essere supportata da adeguati dati di:

- QUALITA' (modulo 3 CTD)
 - descrizione del metodo di preparazione
 - descrizione dei metodi di controllo effettuati dal fabbricante
 - risultati delle prove fisico-chimiche, biologiche e microbiologiche
- SICUREZZA (moduli 4 e 5 CTD)
- EFFICACIA (moduli 4 e 5 CTD)

Criteri per il rilascio dell'AIC



Benefici

Rischi

La definizione del rapporto beneficio rischio favorevole si basa sulla valutazione dei dati forniti a supporto del dossier autorizzativo

Solo se il B/R ratio è positivo - ovvero solo qualora i benefici derivanti dall'uso del medicinale superino i rischi ad esso associati - viene rilasciata l'AIC.

CTD (Common Technical Document)

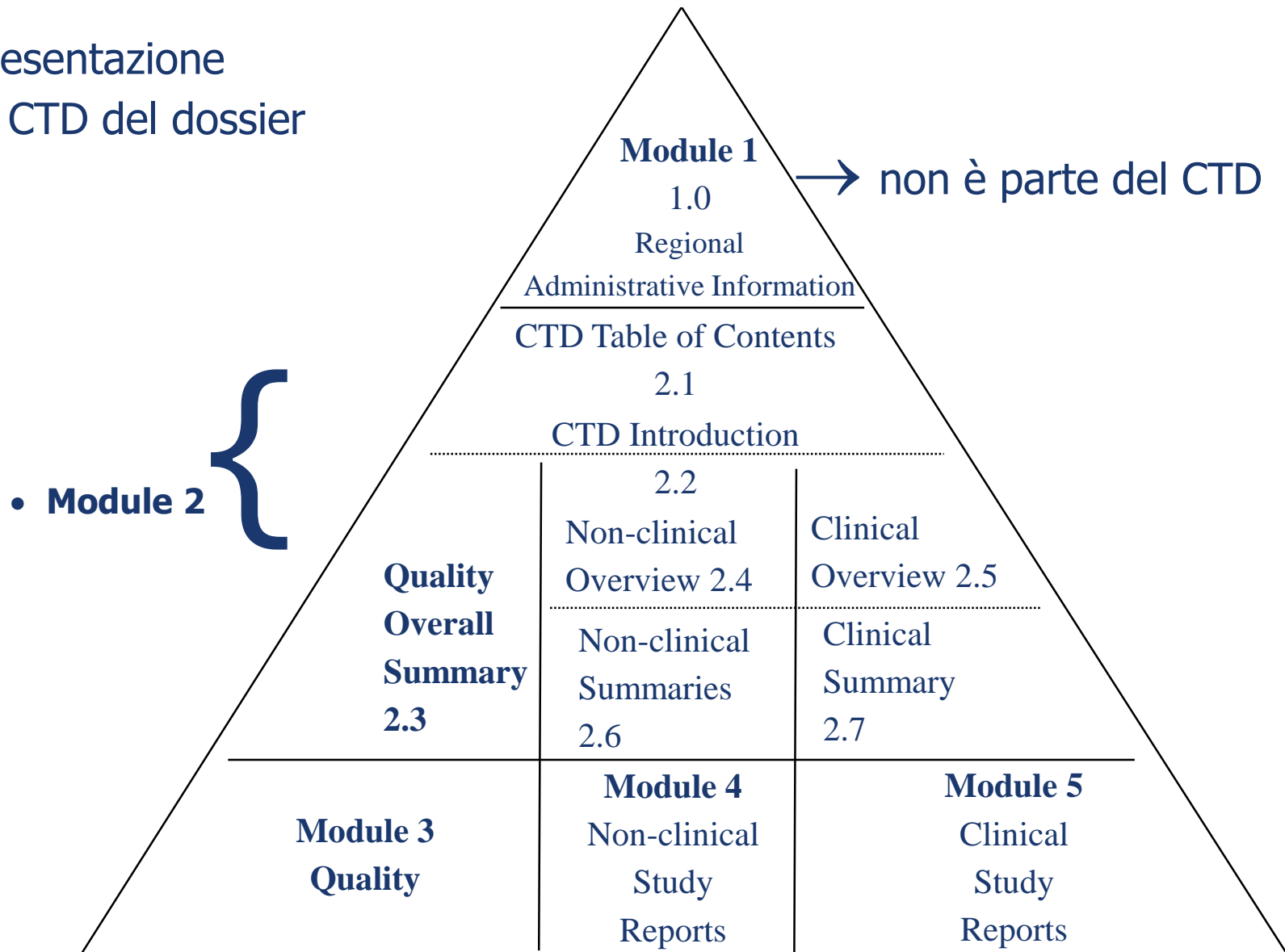
Format approvato a livello internazionale che deve essere rispettato:

- per la presentazione di domande di registrazione dei prodotti medicinali in Europa, USA e Giappone (regioni ICH)
- per tutte le tipologie di domande di registrazione (sia "full" che "abridged")
- per tutte le categorie di prodotti medicinali (inclusi radiofarmaci, vaccini, herbals etc...)

Scopo del suo utilizzo è armonizzare le differenti filosofie regolatorie e i diversi approcci alla revisione dei dati salvaguardando tempo e risorse e facilitando la revisione da parte delle agenzie regolatorie migliorandone la comunicazione

- Rif. Notice to Applicants vol. 2B - Presentation and content of the dossier

Presentazione in CTD del dossier



Procedura di Assessment

Dossier



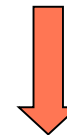
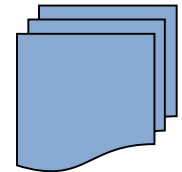
Autorità regolatorie
competenti



Eventuale richiesta di Ispezione

Output

Assessment Report

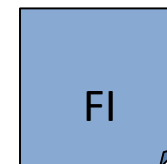
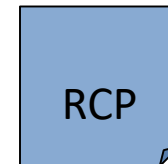


Risorse

Assessors (Esperti) – Interni /
Esterni

**Normativa e line guida
EMA e ICH** – assessment
armonizzato

Informazioni sul prodotto



Assessment Report

- **TEMPLATE CONDIVISO** → armonizzazione dei criteri di valutazione.

<https://www.hma.eu/108.html>

- ✓ AR di clinica, non clinica, quality, Similarity e Overview ad ogni step della procedura DCP; template AR MRP Overview.
 - ✓ Il template di assessment adottato per procedure di nuova AIC/LE Nazionali ricalca quello europeo
 - ✓ Rinnovi; variazioni di tipo II. Public AR, ASMF...
- L'AR non rappresenta una mera check list e deve contenere "assessor comments" in tutti i punti critici. Il solo copia-incolla produce un documento sterile.

Assessment Report

- **Grading delle criticità basato sul rischio per la salute pubblica:**
 - ✓ punti di chiarimento (other concern/point for clarification)
 - ✓ gravi carenze/deviazioni (MO/PSRPH)

Tutte le criticità devono avere una rilevanza ed essere adeguatamente motivate.

“Accettabile” o “Non accettabile” devono essere supportati da un’argomentazione ragionevole.

- **OVERALL CONCLUSION** B/R: prevede la valutazione coordinata di tutte le parti del dossier (quality assessor, non clinical e clinical assessor)

Risk-Based Pharmaceutical Assessment in relation to Efficacy and Safety: examples

Active ingredient	Main Reason for concern (i.e. Q in relation to..	Links to other parts of dossier to be consulted to determine a valid 'weighting factor' for the concern
Particle size	Bioavailability - Efficacy	Link size distribution to that of material used in bioavailability studies/clinical trials M5
Polymorphism	Bioavailability - Efficacy	Link polymorph data to that of material used in bioavailability studies/clinical trials M4, M5
Impurities	Safety	Link to toxicology studies M4 Check all impurities are qualified.

Base legale

La base legale è il riferimento normativo in base al quale è possibile richiedere l'AIC. Il tipo di domanda è funzione della base legale.

- ✓ Determina il tipo di documentazione da presentare a supporto della domanda di AIC.
- ✓ E' una scelta del richiedente

Direttiva 2001/83/CE- Titolo III capo 1*

- Art. 8.3: Dossier completo (full/mixed data)
- Art. 10.1: Generic application
- Art. 10.3: Hybrid application

*https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

Base legale

- Art. 10.4: Domanda medicinale biologico
- Art. 10a: Well established use application
- Art. 10b: FDC application
- Art. 10c: Domanda su consenso (accesso al dossier)
- Art.14.1: procedura semplificata medicinali omeopatici
- Art. 16: procedura semplificata medicinali «herbals» (traditional use)


*https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

Validità AIC Art.30 DLgs 219/2006

1. L'AIC ha una validità di 5 anni dalla data del primo rilascio
2. Può essere rinnovata dopo 5 anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'AIFA. A tal fine, il titolare dell'AIC fornisce all'AIFA una versione aggiornata del dossier di autorizzazione del medicinale relativa a tutti gli aspetti attinenti alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia, comprensiva di tutte le variazioni apportate dopo il rilascio dell'AIC.
3. Dopo il rinnovo, l'AIC ha validità illimitata, salvo che l'AIFA decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, di procedere a un ulteriore rinnovo di durata quinquennale.

Tipo di procedura per il rilascio dell'AIC

PROCEDURA	STATI MEMBRI COINVOLTI	TEMPI DI DEFINIZIONE	ORGANISMI INTERESSATI
CENTRALIZZATA	TUTTI GLI STATI DELL'UE	210 giorni	EMA COMMISSIONE UE STATI MEMBRI
NAZIONALE	Solo lo Stato in cui è presentata la domanda	210 giorni	AUTORITÀ NAZIONALE
MUTUO RICONOSCIMENTO	RMS CMSs	90 giorni	RMS CMSs – CMD (referral) EMA (arbitrato)
DECENTRATA	RMS CMSs	210 giorni	RMS CMSs – CMD(referral) EMA (arbitrato)

- Diverse tipologie di procedure autorizzative
- Medesimi requisiti: qualità, sicurezza ed efficacia
- Medesimo approccio: risk/benefit 
- Medesimo scopo: salute dei pazienti



Procedura Centralizzata

- Istituita con Regolamento 2309/93/CEE, successivamente modificato dal Regolamento 726/2004/CE.
- EMA gestisce il processo di assessment attingendo all'expertise scientifico delle Autorità competenti di ciascuno Stato membro.
- Alla sua conclusione viene rilasciata un'unica autorizzazione valida su tutto il territorio dell'Area Economica Europea, formata dai paesi membri dell'UE e dai tre Stati dell'Associazione Europea di libero scambio (European Free Trade Association, EFTA) dello Spazio Economico Europeo (SEE): Islanda, Liechtenstein e Norvegia; unica denominazione.
- Ricorso obbligatorio alla procedura per alcuni medicinali.

Procedura Centralizzata

- L'iter di valutazione prevede il coinvolgimento attivo di due Stati membri - (Co-)Rapporteur - che operano indipendentemente e di un Peer reviewer che verifica la qualità delle valutazioni dei (Co)Rapporteur.
- Il parere espresso dal CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), a maggioranza o all'unanimità, viene trasmesso alla Commissione Europea, che emana una decisione definitiva sull'AIC del medicinale con carattere vincolante per tutti gli Stati membri.
- 210 gg
- EPAR pubblicato sul sito web della stessa agenzia. L'EPAR descrive il modo in cui il Comitato ha valutato gli studi scientifici effettuati e ha formulato le raccomandazioni su come usare il medicinale.

Procedura di Mutuo Riconoscimento (MRP)

- Tale procedura è basata sul principio di riconoscimento reciproco di un'AIC nazionale rilasciata in uno Stato membro dell'Unione Europea. Quest'ultimo svolge il ruolo di RMS e redige l'AR che viene inoltrato ai CMS (almeno 1) e all'Applicant.
- L'autorizzazione viene poi riconosciuta ed estesa a uno o più CMS dello Spazio Economico Europeo (SEE), spelti dal richiedente.
- In caso di parere positivo, alla conclusione della procedura si avvia la fase di nazionalizzazione

Procedura Decentrata (DCP)

- Possibile se il medicinale non abbia ancora ottenuto un'AIC in nessun Stato Membro dell'UE (\neq MRP) e se non elegibile/obbligato per Centralizzata.
- Il richiedente presenta il dossier nello stesso momento sia allo Stato Membro di Riferimento (RMS, Reference Member State) che agli Stati Membri interessati (CMS, Concerned Member States).
- L'RMS valuta la documentazione e predispone un rapporto di valutazione scientifica (Preliminary Ass Report- prAR D70) e lo trasmette ai CMS.
- Comments e AR ai vari step. Possibili disaccordi (BOS, CMDh, CHMP); EoP al D210
- Fase nazionalizzazione se esito positivo

Co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedure – human (CMDh)

- Art. 27 Direttiva 2001/83/EC: il CMDh è preposto all'esame di tutte le questioni relative alle procedure di MR/DC che coinvolgono 2 o più Stati Membri.
- 1 membro + 1 alternate nominate per ognuno dei 27 Stati Membri
- Principali compiti: gestire eventuali fasi di disaccordo tra Paesi Membri nell'ambito delle procedure DC/MR, in merito a questioni legate all'assessment del dossier in ogni sua parte, quando siano sollevati PSRPH. Qualora le divergenze non vengano risolte, viene sollevata una procedura di referral che coinvolge CHMP/HMPC (arbitrato)

PROCEDURA NAZIONALE

- Eleggibile per tutti i principi attivi non ricompresi tra quelli obbligatoriamente da presentare come procedura centralizzata (inclusi herbals e omeopatici), sia per una richiesta iniziale che per aggiunta di nuovi dosaggi e nuove forme farmaceutiche (estensioni di linea)
- Eleggibile per tutte le basi legali
- Eleggibile per medicinali il cui dossier non è stato mai autorizzato in altro Stato Membro dell'UE con lo stesso titolare
- Limitata ad un unico Stato Membro

PROCEDURA NAZIONALE

- E' possibile la presentazione di dossier identici in parallelo (richieste multiple o duplicati)
- Stesso standard di valutazione e stesse linee guida di riferimento utilizzati per le altre tipologie di procedura
- Dopo il rilascio dell'AIC, l'Autorità Nazionale pubblica sul sito istituzionale il Public Assessment Report e gli stampati

PROCEDURA NAZIONALE

RICHIESTA DI AIC

Protocollo e caricamento
informatico
Check amministrativo

Istruttoria Ufficio

- chimico/farmaceutica/biologica
 - tossico/farmacologica
 - clinica
- AR draft + RCP draft
proposta del regime di fornitura

Valutazione Segretariato AAM

Parere Commissione
Tecnico-Scientifica (CTS)

Lettera di richiesta documentazione
integrativa/informazioni

Lettera di comunicazione day zero e
codice pratica al richiedente

Rigetto della domanda (anche per
mancata integrazione documentazione)

Interlocutoria tra ufficio e richiedente

Parere favorevole: Finalizzazione di AR e
RCP – definizione del regime di fornitura

Parere non favorevole: Diniego

Valutazione di eventuali controdeduzioni

LA DETERMINAZIONE DI AIC

Art.1

(descrizione del medicinale e attribuzione N.AIC)

E' autorizzata l'immissione in commercio del medicinale: "XXXXX", nelle forme e confezioni: "4 mg compresse masticabili" 28 compresse, alle condizioni e con le specificazioni di seguito indicate, a condizione che siano efficaci alla data di entrata in vigore della presente determinazione:

TITOLARE AIC: XXX S.r.l. con sede legale e domicilio fiscale in 00100 - ROMA, Via aaaaa, 59, Codice Fiscale 000000000.

Confezione: "4 mg compresse masticabili" 28 compresse

AIC n° 045342019

Forma Farmaceutica: Compresa masticabile

Validità Prodotto Integro: 2 anni dalla data di fabbricazione

Produttore del principio attivo: NOME e INDIRIZZO

Produttore del prodotto finito:

- a) NOME e INDIRIZZO (produzione, confezionamento, controllo e rilascio lotti);
- b) NOME e INDIRIZZO (confezionamento primario e secondario);
- c) NOME e INDIRIZZO (applicazione bollino ottico).

continua

LA DETERMINAZIONE DI AIC

.... segue

Composizione: Una compressa masticabile contiene:

Principio attivo: zzzzz sodico 4,152 mg equivalente a 4 mg di zzzzz

Eccipienti: mannitolo (E421) 172,8 mg; cellulosa microcristallina 48,0 mg; croscarmellosa sodica 9,6 mg; ferro ossido rosso (E172) 0,288 mg; idrossipropilcellulosa 0,72 mg; aroma ciliegia 0,792 mg; aspartame (E951) 1,2 mg; magnesio stearato 2,4 mg.

NB: la composizione quantitativa in termini di eccipienti è confidenziale e non può essere pubblicata.

Indicazioni Terapeutiche:

continua

LA DETERMINAZIONE DI AIC

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con etichette e fogli illustrativi conformi al testo allegato alla presente determinazione.

E' approvato il **riassunto delle caratteristiche del prodotto** allegato alla presente determinazione.

In ottemperanza all'art. 80 commi 1 e 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i. il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il Titolare dell'AIC che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Allegato D.Lgs. 219/2006

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (1)

1. Denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica.
2. Composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive ed eccipienti la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate la denominazione comune usuale o la descrizione chimica.
3. Forma farmaceutica:
4. Informazioni cliniche:
 - 4.1 Indicazioni terapeutiche;
 - 4.2 Posologia e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini;
 - 4.3 Controindicazioni;
 - 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e, per i medicinali immunologici, precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente;
 - 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione;
 - 4.6 Gravidanza ed allattamento;
 - 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari;

Allegato D.Lgs. 219/2006

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (2)

4.8 Effetti indesiderati;

4.9 Sovradosaggio (sintomi, procedure di primo intervento, antidoti).

5. Proprietà farmacologiche:

5.1 Proprietà farmacodinamiche;

5.2 Proprietà farmacocinetiche;

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

6. Informazioni farmaceutiche:

6.1 Elenco degli eccipienti;

6.2 Incompatibilità;

6.3 Periodo di validità, all'occorrenza specificare il periodo di validità dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario sia stato aperto per la prima volta;

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione;

6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione;

6.6 Eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione del medicinale utilizzato e dei rifiuti derivati da tale medicinale.

Allegato D.Lgs. 219/2006

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (3)

7. Titolare dell'AIC.
8. Numero dell'AIC o numeri delle AIC.
9. Data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione.
10. Data di revisione del testo.
11. Per i radiofarmaci, dati completi sulla dosimetria interna della radiazione.
12. Per i radiofarmaci, ulteriori istruzioni dettagliate sulla preparazione estemporanea e sul controllo di qualità della preparazione e, se occorre, il periodo massimo di conservazione durante il quale qualsiasi preparazione intermedia, come un eluato, o il radiofarmaco pronto per l'uso si mantiene conforme alle specifiche previste.

D.Lgs. 219/2006

FOGLIO ILLUSTRATIVO (1)

Art. 77

Contenuto del foglio illustrativo

1. Il foglio illustrativo e' redatto in conformità al riassunto delle caratteristiche del prodotto; esso contiene, nell'ordine seguente:
 - a) per l'identificazione del medicinale:
 - 1) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, ed eventualmente se esso e' indicato per prima infanzia, bambini o adulti; quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;
 - 2) la categoria farmacoterapeutica o il tipo di attività, redatte in termini facilmente comprensibili per il paziente;
 - b) le indicazioni terapeutiche;

D.Lgs. 219/2006

FOGLIO ILLUSTRATIVO (2)

- c) una lista delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale:
- 1) controindicazioni;
 - 2) appropriate precauzioni d'uso;
 - 3) interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (ad esempio con alcool, tabacco, alimenti), che possono influire sull'azione del medicinale;
 - 4) avvertenze speciali;
- d) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto e, in particolare:
- 1) posologia;
 - 2) modo e, se necessario, via di somministrazione;
 - 3) frequenza della somministrazione, precisando, se necessario, il momento appropriato in cui il medicinale può o deve essere somministrato, e all'occorrenza, in relazione alla natura del prodotto;
 - 4) durata del trattamento, se deve essere limitata;

D.Lgs. 219/2006

FOGLIO ILLUSTRATIVO (4)

- f)* un riferimento alla data di scadenza che figura sull'etichetta, seguito dagli elementi sottospecificati:
- 1) un'avvertenza contro l'uso del medicinale successivamente a tale data;
 - 2) all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale;
 - 3) all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;
 - 4) la composizione qualitativa completa, in termini di sostanze attive ed eccipienti, nonché la composizione quantitativa in termini di sostanze attive, fornite impiegando le denominazioni comuni, per ogni presentazione del medicinale;
 - 5) la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità posologiche, per ogni presentazione del medicinale;
 - 6) il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC;
 - 7) il nome e l'indirizzo del produttore;
- g)* quando il medicinale è autorizzato ai sensi del capo V del titolo III con nomi diversi negli Stati membri della Comunità europea interessati, un elenco con il nome autorizzato in ciascuno degli Stati membri;
- h)* la data in cui il foglio illustrativo è stato revisionato l'ultima volta.

Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use

Il foglio illustrativo è stato pensato per essere uno strumento informativo indirizzato all'utilizzatore al fine di consentire un uso corretto e consapevole del medicinale.

Per questo, il coinvolgimento diretto dei consumatori/pazienti nella verifica della leggibilità può essere considerato un aspetto importante per attestare la qualità informativa del foglio.

A questo proposito il codice comunitario introduce l'obbligo di condurre dei test di leggibilità e stabilisce che "il foglio illustrativo deve riflettere il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti al fine di assicurare che esso sia leggibile, chiaro e di facile impiego".

Per questo dovrà essere testato sia nel suo aspetto grafico (il layout e la reperibilità delle informazioni nel testo) sia nel contenuto e nel linguaggio utilizzato.

Per condurre questi test le aziende hanno a disposizione la linea guida, con precisi requisiti da rispettare che sono poi gli elementi che l'autorità regolatoria valuta per approvare o respingere il test e il relativo foglio illustrativo.

Il fine è quello di trasformare il foglio illustrativo in un vero strumento di educazione al momento dell'assunzione del farmaco.



Piano di attività per l'anno 2021 - AAM

Area	Numero	Descrizione obiettivo	KPI 2021
AAM-AREA AUTORIZZAZIONI MEDICINALI	1	Digitalizzazione dei processi autorizzativi attraverso l'implementazione di sistemi IT	Implementazione del nuovo <i>workflow</i> per la gestione di nuove AIC con procedura di mutuo riconoscimento/decentrata nell'ambito della digitalizzazione dei processi autorizzativi
			Adozione del sistema DocsPA per la gestione del processo di notifica nell'ambito della digitalizzazione dei processi autorizzativi
	2	Migliorare la trasparenza sui procedimenti dell'AAM, sia comunicandone le attività che facilitando l'interazione con gli <i>stakeholders</i>	Elaborazione di una relazione annuale sui procedimenti di AAM da pubblicare sul sito al fine di garantire la trasparenza sui procedimenti e favorire l'interazione con i portatori d'interessi
			Elaborazione di un documento di Q&A sui procedimenti di AAM per migliorare la comprensione dei procedimenti AAM
			Porre in atto un sistema di condivisione dei documenti aventi impatto sugli <i>stakeholders</i> prima della loro adozione al fine di evitare ambiguità interpretative
	3	Semplificazioni amministrative per efficientare il procedimento autorizzativo	Realizzazione di una procedura <i>ad hoc</i> di gestione dei medicinali generici di concerto con l'ASEF per la riduzione dei tempi autorizzativi dei medicinali
			Realizzazione di una procedura <i>ad hoc</i> di gestione delle notifiche regolari delle variazioni con la pubblicazione di un comunicato

<https://www.aifa.gov.it/-/notifica-telematica-degli-atti-autorizzativi-emessi-dall-area-autorizzazioni-medicinali-e-dal-settore-hta-ed-economia-del-farmaco>

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/procedura-semplificata-generici-classe-c-criteri-e-modalita-di-applicazione-della-nuova-procedura-di-classificazione-ai-fini-della-rimborsabilita>

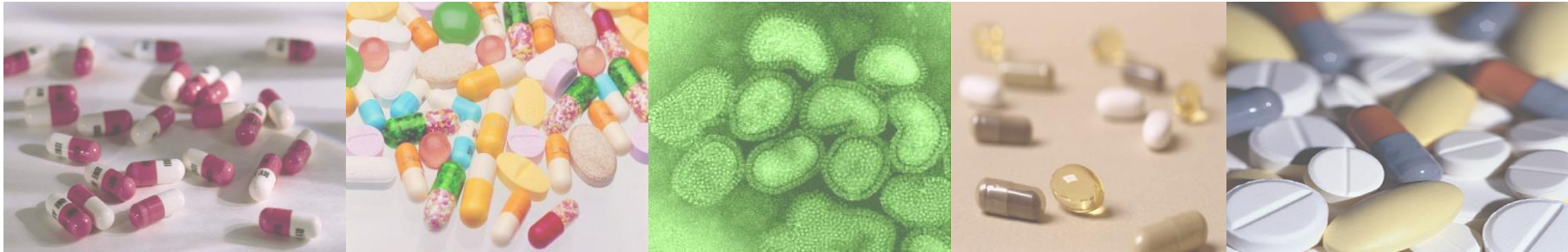
COMUNICATO AIFA 31 marzo 2022

Aggiornamento della modalità di presentazione delle domande di nuova AIC/Estensione di Linea

Tutte le domande di nuova AIC/Estensione di Linea (con procedure DC, MR e nazionali) presentate all'Ufficio AIC successivamente alla pubblicazione del Comunicato, a partire dal 1 giugno 2022, dovranno essere presentate mediante "**Common European Submission Portal**" (CESP), strutturate in formato eCTD. Inoltre, con riferimento alle domande di procedura nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata con IT RMS, dovrà essere allegata la Dichiarazione sostitutiva

La **Dichiarazione sostitutiva**- a firma del Legale rappresentante della società o di un responsabile sostituto- garantisce che il dossier allegato in formato eCTD alla domanda di Nuova AIC/Line extension è conforme alla documentazione originale depositata a mezzo CESP, debitamente conservata in modo da garantirne integrità, sicurezza, immutabilità e esatta corrispondenza, assicurando pronta e immediata disponibilità ove l'Amministrazione ne richiedesse l'esibizione e l'invio per gli opportuni controlli.

Il comunicato supera le misure transitorie adottate durante l'emergenza Covid-19.



Grazie per l'attenzione
Domande?



Contatti

a.proietti@aifa.gov.it

<http://www.aifa.gov.it/>