

Relazione annuale dell'Area Autorizzazioni Medicinali Anno 2023



Gruppo di lavoro AIFA che ha redatto la relazione:

Area Autorizzazioni Medicinali: I. Marta

Coordinamento: I. Marta

Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC): A. Galluccio

Ufficio Procedure Post Autorizzative (PPA): L. Braghiroli

Ufficio Valutazione Medicinali Biologici (VMB): O. Longo

Ufficio Certificazioni e Importazione Parallela: M. Franceschin

Estrazione dati: F. Ceccarini, B. Allegrini, C. Coppola

Elaborazione dati, grafici e tabelle: M. Vitocolonna, A. Proietti, C. Zamori

Testi: I. Marta, M. Vitocolonna

Grafica: C. Guercini

Editing testi: B. Galante, F. Pomponi - Ufficio Stampa e della Comunicazione

Fonti dei dati

*(applicativi in uso presso l'Area Autorizzazioni Medicinali
e supporti gestionali per uso interno):*

Office 241

Portale Variazioni

Portale Rinnovi

Banca Dati Farmaci (BDF)

Banca Dati Stampati (BDS)

DocsPA

1.	AREA AUTORIZZAZIONI MEDICINALI	4
2.	AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO	8
2.1	I tempi di autorizzazione	10
2.2	Informazioni pubbliche sulla valutazione dei medicinali	11
3.	PROCEDURE POST-AUTORIZZATIVE: AGGIORNAMENTI DELLE INFORMAZIONI DI QUALITÀ E DI SICUREZZA DEI MEDICINALI SUCCESSIVI ALL'AIC	14
3.1	Durata dell'AIC	15
4.	I MEDICINALI BIOLOGICI	17
4.1	Importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti	18
4.2	Il <i>Plasma Master File</i> (PMF)	18
5.	IMPORTAZIONE E DISTRIBUZIONE PARALLELA DEI MEDICINALI	20
6.	PROGETTI SPECIFICI: OMEOPATICI E ALLERGENI	22
6.1	I medicinali omeopatici	23
6.2	Gli allergeni	23
7.	IL NETWORK INTERNAZIONALE	26
8.	I DATI	29
A	Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio – AIC	30
B	Procedure Post-Autorizzative – PPA	34
C	Medicinali Biologici	38
D	Importazione Parallela	39
9.	CONSIDERAZIONI FINALI	42

1

Area Autorizzazioni Medicinali

Relazione
annuale
dell'Area
Autorizzazioni
Medicinali
Anno 2023

L'Area Autorizzazioni Medicinali (AAM) dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) gestisce i procedimenti relativi alle seguenti attività:

- Autorizzazioni all'Immissione in Commercio (AIC) di medicinali per uso umano contenenti sostanze attive di sintesi chimica e di origine biologica, presentate con procedura nazionale o di mutuo riconoscimento e decentrata;
- modifiche, trasferimenti di titolarità e rinnovi delle AIC;
- importazione parallela dei medicinali;
- procedure di importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti destinati alla produzione di medicinali emoderivati;
- certificazione di Plasma Master File (PMF) nazionale.

Le competenze dell'Area Autorizzazioni Medicinali e degli Uffici ad essa afferenti sono definite nel Regolamento di organizzazione dell'AIFA:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/629739/Regolamento_AIFA_2016_3.pdf.

In particolare, l'Area Autorizzazioni Medicinali è composta dai seguenti Uffici:

- Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC);
- Ufficio Procedure Post Autorizzative (PPA);
- Ufficio Valutazioni Medicinali Biologici (VMB);
- Ufficio Certificazioni e Importazioni Parallele (CIP).

L'Ufficio di Area ha un ruolo di supporto e coordinamento: coordina le attività di competenza degli Uffici afferenti all'Area per la Commissione Tecnico Scientifica (CTS)¹ e per la partecipazione ai Gruppi europei, contribuisce alla redazione di linee guida e note informative, partecipa ai processi di normazione nazionale e recepimento della normativa comunitaria in collaborazione con gli Uffici interessati e con il Ministero della Salute, svolge funzioni di raccordo con gli organismi istituzionali esterni. Infine, l'Area gestisce direttamente progetti specifici riguardanti omeopatici e allergeni per la registrazione dei medicinali commercializzati *ope legis*.

¹ La Commissione Tecnico Scientifica e il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) sono stati sostituiti dalla Commissione scientifica ed economica del farmaco (CSE), che svolge le funzioni di cui all'articolo 19 del decreto del Ministro della Salute 20 settembre 2004, n. 245 come da ultimo modificato dal decreto del Ministro della Salute 8 gennaio 2024, n. 3 (<https://www.aifa.gov.it/commissione-scientifica-economica>)

Aggiornamento 2023

Criteri per l'attribuzione di distinti numeri di AIC in fase di domanda di nuova AIC/estensione o a seguito di variazione

Al fine di fornire un supporto pratico ai Titolari di AIC e favorire la corretta presentazione delle diverse istanze di nuova AIC e variazione, sono stati forniti chiarimenti sui criteri adottati dagli Uffici nell'assegnare distinti numeri di AIC in fase di prima autorizzazione o a seguito di richiesta di eventuali nuove confezioni, in aggiunta o in sostituzione di quelle autorizzate.

È stato elaborato un documento con un ampio numero di casistiche esemplificative, che include dettagliati chiarimenti e note specifiche su casi particolari, disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/criteri-per-l-attribuzione-di-distinti-numeri-di-aic-in-fase-di-domanda-di-nuova-aic/estensione-o-a-seguito-di-variazione>

Aggiornamento 2023

I risultati della survey per le aziende farmaceutiche sui processi e le interazioni con gli Uffici dell'Area Autorizzazioni Medicinali (AAM) di AIFA

Sono stati presentati e resi disponibili, attraverso un report pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia, i risultati della survey promossa dall'AAM per acquisire il punto di vista delle aziende farmaceutiche sull'operatività degli Uffici e sull'efficienza dei processi autorizzativi di loro competenza, nonché sugli aspetti tecnici e organizzativi suscettibili di miglioramento.

Il campione di aziende partecipanti alla survey è risultato adeguatamente rappresentativo e ha permesso di raccogliere un ampio numero di osservazioni, l'analisi delle quali fornisce un quadro dettagliato delle attività e dei servizi apprezzati dalle aziende e delle esigenze non ancora soddisfatte. Nel complesso la valutazione sull'operato degli Uffici è risultata positiva, ma viene auspicata una maggiore digitalizzazione dei flussi relativi all'iter autorizzativo, l'adozione di ulteriori semplificazioni amministrative per lo snellimento dei processi e un'ottimizzazione dei tempi di valutazione.

Gli Uffici hanno avviato dei piani di efficientamento, in linea con quanto emerso, compatibilmente con le risorse disponibili e l'imminente riorganizzazione dell'Agenzia. È infatti prevista la pubblicazione di un follow-up nel 2024 per fornire un aggiornamento sulle azioni intraprese. <https://www.aifa.gov.it/-/pubblicazione-dei-risultati-della-survey-per-le-aziende-farmaceutiche-effettuata-dall-area-autorizzazioni-medicinali-e-dagli-uffici-ad-essa-afferenti>

Aggiornamento 2023

Comunicazione alle aziende sulle nitrosammine: aggiornamento delle Q&A

L'Ufficio ha pubblicato una nota informativa per richiamare l'attenzione dei titolari di AIC sull'aggiornamento del documento di Questions&Answers del CMDh "*Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products - EMA/409815/2020 Rev.16*", con particolare riferimento al nuovo approccio introdotto dall'EMA e dal CMDh per definire l'*acceptable intake* (AI) delle singole nuove nitrosammine, in assenza di dati tossicologici specifici (*Carcinogenic Potency Classification Approach, CPCA*). Ai titolari di AIC è stato inoltre raccomandato di verificare costantemente gli aggiornamenti delle Q&A, che riflettono le ultime evidenze scientifiche disponibili, con particolare riferimento ai nuovi fattori di rischio per la formazione di nitrosammine nei medicinali, che impongono ai titolari di eseguire una valutazione costante del rischio di contaminazione da nitrosammine nei farmaci di propria titolarità.

<https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-alle-aziende-sulle-nitrosammine-aggiornamento-delle-q-a>

Novità 2023

Decreto 13 settembre 2023. Modifiche ed integrazioni al decreto 6 dicembre 2016, recante "Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate"

Con decreto del Ministro della Salute sono state aggiornate le tariffe concernenti le prestazioni rese da AIFA a richiesta e utilità dei soggetti interessati con particolare riferimento alle tariffe relative alle variazioni e ai rinnovi delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali omeopatici soggetti a procedura semplificata di registrazione, ai sensi dell'art. 16 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e agli importi dei diritti dovuti per il trasferimento di una registrazione di medicinali omeopatici (ovvero senza indicazioni terapeutiche). È stato altresì ridotto il diritto annuale dovuto dal titolare all'AIFA per ciascuna AIC dei medicinali allergeni e sono state ridotte le tariffe relative ai medicinali allergeni per uso terapeutico e diagnostico per allinearle a quelle adottate per i medesimi medicinali in altri Stati Membri, per favorire il processo di registrazione e prevenire il manifestarsi di situazioni di indisponibilità.

<https://www.aifa.gov.it/tariffe#:~:text=Nella%20Gazzetta%20Ufficiale%20n.,a%20prestazioni%20non%20ancora%20tariffate%E2%80%9D>

Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Per essere commercializzati in Italia, i medicinali devono ricevere un'AIC da parte dell'AIFA. A tale scopo le aziende farmaceutiche sono tenute a presentare una domanda di autorizzazione, corredata da documentazione idonea e conforme alla normativa nazionale ed europea in materia di medicinali 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).

In alternativa, il richiedente l'AIC può far riferimento a un *Active Substance Master File (ASMF)*, un documento separato dal dossier autorizzativo, che il produttore del principio attivo deposita presso l'AIFA e che contiene informazioni dettagliate, confidenziali, sul processo produttivo e sul controllo di qualità della sostanza attiva.

A supporto della domanda di AIC devono essere presentati, inoltre, dati che dimostrino l'efficacia e la sicurezza del medicinale o l'equivalenza, in termini di efficacia e sicurezza, rispetto a un altro già autorizzato.

I dati da presentare possono variare secondo la base giuridica della domanda, ovvero in relazione al riferimento normativo scelto per la domanda di autorizzazione, in accordo al Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 (*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, artt. 8.3, 10.1, 10.6, 11, 12, 13, 21*) e al Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, *che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che segna l'istituzione dell'Agenzia Europea per i Medicinali (art. 6)*.

Il richiedente deve inoltre presentare la strategia di gestione del rischio in relazione ai potenziali effetti indesiderati, non noti o attesi per il medicinale, sulla base degli studi clinici condotti in fase di registrazione, e proporre le informazioni del prodotto da fornire ai medici e ai pazienti per l'utilizzo corretto del farmaco (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - RCP, Foglio Illustrativo - FI, materiale di confezionamento).

Le procedure per presentare una domanda di AIC si distinguono in:

- nazionali;
- di mutuo riconoscimento (MR);
- decentrate (DC);
- centralizzate.

È il richiedente a scegliere quale procedura intraprendere, fatta salva l'obbligatorietà di seguire quella centralizzata, gestita dall'Ufficio Procedure Centralizzate dell'AIFA, per alcune categorie di medicinali identificate dalla normativa europea. L'Ufficio AIC gestisce le domande di AIC presentate con procedura nazionale, di Mutuo Riconoscimento (MR) e Decentrata (DC).

Per le procedure nazionali l'AIFA rappresenta l'unica Autorità competente responsabile del procedimento e può rilasciare un'autorizzazione valida esclusivamente nel territorio italiano.

Per le altre procedure europee la valutazione è eseguita in collaborazione con le Autorità Competenti dell'Unione Europea e l'Italia può agire come Stato Membro di Riferimento (*Reference Member State-RMS*), che redige il rapporto di valutazione, o Stato Membro Interessato (*Concerned Member State-CMS*), che verifica e commenta il rapporto redatto dal RMS. Il medicinale è quindi valutato, ed eventualmente approvato, da tutti gli Stati coinvolti nella procedura.

I dati presentati a supporto della domanda di AIC vengono valutati secondo i requisiti regolatori vigenti e le linee guida scientifiche dell'EMA, dell'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e della Commissione Europea. Il medicinale è autorizzato solo se ne vengono dimostrate la qualità, l'efficacia e la sicurezza per i soggetti per i quali l'uso è raccomandato, ovvero solo se i benefici del medicinale superano i rischi.

L'iter di autorizzazione, dalla presentazione della domanda alla valutazione amministrativa e tecnica della documentazione fino all'emissione del provvedimento finale di autorizzazione e alla pubblicazione della Relazione Pubblica di Valutazione (*Public Assessment Report - PAR*) sul sito dell'AIFA, segue le disposizioni previste dalla normativa, garantendo la trasparenza dell'azione amministrativa.

A seguito dell'ottenimento dell'AIC, il titolare può presentare una richiesta di estensione di linea (*line extension - LE*) per l'autorizzazione di un nuovo dosaggio, di una nuova forma farmaceutica o via di somministrazione di un medicinale. Un'estensione di linea è valutata e concessa in conformità alla stessa procedura applicata per l'AIC iniziale.

Ulteriori informazioni sui requisiti regolatori delle domande di AIC dei medicinali di sintesi chimica o di origine biologica e sulle procedure di autorizzazione afferenti all'Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio sono disponibili sul sito dell'Agenzia ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/procedura-di-autorizzazione-nazionale>

<https://www.aifa.gov.it/procedura-di-autorizzazione-di-mutuo-riconoscimento-e-decentrata>

2.1 I tempi di autorizzazione

La norma dispone che le procedure di AIC vengano valutate in 210 giorni, esclusi i tempi interlocutori necessari alle aziende per finalizzare le richieste di integrazione e di chiarimenti emesse in corso di valutazione. Per le procedure di Mutuo Riconoscimento, relative a medicinali già autorizzati almeno in uno Stato Membro, i tempi si riducono a 60 giorni, estendibili a 90 in particolari circostanze. Dopo l'approvazione del medicinale è prevista un'ulteriore fase per l'attribuzione del regime di fornitura da parte della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, nei casi applicabili.

Per i medicinali di eccezionale rilevanza terapeutica o utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero la domanda di classificazione ai fini della rimborsabilità può essere presentata prima del rilascio del provvedimento di AIC.

Per le procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento è prevista, prima dell'emissione del provvedimento di autorizzazione, una fase nazionale di 30 giorni in cui, oltre alla definizione del regime di fornitura, sono valutate le traduzioni in italiano delle informazioni del prodotto.

L'AIFA pubblica sul proprio sito web il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di ogni medicinale, nonché lo stato amministrativo dello stesso (se autorizzato o revocato o sospeso), nella Banca Dati Farmaci, l'unica banca dati ufficiale che permette la consultazione delle informazioni sul prodotto dei farmaci autorizzati in Italia. Per approfondimenti si rimanda ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

<https://www.aifa.gov.it/regime-di-fornitura-dei-farmaci>

2.2 Informazioni pubbliche sulla valutazione dei medicinali

Sul sito dell'Agenzia sono pubblicate le Relazioni Pubbliche di valutazione (PAR) per i medicinali approvati attraverso la procedura nazionale e un riassunto in italiano dei PAR relativi ai farmaci approvati attraverso procedure di MR e DC quando l'Italia agisce in qualità di Stato Membro di Riferimento, pubblicati integralmente in inglese nel portale comune delle Agenzie Europee (*Heads of Medicines*, HMA), all'interno della sezione *MRI product index*. Si rimanda ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/par-aic-nazionali>

<https://www.aifa.gov.it/par-italia-rms>

<https://mri.cts-mrp.eu/Human/>

Novità 2023

Procedura semplificata per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) delle domande di nuova AIC presentate ai sensi dell'art. 10(1) ('generic application') o dell'art. 10(3) ('hybrid application') della Direttiva 2001/83/CE: esenzione passaggio Segretariato AAM/CTS e classificazione Cnn

Con lo scopo di rendere più efficiente l'attività dell'Ufficio e ridurre le tempistiche per il rilascio dell'AIC di medicinali generici presentati ai sensi dell'art. 10(1) ('generic application') o dell'art. 10(3) ('hybrid application') della Direttiva 2001/83/CE è stata introdotta una procedura semplificata che non prevede l'acquisizione del parere da parte della CTS per la definizione della classificazione ai fini della fornitura e della rimborsabilità. La procedura si applica ai medicinali che soddisfano i criteri di "esenzione Segretariato AAM/CTS", individuati dall'Ufficio AIC e dettagliati in un apposito documento reso disponibile sul sito istituzionale. La nuova procedura prevede inoltre che tutti i farmaci in domanda con base giuridica 10.1 e 10.3 vengano collocati in classe Cnn, se il medicinale di riferimento ha confezioni classificate ai fini della rimborsabilità in classe A/H, in linea con quanto disposto dalla Legge 189/2012 art. 12, comma 2, che prevede la presentazione all'AIFA della domanda di classificazione e di avvio della procedura di contrattazione del prezzo, soltanto dopo aver ottenuto l'AIC del medicinale.

<https://www.aifa.gov.it/-/procedura-semplificata-domande-aic-generic-hybrid-application>

Novità 2023

Pubblicazione di Linee guida indirizzate ai richiedenti l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un medicinale per uso umano mediante procedura nazionale

L'Ufficio AIC ha pubblicato una linea guida di "Best Practice" relativa alla presentazione di domande di AIC di medicinali per uso umano mediante procedura nazionale con l'obiettivo di fornire indicazioni alle aziende sulle modalità di presentazione delle domande e sull'iter procedurale previsto per la conclusione del procedimento.

La linea guida fornisce tempistiche precise per tutti i passaggi procedurali dell'iter autorizzativo: dai tempi di valutazione amministrativa e tecnica dell'Ufficio ai tempi di risposta alle richieste di chiarimenti e integrazioni documentali da parte del richiedente, dalla pubblicazione degli esiti dell'istruttoria all'emissione e notifica degli atti conclusivi del procedimento (AIC o diniego dell'AIC), fino alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale degli estratti delle determinazioni di AIC.

La Linea guida fornisce anche dettagli in merito alla corretta documentazione amministrativa e tecnica da presentare a supporto della domanda e ai criteri adottati dall'Ufficio nella valutazione della stessa, includendo un allegato che riassume, a titolo esemplificativo e non esaustivo, le principali criticità riscontrate nei dossier, con particolare riferimento alle carenze documentali che possono causare il diniego dell'AIC. Il rispetto dei principi e delle modalità operative definite nella *Best Practice* consentirà ai richiedenti di migliorare la qualità dei dossier registrativi presentati e ottenere l'AIC in tempi predefiniti e conformi alla legislazione vigente.

<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-linee-guida-per-i-richiedenti-l-aic-mediante-procedura-nazionale>

Novità 2023

Pubblicazione di indicazioni dettagliate per i richiedenti l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, finalizzata alla trasmissione di traduzioni di elevata qualità del RCP-FI-Etichette

L'Ufficio AIC ha pubblicato una guida pratica per i richiedenti l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di medicinali per uso umano mediante procedura Decentrata o di Mutuo Riconoscimento con indicazioni sulla modalità di presentazione delle traduzioni nazionali degli stampati (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP; Foglio Illustrativo, FI; Etichette, ETI) e con specifiche raccomandazioni sulla qualità da garantire nella predisposizione dei testi. Viene fatto riferimento alla necessità di predisporre i testi in conformità alle linee guida europee pubblicate dal CMDh, dall'EMA e dalla Commissione Europea e ai requisiti nazionali. La presentazione di traduzioni di alta qualità contribuisce al rispetto delle tempistiche previste dalla normativa vigente per il rilascio delle AIC.

<https://www.aifa.gov.it/presentazione-traduzioni-rcp-fi-etichette>

Aggiornamento 2023

Aggiornamento della modalità di presentazione degli ASMF e successivi modifiche/aggiornamenti

L'Ufficio AIC ha comunicato ai titolari di ASMF le nuove modalità di pagamento delle tariffe dovute, in accordo al D.M. 13 settembre 2023 recante modifiche e integrazioni al D.M. 6 dicembre 2016. A partire dal 9 novembre 2023, infatti, è prevista una tariffa unica da versare al primo deposito dell'ASMF a copertura del ciclo di vita del documento. Inoltre, è stata colta l'occasione per rammentare ai richiedenti/titolari l'obbligo di verificare che il produttore del principio attivo abbia già depositato presso l'AIFA l'ASMF o la documentazione relativa al suo aggiornamento, qualora intenda utilizzare la documentazione relativa a un ASMF. Sono infine richiamate le modalità di presentazione degli ASMF esclusivamente in formato eCTD, tramite la piattaforma Common European Submission Portal (CESP).

<https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamento-della-modalit%C3%A0-di-presentazione-degli-asmf-e-successivi-modifiche/aggiornamenti>

Procedure
post-autorizzative:
aggiornamenti
delle informazioni
di qualità
e di sicurezza
dei medicinali
successivi all'AIC

Per tutto il ciclo di vita dei medicinali autorizzati in Italia l'AIFA assicura che la qualità e le informazioni di sicurezza approvate siano sempre aggiornate e in linea con lo stato attuale delle conoscenze scientifiche. Pertanto, successivamente alla prima autorizzazione, un'AIC può essere modificata, sospesa, rinnovata o revocata.

Le modifiche ai termini delle AIC sono gestite dall'Ufficio PPA ed effettuate attraverso la presentazione da parte delle aziende titolari di domande di variazione dell'AIC, che implicano una modifica al dossier registrativo. Le modifiche all'AIC possono avere un impatto di entità diversa sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali interessati. Sulla base del minore o maggiore impatto sull'AIC, le variazioni si dividono in diverse tipologie: di tipo IA, di tipo IB e di tipo II.

Le variazioni sono normate dal Regolamento CE 1234/2008, così come modificato dal successivo Regolamento EC/712/2012, valido per tutte le tipologie di procedure di registrazione. La gestione di tali procedimenti avviene nel rispetto della normativa vigente, sulla base degli "Orientamenti della Commissione Europea (2013/C 223/01)" e delle Linee Guida e dei documenti di indirizzo pubblicati sul sito del Comitato europeo di coordinamento delle procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (CMDh).

Per garantire la tempestività nell'aggiornamento di alcune informazioni di qualità e sicurezza dei medicinali, l'AIFA ha attuato le previsioni normative sul silenzio-assenso che consentono ai titolari delle AIC, in assenza di un provvedimento di rifiuto anche solo parziale da parte dell'AIFA, scaduti i termini di legge, di implementare le modifiche proposte, fatto salvo il diritto di annullamento da parte dell'Ufficio preposto a seguito di valutazione.

Sono gestite dall'ufficio PPA anche le notifiche relative alle modifiche del confezionamento (etichettatura) o del FI che non determinano una variazione dell'RCP e le domande di introduzione di pitto-grammi su FI e confezionamento esterno, ai sensi degli articoli 78 e 79 del D.lgs 219/2006.

Quando il contenuto del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo viene aggiornato, la modifica viene resa pubblica attraverso l'aggiornamento della Banca Dati Farmaci.

Ulteriori informazioni sui procedimenti relativi alle modifiche delle AIC dei medicinali, sui procedimenti di semplificazione amministrativa e sugli altri procedimenti amministrativi post-autorizzativi, quali i rinnovi dell'AIC, i trasferimenti di titolarità e le revoche/eliminazione di confezioni autorizzate, sono disponibili sul sito dell'Agenzia al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/modifiche-rinnovi-e-decadenze-delle-aic>

3.1 Durata dell'AIC

Dopo cinque anni dal rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio, l'AIC deve essere rinnovata. A seguito del rinnovo essa ha una durata illimitata, fatta salva la possibilità di revocarla su richiesta del titolare o per motivi di sicurezza, nel caso in cui dovesse emergere da nuovi dati che il rapporto beneficio/rischio non è più favorevole.

L'Ufficio PPA pubblica sul sito dell'AIFA l'elenco dei medicinali per i quali l'AIC decade *ope legis* per mancata presentazione della domanda di rinnovo.

Ulteriori informazioni sui rinnovi sono disponibili al link:

<https://www.aifa.gov.it/modifiche-rinnovi-e-decadenze-delle-aic>

Novità 2023

Procedura semplificata per la modifica del regime di fornitura e per l'autorizzazione di una nuova confezione di un medicinale autorizzato a seguito di una variazione

Al fine di ridurre i tempi per la conclusione dell'iter autorizzativo di alcune modifiche ai termini dell'AIC, presentate con domanda di variazione secondo la procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrata, è stata introdotta una nuova procedura semplificata che non prevede l'acquisizione del parere da parte della CTS per la definizione della classificazione ai fini della fornitura e della rimborsabilità. La procedura è applicabile alle modifiche del regime di fornitura e al rilascio di nuove confezioni di un medicinale, in tutti i casi in cui la CTS si sia già espressa in merito con un precedente parere favorevole. Il dettaglio delle differenti casistiche è fornito in un apposito documento redatto dall'Ufficio PPA e pubblicato sul sito istituzionale, in cui si spiega inoltre che, per i medicinali classificati in Cnn potrà essere presentata la domanda di negoziazione al Settore HTA ed Economia del farmaco, solo dopo la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana dell'estratto della determinazione, in conformità con quanto disposto dalla Legge 189/2012 art. 12, comma 2.

<https://www.aifa.gov.it/-/procedura-semplificata-modifica-regime-fornitura-autorizzazione-nuova-confezione-di-un-medicinale-autorizzato-a-seguito-di-variazione>

Aggiornamento 2023

Modifica della procedura di rinnovo AIC per medicinali autorizzati con procedura nazionale

La *Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedure* viene adottata anche per le procedure di rinnovo presentate tramite procedura nazionale, pubblicata sul sito del CMDh a febbraio 2023, che prevede per tutte le AIC, indipendentemente dalla base legale, la presentazione di una domanda di rinnovo semplificata, fatta salva la possibilità da parte dell'Ufficio di richiedere la presentazione della documentazione completa (*expanded renewal*), se ritenuto opportuno.

<https://www.aifa.gov.it/-/modifica-della-procedura-di-rinnovo-aic-per-medicinali-autorizzati-con-procedura-nazionale>

4

I medicinali biologici

Relazione
annuale
dell'Area
Autorizzazioni
Medicinali
Anno 2023

I medicinali biologici contengono uno o più principi attivi prodotti o estratti da un sistema biologico e sono molecole di grosse dimensioni, caratterizzate da una maggiore complessità strutturale. Appartengono alla categoria dei farmaci biologici ormoni, enzimi, emoderivati, sieri e vaccini, immunoglobuline, allergeni di natura biologica, anticorpi monoclonali. Tra i medicinali biologici sono definiti biotecnologici quei farmaci i cui principi attivi sono prodotti attraverso l'uso di tecnologie del DNA ricombinante. L'Ufficio VMB gestisce la valutazione tecnico-scientifica finalizzata al rilascio dell'AIC, all'autorizzazione delle variazioni e dei rinnovi delle AIC di medicinali biologici esclusi dalla procedura centralizzata gestita dall'EMA e si avvale dell'Istituto Superiore di Sanità, quando previsto dalla normativa vigente o necessario per la tipologia di valutazione richiesta. Ulteriori informazioni sui medicinali biologici sono disponibili sul sito dell'Agenzia al link:
<https://www.aifa.gov.it/farmaci-biologici>.

4.1 Importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti

L'Ufficio VMB si occupa anche di importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti destinati alla produzione di medicinali emoderivati in possesso di AIC, destinati al mercato italiano, ad altri Paesi Europei o a Paesi Terzi.

Tale attività è disciplinata dal D.M. 2/12/2016 ai sensi degli articoli 4-6 e 10 (Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti), come modificato dal D.M. 24/04/2018. La norma individua diverse tipologie di procedimenti (notifica, rilascio di giudizio di idoneità o di specifica autorizzazione) a seconda della provenienza dei prodotti, del controllo effettuato dall'Autorità competente locale e del Paese di destinazione, in modo da evitare duplicazioni di lavoro, applicare controlli più stringenti nei casi necessari e non rallentare i processi produttivi di medicinali essenziali. Le notifiche depositate sono poi soggette a un rendiconto annuale delle informazioni trasmesse e a eventuali aggiornamenti.

4.2 Il Plasma Master File (PMF)

Il *Plasma Master File* (PMF) è un documento separato dal dossier autorizzativo, che raccoglie tutti i dati scientifici richiesti sulla qualità e la sicurezza del plasma umano utilizzato nella produzione di medicinali. Il PMF può essere certificato dai singoli Stati Membri o da EMA su richiesta delle Aziende interessate. Presso l'Ufficio VMB possono essere depositate le istanze per la certificazione dei PMF relativi a medicinali emoderivati ottenuti da sangue e plasma raccolti in territorio italiano e autorizzati al commercio con procedura nazionale.

La certificazione del PMF è un documento opzionale e viene rilasciata in accordo alle linee guida europee, reperibili al seguente link:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/plasma-master-file-pmf-certification>

I certificati dei PMF nazionali rilasciati dall'Ufficio VMB sono disponibili al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/emoderivati>

Aggiornamento 2023

Aggiornamento istruzioni operative e modulistica Import/export del sangue e dei suoi prodotti

Sono state aggiornate le modalità operative e la modulistica da utilizzare per il deposito delle notifiche di importazione, dei rendiconti annuali di importazione e relativi aggiornamenti e delle istanze relative all'import/export di sangue umano e suoi prodotti. I documenti sono tutti collocati nella relativa area di competenza del sito istituzionale. Inoltre, al fine di rispondere alle esigenze di semplificazione amministrativa rappresentate in più occasioni dai Titolari di AIC, è stata eliminata la necessità di deposito di supporti informatici (chiavetta USB) nel caso di documenti elettronici di grosse dimensioni, richiedendo l'invio esclusivo via PEC.

https://www.aifa.gov.it/-/import-export-sangue-istruzioni-operative-e-modulistica_21.12.2023

Importazione e distribuzione parallela dei medicinali

In linea con la normativa nazionale e comunitaria e su richiesta dell'importatore, l'Ufficio CIP, autorizza l'importazione parallela di un medicinale, quando il medicinale di cui si richiede l'importazione è autorizzato con procedura nazionale, di MR o DC e commercializzato in uno Stato dell'Unione Europea o dello Spazio Economico Europeo ed è analogo a un prodotto che ha già ricevuto l'AIC in Italia. Dopo l'emissione del provvedimento di Autorizzazione all'Importazione Parallela (AIP), l'Ufficio CIP gestisce anche i procedimenti di variazione e di rinnovo dell'AIP.

La procedura di rinnovo delle AIP è stata formalizzata con il D.M. 6/12/2016 (Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate), in vigore dal 15 febbraio 2017, ed è stata in seguito definita dalle linee guida AIFA, pubblicate sul sito istituzionale il 28 dicembre 2018 al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Istruzioni_richiesta_rinnovo_AIP_28.12.2018.pdf/a3153941-8e8f-4f4d-b7fd-cb371e4dbd59.

Per i farmaci autorizzati con procedura centralizzata, la valutazione della domanda di distribuzione parallela è condotta dall'EMA che, in caso di esito positivo, rilascia all'importatore un *Notice for Parallel Distribution*. L'Ufficio CIP, su richiesta dell'importatore, verifica l'autorizzazione dell'EMA e attribuisce i dati identificativi nazionali. È di competenza dell'Ufficio CIP anche l'attività di Certificazione di Prodotto Farmaceutico (CPP) per i medicinali autorizzati in Italia con procedura nazionale, di MR o DC per i quali viene chiesta l'esportazione in un Paese extra UE/EEA.

Ulteriori informazioni sull'importazione parallela dei medicinali e sui Certificati di Prodotto Farmaceutico sono disponibili sul sito dell'Agenzia ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/importazione-e-distribuzione-parallela>

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1075095/indicazioni_variazioni_rinnovo_import_parallela_21.04.2020.pdf

<https://www.aifa.gov.it/modulistica-certificazioni-e-importazioni-parallele>

<https://www.aifa.gov.it/certificati-di-prodotto-farmaceutico-con-aic>

Novità 2023

Procedura semplificata per il rilascio dell'autorizzazione all'importazione parallela di medicinali (AIP): esenzione passaggio segretariato/CTS e classificazione Cnn

Al fine di ridurre i tempi per il rilascio delle AIP per i medicinali di importazione parallela, è stata introdotta una procedura semplificata che prevede che si possa procedere al rilascio dell'AIP senza l'acquisizione del parere della CTS per la definizione della classificazione ai fini della fornitura e della rimborsabilità, facendo riferimento agli esiti pregressi della stessa CTS relativi al medicinale di riferimento italiano, qualora sia accertata la sovrapposibilità per forma, dosaggio e contenuto delle confezioni.

Tale procedura viene estesa alle variazioni del regime di fornitura dei medicinali di importazione parallela per l'adeguamento della stessa modifica intervenuta nel medicinale di riferimento italiano.

<https://www.aifa.gov.it/-/procedura-semplificata-rilascio-aip>

6

Progetti specifici: omeopatici e allergeni

6.1 I medicinali omeopatici

In ottemperanza alla normativa nazionale, l'AIFA ha avviato un processo di valutazione di medicinali omeopatici già in commercio *ope legis*, per i quali le aziende abbiano presentato la domanda di rinnovo dell'autorizzazione nei termini previsti dalla norma (30 giugno 2017, in accordo alla Legge 190/2014, art. 1, comma 590). Per la valutazione dell'elevato numero dei dossier presentati (3.764) si è reso necessario un reclutamento di risorse aggiuntive specificamente dedicate a questa attività, attraverso il finanziamento di progetti *ad hoc* gestiti dall'Ufficio AAM. I medicinali omeopatici che possono accedere a tale procedura sono quelli già in commercio in Italia alla data del 6 giugno 1995 e mantenuti in commercio in virtù di un'autorizzazione *ope legis*, ai sensi delle disposizioni transitorie di cui all'art. 20 del D.lgs. 219/2006. La modifica introdotta dalla Legge n. 189/2012 (cd. Legge Balduzzi) ha esteso la possibilità di presentare la domanda di rinnovo dell'autorizzazione *ope legis* anche ai medicinali per uso omeopatico già in commercio, non ricadenti nella procedura semplificata di registrazione prevista per gli omeopatici (art. 16, comma 1 del D.lgs. 219 del 2006), purché privi di indicazioni terapeutiche, tra i quali, ad esempio, medicinali in concentrazioni ponderali, tinture madri e prodotti iniettabili (circa 1.400 sul totale di 3.764 dossier depositati). La valutazione di tali medicinali omeopatici può riguardare, oltre agli aspetti di qualità, anche la sicurezza. Afferiscono a questo procedimento, infatti, anche prodotti diversi da quelli a elevata diluizione, come le tinture madri, i medicinali di origine biologica o somministrati per vie diverse da quella orale, privi di indicazioni terapeutiche approvate, per i quali l'AIFA deve assicurare l'innocuità, non essendo possibile condurre alcuna valutazione beneficio/rischio ai fini del rilascio dell'AIC, in mancanza di indicazioni terapeutiche.

L'elenco dei medicinali omeopatici autorizzati fino al 31 dicembre 2023, con relativi confezionamenti e diluizioni, è pubblicato sul sito dell'Agenzia al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1026047/Omeopatici_AIC_nuove_confezioni_autorizzate_al_31.12.2023.ods

Al 31 dicembre 2023 sono stati complessivamente conclusi i procedimenti relativi a 2324 dossier corrispondenti al 61,7 % del totale di quelli di rinnovo *ope legis* depositati.

Ulteriori informazioni sui medicinali omeopatici e sul procedimento in corso sono disponibili sul sito dell'Agenzia al link: <https://www.aifa.gov.it/medicinali-omeopatici>.

6.2 Gli allergeni

Gli allergeni “sono medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante” e necessitano di un'AIC per essere commercializzati, in quanto classificati come medicinali in Europa dal 1989 e in Italia dal 1991. I medicinali allergeni in possesso di regolare AIC in Italia ad oggi sono pochi e approvati mediante procedure di MR o DC. Gran parte dei medicinali allergeni risultano commercializzati *ope legis*, ai sensi di disposizioni normative nazionali che, in via transitoria, ne hanno consentito l'impiego, a condizione che risultassero in commercio in Italia prima del 1° ottobre 1991.

Il progetto “Medicinali allergeni” è stato avviato al fine di concludere la fase transitoria e intraprendere il percorso autorizzativo per i medicinali allergeni commercializzati in Italia *ope legis* ai sensi del D.M. 13 dicembre 1991, per i quali i titolari abbiano deciso di depositare il dossier di registrazione. Il progetto è gestito dall'Ufficio AAM.

Il procedimento è stato avviato con Determina AIFA n. 2130/2017. A completamento del lavoro in corso, i medicinali che verranno valutati positivamente potranno ottenere un'AIC. A seguito dell'emanazione della Determina n. 2130/2017 e dell'interlocuzione intrapresa con le singole aziende è stato pubblicato l'elenco dei prodotti ammessi a continuare il processo di registrazione e quelli che ne sono esclusi. Al seguente link sono riportati gli elenchi aggiornati:

<https://www.aifa.gov.it/medicinali-allergeni>.

Nell'elenco in allegato 1 sono riportati i 478 medicinali ammessi alla fase di valutazione per il rilascio dell'AIC; nell'elenco in allegato 2 sono riportati i 597 medicinali diniegati, in quanto non presenti in commercio anteriormente al 1° ottobre 1991 o ritirati spontaneamente dalle Aziende; nell'elenco in allegato 3 sono riportati i 263 medicinali per i quali le Aziende hanno rinunciato spontaneamente all'iter registrativo.

Aggiornamento 2023

Determinazione DG 442/2023 del 13 novembre 2023 "Rinnovo dell'autorizzazione all'uso di apteni per patch test che non siano stati ancora autorizzati con AIC o che non siano autorizzati al commercio *ope legis*, in via eccezionale e in assenza di alternative cliniche"

L'AIFA ha stabilito che le Aziende produttrici di apteni, per i quali non sia già disponibile l'AIC, o l'autorizzazione *ope legis*, presentino, entro 36 mesi dalla data di efficacia della determinazione, regolare domanda di AIC ai sensi della normativa vigente.

È concesso fino alla scadenza di tale termine l'utilizzo di questi prodotti in assenza di alternativa clinica, già autorizzato in via transitoria con Determina D.G. n. 1334/2021. In via eccezionale, inoltre, i prodotti per i quali saranno presentate domande di AIC nei termini stabiliti potranno rimanere in commercio, nelle more della conclusione del procedimento per il rilascio dell'AIC e, comunque, non oltre ulteriori 24 mesi dalla scadenza del termine.

<https://www.aifa.gov.it/-/rinnovo-dell-autorizzazione-in-via-transitoria-all-uso-di-apteni-per-patch-test-in-assenza-di-alternative-cliniche-in-commercio>

Novità 2023

Pubblicazione del documento “Regolamentazione e uso clinico degli apteni per patch test”

È stato pubblicato dall'Area Autorizzazioni Medicinali un documento che illustra le fasi del processo di regolamentazione degli apteni per patch test avviato dall'Ufficio al fine di individuare soluzioni possibili per rendere disponibili i numerosi apteni, considerati fondamentali nella diagnosi della dermatite da contatto (DAC) e non inclusi nell'elenco di apteni per patch test legittimati al commercio *ope legis* o dotati di regolare AIC.

Il documento, che nasce dalla condivisione delle competenze degli esperti nazionali del settore e dell'Autorità regolatoria, già insediati nel Tavolo Tecnico Apteni per l'uso clinico degli apteni per *patch test* di recente istituzione, rappresenta una guida a carattere tecnico e regolatorio per l'uso clinico di questi prodotti.

Sono stati individuati gli apteni più utilizzati sul territorio nazionale, considerati più efficaci sulla base della letteratura di riferimento, delle necessità diagnostiche, della tutela dei pazienti e dei requisiti normativo-regolatori necessari per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Gli apteni sono classificati in serie standard e integrative, utilizzando la classificazione pubblicata dalla Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale (SIDAPA), con indicazione della specifica composizione quali-quantitativa e del veicolo. Sono state elaborate la Serie Base Adulti, la prima Serie Base Pediatrica e la prima Serie integrativa, la Serie Cosmetici. Il documento costituisce pertanto un riferimento fondamentale per tutti gli stakeholder del settore, mira a favorire l'iter autorizzativo degli apteni rispondenti alle necessità diagnostiche più aggiornate e sarà sottoposto a costanti aggiornamenti all'esito del lavoro del Tavolo Tecnico Apteni.

<https://www.aifa.gov.it/-/regolamentazione-e-uso-clinico-degli-apteni-per-patch-test>

7

Il network internazionale

Relazione
annuale
dell'Area
Autorizzazioni
Medicinali
Anno 2023

Gli Uffici dell'AAM gestiscono alcune attività in stretta collaborazione con le altre istituzioni deputate alla tutela della salute pubblica, quali il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), la Direzione Europea per la Qualità dei Medicinali (EDQM & HealthCare), i Capi delle Agenzie dei Medicinali (HMA) e l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), attraverso la partecipazione del personale a tavoli tecnici nazionali e gruppi di lavoro europei, in cui la rappresentanza dell'Italia è assicurata attraverso la nomina dei relativi delegati.

Di seguito il dettaglio dei gruppi di lavoro europei di interesse dell'AAM:

- European Pharmacopoeia Commission (EPC) – EDQM
- Presidium to the European Pharmacopoeia Commission (EPC)
- European Pharmacopoeia ROP Working Party (Rules of Procedure)-ROP WP-ad hoc Expert Group
- National Pharmacopoeia Authorities (NPA) Meetings
<https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-commission>
- Joint CHMP/CVMP Quality Working Party (QWP) – EMA
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/quality-working-party>
- CMDh – Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures, human
<https://www.hma.eu/cmdh.html>
- Nitrosamine Implementation Oversight Group (NIOG)
<https://www.ema.europa.eu/en/events/ninth-nitrosamine-implementation-oversight-group-niog-meeting>
- CTS (Communication and Tracking System) Working Group
<https://www.hma.eu/294.html>
- Working Party on Variation Regulation CMDh/CMDv
<https://www.hma.eu/243.html>
- CMDh Non-prescription medicinal products task force
<https://www.hma.eu/279.html>
- Experts Group Notice to Applicant – European Commission
https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-committee-veterinary-pharmaceutical-committee-and-expert-groups/experts-groups-notice-applicants_it
- Active Substance Master File Procedures Working Group
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/active-substance-master-file-working-group>
- Committee on Herbal Medicinal Products – HMPC
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>
- Network WHO - International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH)
[https://www.who.int/initiatives/international-regulatory-cooperation-for-herbal-medicines#:~:text=International%20Regulatory%20Cooperation%20for%20Herbal%20Medicines%20\(IRCH\)%20is%20a%20global,improved%20regulation%20for%20herbal%20medicines](https://www.who.int/initiatives/international-regulatory-cooperation-for-herbal-medicines#:~:text=International%20Regulatory%20Cooperation%20for%20Herbal%20Medicines%20(IRCH)%20is%20a%20global,improved%20regulation%20for%20herbal%20medicines)

- Pharmacokinetics Working Party (PKWP)
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/pharmacokinetics-working-party>
- Methodology Working Party (MWP)
[https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/methodology-working-party#:~:text=The%20Methodology%20Working%20Party%20\(MWP,%2C%20and%20real%2Dworld%20evidence.](https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/methodology-working-party#:~:text=The%20Methodology%20Working%20Party%20(MWP,%2C%20and%20real%2Dworld%20evidence.)
- Haematology Working Party (HWP)
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-domains/chmp/haematology-working-party>
- Ad hoc Influenza Working Group of the Biologics Working Party (BWP)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eu-recommendations-seasonal-influenza-vaccine-composition-season-2024-2025_en.pdf
- Pharmaceutical Committee Ad Hoc Working Group on pharmaceuticals in the environment
https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-committee-veterinary-pharmaceutical-committee-and-expert-groups/human-pharmaceutical-committee-meetings_en
- Rules of Procedure Working Party (ROP)
<https://www.europarl.europa.eu/euronest/en/working-groups/wg-on-rules>
- HMA- Homeopathic medicinal products working group - HMPWG
<https://www.hma.eu/hmpwg.html>
- European Pharmacopoeia - Homeopathic manufacturing methods HMM Working Party
- European Pharmacopoeia - Homeopathic raw materials and stocks - HOM Working Party
<https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/homeopathic-medicinal-products-working-group.html>
- Rheumatology/Immunology Working Party - RIWP
https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/consolidated-3-year-work-plan-rheumatology-and-immunology-working-party-riwp_en.pdf
- Borderline Products Network EDQM meeting
<https://www.edqm.eu/en/work-programme-cd-p-ph-cmed>

Nei grafici che seguono vengono forniti i dati sulle istanze pervenute e gestite nel corso del 2023 per tipologia di attività. In alcuni casi è rappresentato il trend, attraverso il confronto con i dati degli anni precedenti.

A) Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio – AIC

Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate

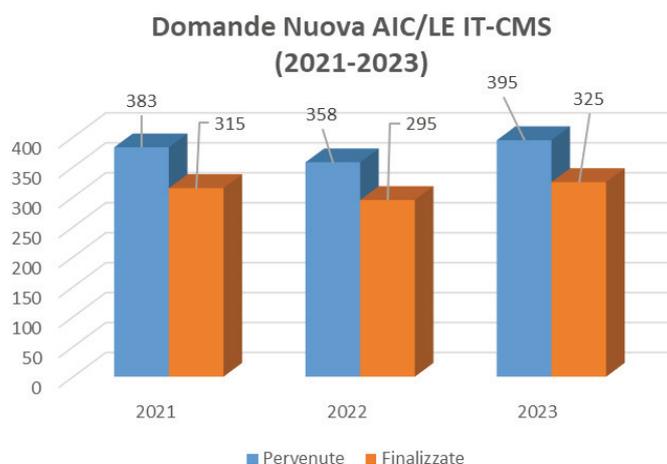


Figura 1: Procedure IT-CMS

Procedure di MR e DC in cui l'Italia agisce come *Concerned Member State* (IT CMS) pervenute/finalizzate nel triennio 2021-2023. Le procedure si intendono finalizzate quando sono stati emessi i provvedimenti AIC o quando i procedimenti sono stati rinviati al Settore HTA, competente per la negoziazione del prezzo; sono inoltre considerate finalizzate le procedure ritirate in corso di valutazione e le procedure diniegate. Le procedure decentrate concluse includono necessariamente procedure entrate nell'anno precedente che hanno una durata che può anche superare l'anno solare in accordo con le tempistiche di legge (210 giorni) e considerato il periodo di interruzione della procedura di tre mesi (clock-stop), ulteriormente differibile per giustificati motivi'. Parimenti, la maggior parte delle procedure presentate nel 2023 è ancora in corso di valutazione.

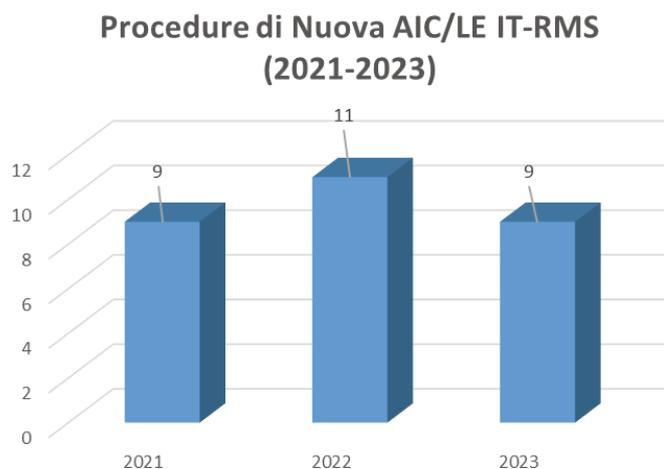


Figura 2: Procedure IT-RMS nel triennio 2021-2023

DCP/MRP in cui l'Italia ha agito in qualità di Stato Membro di Riferimento (RMS) pervenute nel triennio 2021-2023.

Procedure Nazionali

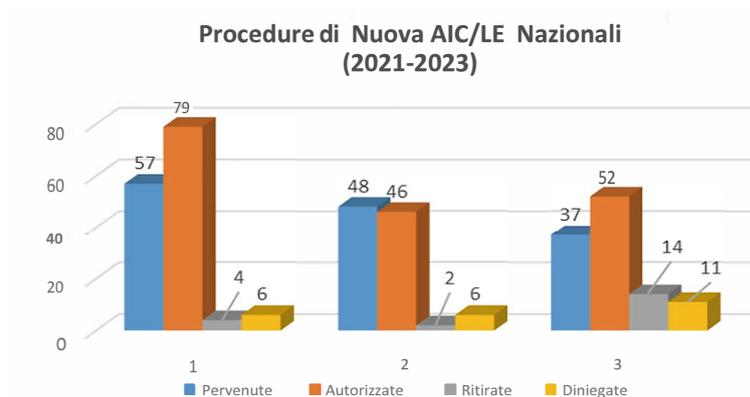


Figura 3: Procedure di nuove AIC/LE nazionali

Procedure e *Line Extension* (LE) nazionali pervenute, autorizzate, ritirate e diniegate nel triennio 2021-2023. Per procedure autorizzate si intendono i procedimenti conclusi per i quali è stato emesso il provvedimento di AIC dall'Ufficio AIC o dal Settore HTA a seconda della competenza.

Base giuridica delle domande di AIC e LE presentate per procedura nazionale, decentrata e di mutuo riconoscimento nel 2023

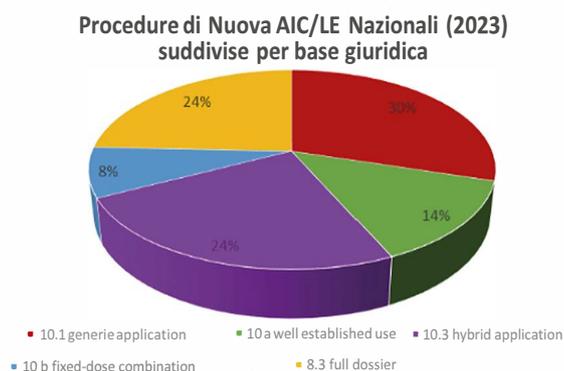


Figura 4: Domande di nuova AIC/LE presentate secondo procedura nazionale nel 2023 suddivise per base giuridica

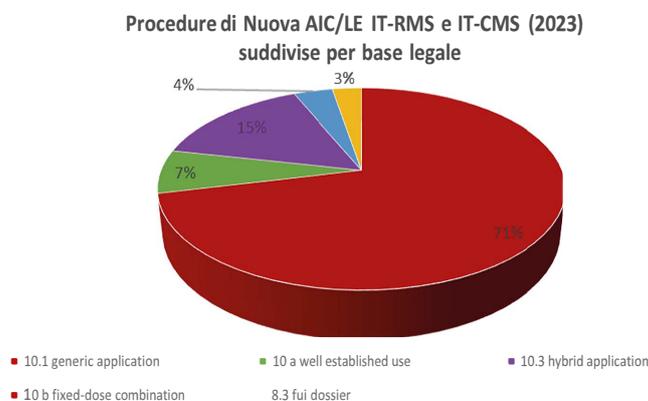


Figura 5: Domande di nuova AIC/LE presentate per procedura MR e DC nel 2023 suddivise per base giuridica

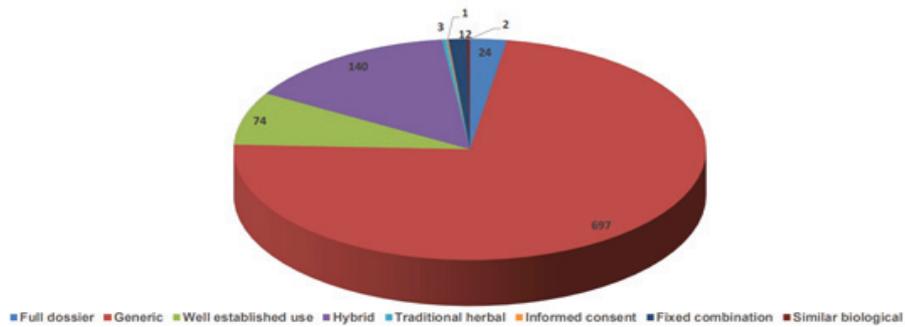
La distribuzione delle basi giuridiche delle domande di nuova AIC presentate per procedura di MR e DC è sovrapponibile a quella relativa alle procedure DC finalizzate nel 2023, disponibile sul sito del CMDh e riportata di seguito (figura 6).

Il dato è coerente con quello del CMDh in quanto l'Italia è il primo Paese in Europa per numero di procedure europee decentrate, finalizzate nel 2023, in cui è coinvolta come Stato Membro interessato (CMS) (si veda figura 7).

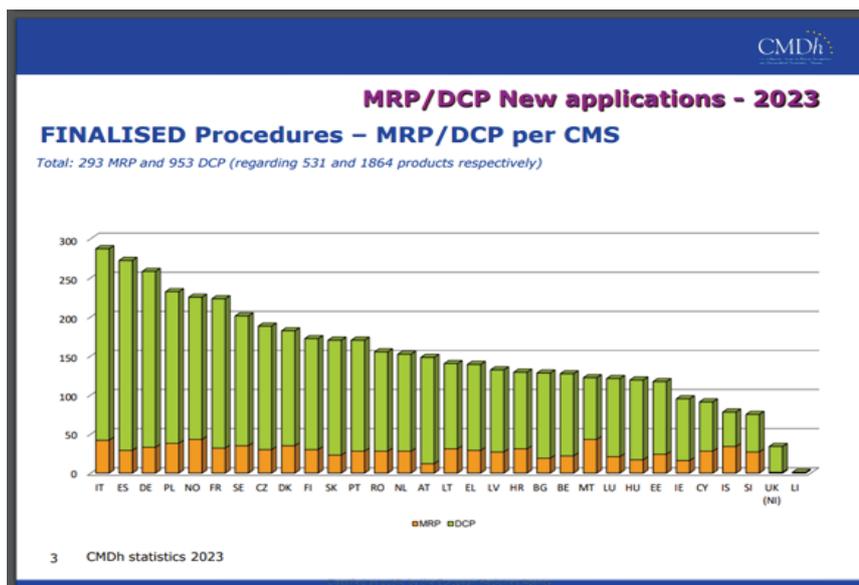
MRP/DCP New applications - 2023

FINALISED Procedures – DCP per legal basis

Total: 953 DCP (regarding 1864 products respectively)



6 CMDh statistics 2023



3 CMDh statistics 2023

Figura 6 e 7

CMDh statistics 2023 disponibile al link https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2023_CMDh_Statistics.pdf

Stampati (RCP, FI, etichette di confezionamento) relativi alle nuove AIC/LE secondo procedura nazionale, MR, DC

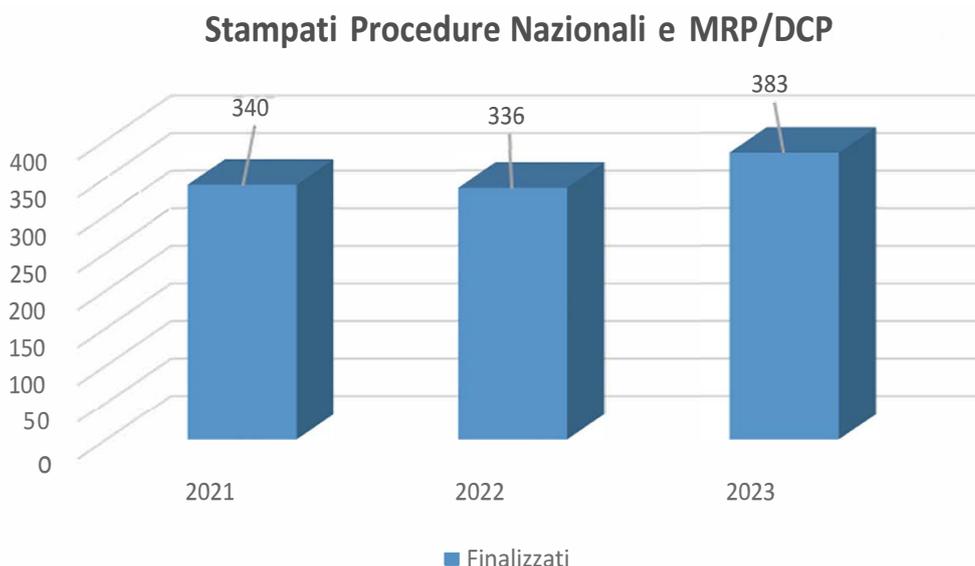


Figura 8: Stampati delle procedure di nuova AIC nazionali e di MR/DC finalizzati nel triennio 2021-2023

RCP, FI ed etichette di confezionamento (stampati) relativi a procedure nazionali e di MR/DC elaborati ai fini del rilascio dell'AIC. La finalizzazione degli stampati avviene successivamente alla definizione del regime di fornitura da parte della CTS. Gli stampati elaborati nel 2023 includono anche procedimenti rinviati al Settore HTA competente per la negoziazione del prezzo e per l'emissione del provvedimento di AIC di medicinali rimborsati dal SSN.

Relazioni Pubbliche di Valutazione (PAR)

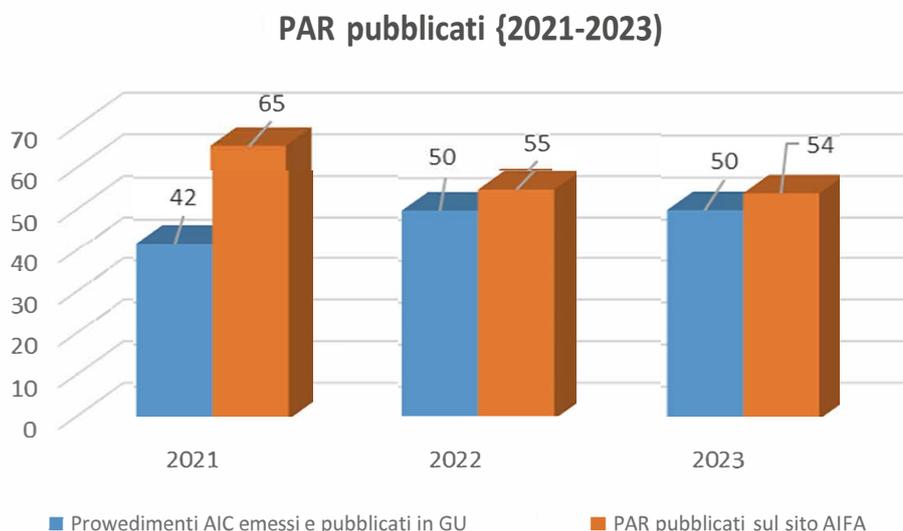


Figura 9: PAR pubblicati nel triennio 2021-2023

Relazioni Pubbliche di Valutazione di procedure nazionali e di MR/DC (IT-RMS) finalizzate e pubblicate sul sito dell'Agenzia nel triennio 2021-2023. Poiché la pubblicazione dei PAR sul portale AIFA può avvenire solo dopo la pubblicazione dell'estratto della determina in G.U., alcuni PAR pubblicati nel 2023 sono relativi ad AIC rilasciate a fine 2022, ma pubblicate in G.U. nel 2023.

ASMF

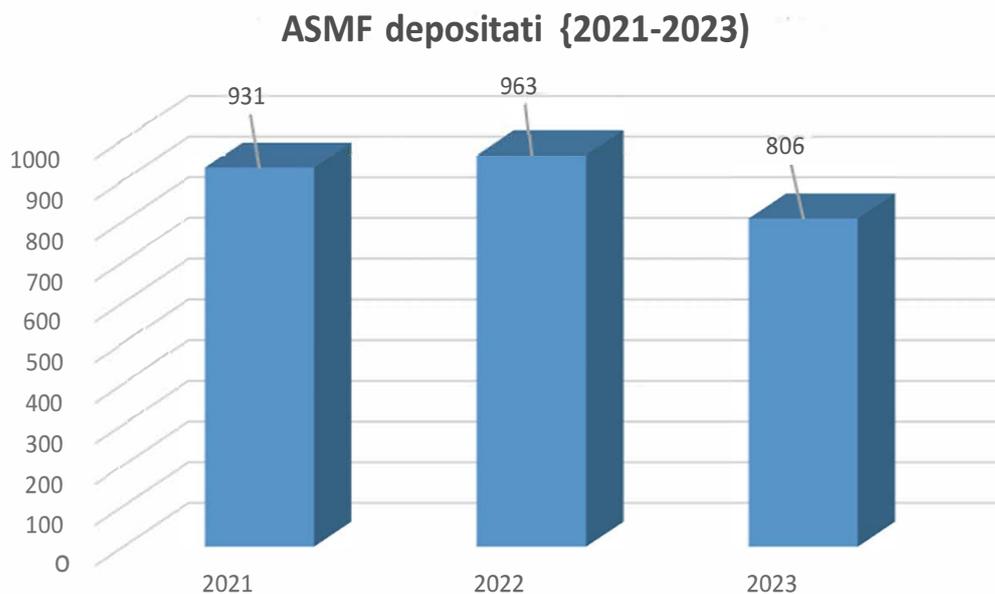


Figura 10: ASMF depositati presso l'Ufficio AIC nel triennio 2021-2023

B) Procedure Post-Autorizzative – PPA

Variazioni presentate nel triennio 2021-2023

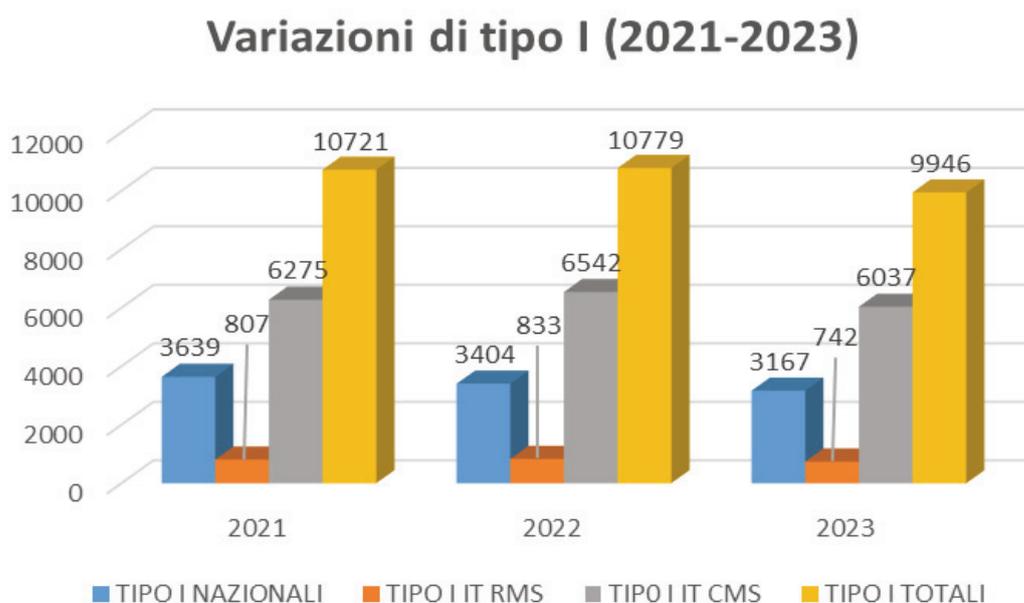


Figura 11: Trend delle variazioni di tipo I pervenute nel triennio 2021-2023

Procedimenti relativi alle variazioni delle AIC di tipo I presentate per procedura nazionale, di Mutuo Riconoscimento e Decentrata (suddivise per IT-RMS e IT-CMS) nel triennio 2021-2023. I dati sono relativi alle istanze ricevute e non alle singole variazioni (i raggruppamenti "grouping" che possono includere più variazioni sono contati come singoli procedimenti). I dati rappresentati includono i procedimenti relativi ai medicinali biologici, che rappresentano circa il 4% dei totali riportati.

Variations di tipo II (2021-2023)

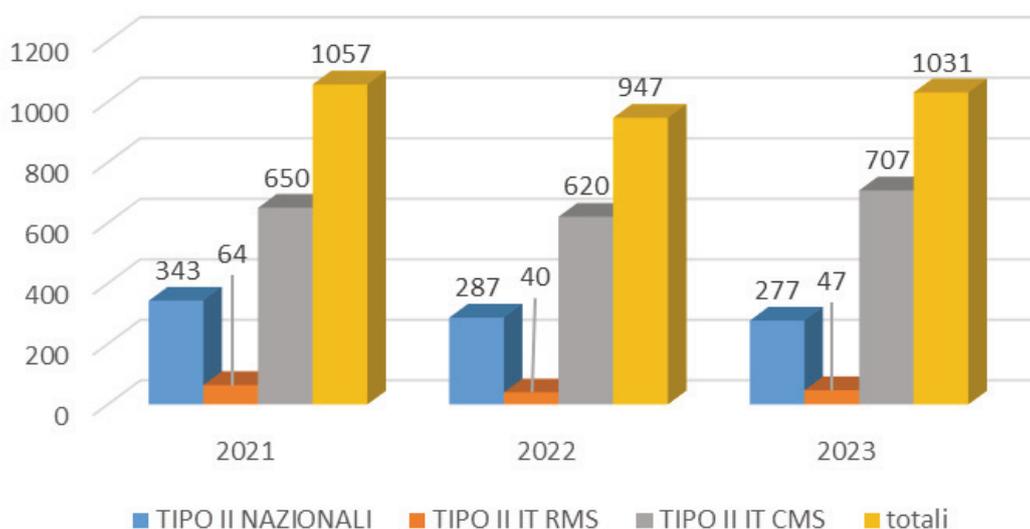


Figura 12: Trend variazioni di tipo II pervenute nel triennio 2021-2023

Procedimenti relativi alle variazioni delle AIC di tipo II presentate per procedura nazionale, di Mutuo Riconoscimento e Decentrata (suddivise per IT-RMS e IT-CMS) nel triennio 2021-2023. I dati sono relativi alle istanze ricevute e non alle singole variazioni (i raggruppamenti "grouping" che possono includere più variazioni sono contati come singoli procedimenti). I dati rappresentati includono i procedimenti relativi ai medicinali biologici, che rappresentano circa il 14% dei totali riportati.

Procedure di variazione finalizzate nel 2023

Variations di tipo I Nazionali, IT-RMS, IT-CMS (2023)

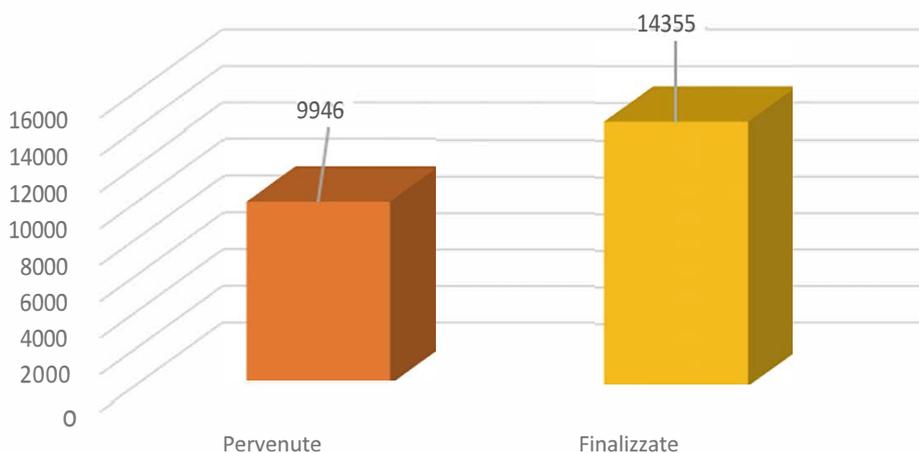


Figura 13: Variazioni di tipo I pervenute e finalizzate nel 2023

Variazioni di tipo I (IA /IB) riferite alle procedure nazionali e MR/DC nelle quali l'Italia agisce come Autorità regolatoria di riferimento (RMS) e come Stato Membro coinvolto (CMS). Le procedure finalizzate nel 2023 includono anche procedure pervenute negli anni precedenti.

Variazioni tipo II Nazionali, IT-RMS, IT-CMS (2023)

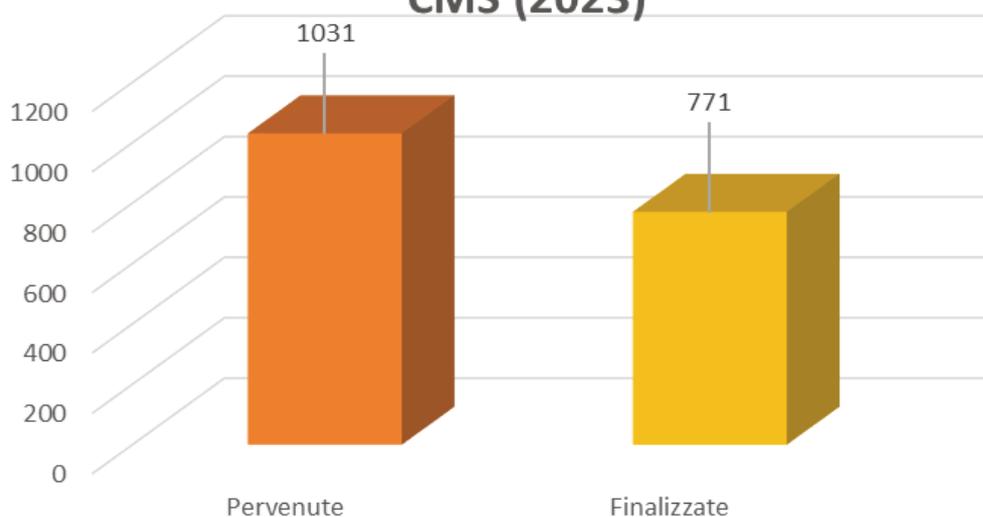


Figura 14: Variazioni di tipo II pervenute e finalizzate nel 2023

Variazioni di tipo II riferite alle procedure nazionali e MR/DC nelle quali l'Italia agisce come Autorità regolatoria di riferimento (RMS) e come Stato Membro coinvolto (CMS). Le procedure finalizzate nel 2023 includono anche procedure pervenute negli anni precedenti.

Notifiche art. 78 e art. 79 finalizzate nel triennio 2021-2023

Notifiche art. 78 e 79 (2021-2023)

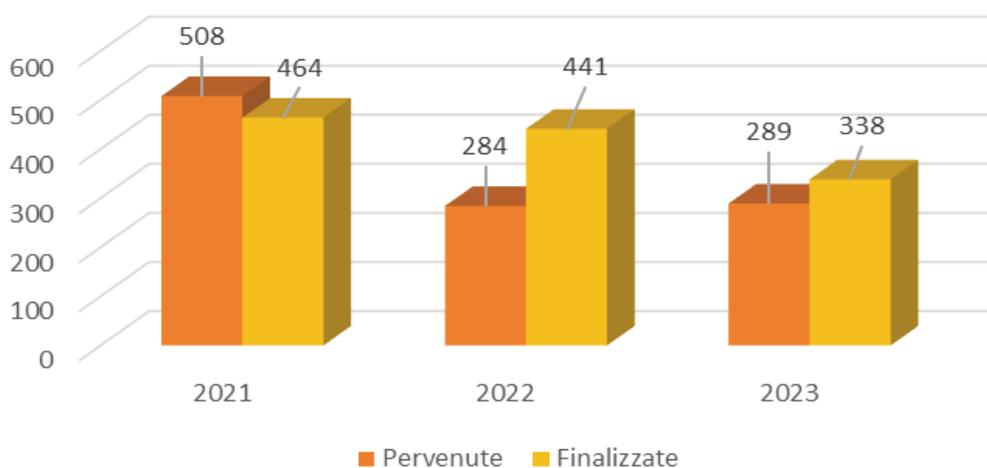


Figura 15: Notifiche art. 78 e Domande art. 79 relative a procedure nazionali, MR, DC

Rinnovi pervenuti e finalizzati nel triennio 2021-2023

Rinnovi procedure Nazionali e MR/DC (2021-2023)

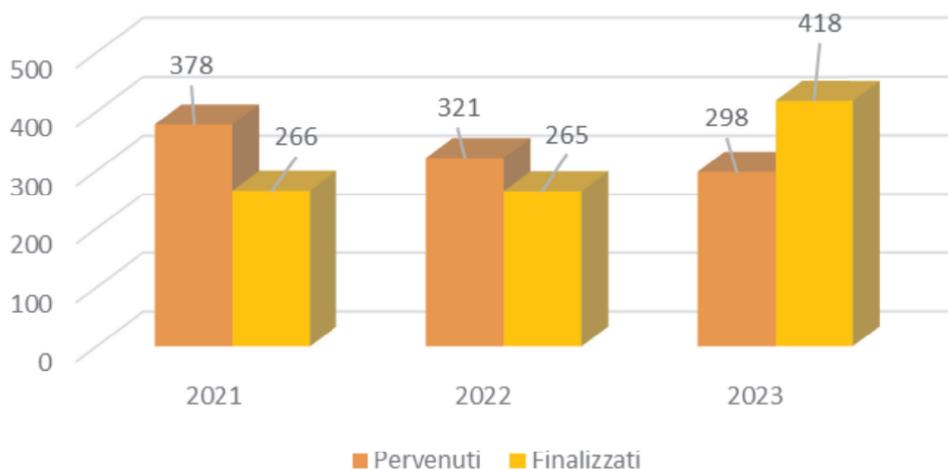


Figura 16: Domande di Rinnovo dell'AIC relative a procedure nazionali e di MR/DC

Aggiornamento stampati (RCP, FI, etichette di confezionamento)

Rinnovi procedure Nazionali e MR/DC (2021-2023)

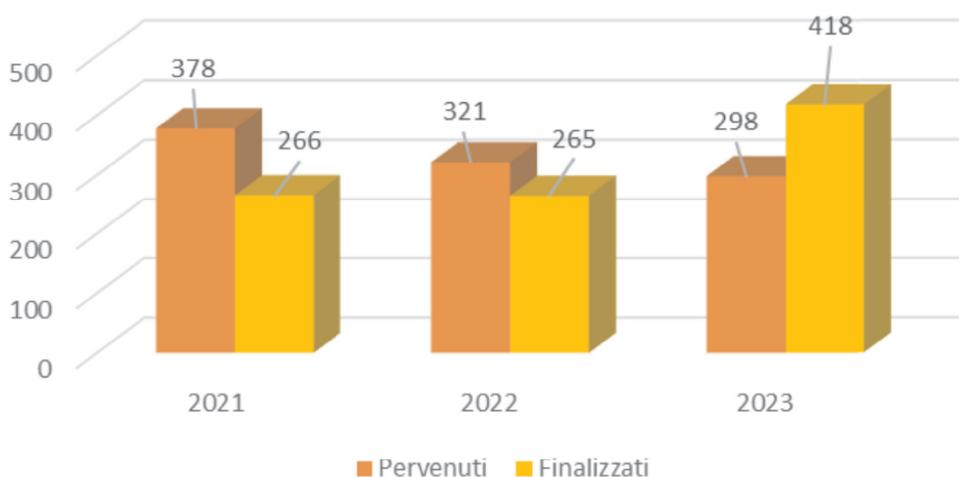


Figura 17: Stampati elaborati nel triennio 2021-2023 derivanti da modifiche dell'AIC

Numero di modifiche degli stampati relative a variazioni e rinnovi finalizzate nel triennio 2021-2023. I numeri indicati non includono gli aggiornamenti stampati dovuti ai trasferimenti di titolarità.

Altri procedimenti post-autorizzativi

Trasferimenti di titolarità (2021-2023)

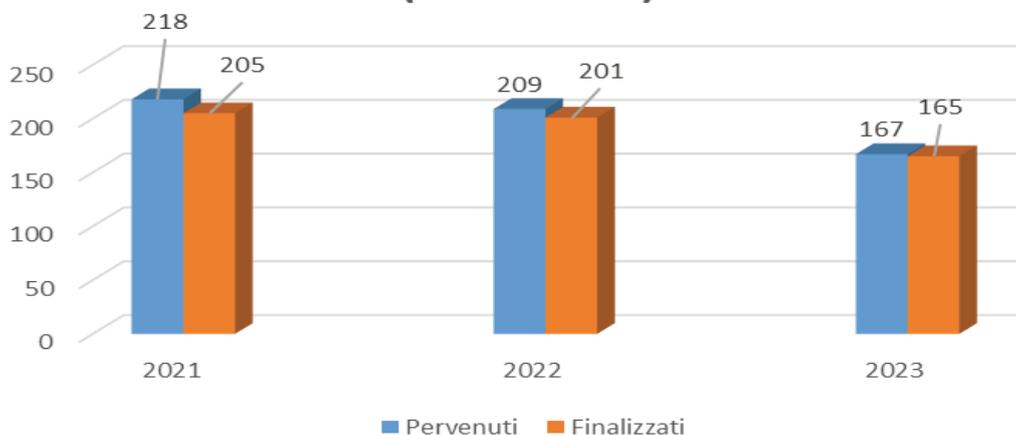


Figura 18: Trasferimenti di Titolarità

Domande di trasferimento di titolarità pervenute/finalizzate nel triennio 2021-2023. Le procedure chiuse per anno possono essere superiori alle procedure pervenute, in quanto includono anche istanze pervenute nell'anno precedente.

C) Medicinali Biologici



Figura 19: Tipologie di medicinali biologici

Medicinali biologici divisi per tipologia di prodotto: *vaccini batterici, eparine, immunoglobuline, **biotech (pre Reg.726/2004), allergeni, urinoderivati, vaccini, emoderivati e altri (tra cui enzimi e lattobacilli). Il numero dei medicinali chimici e biologici include quelli con AIP (Autorizzazione all'Importazione Parallela).

Importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti

TIPOLOGIA PROCEDURA	Procedure depositate (N.)
Notifiche (artt. 4 e 6)	584
Istanze art.5	8
Istanze art.10	0
Rendiconti annuali	4
Aggiornamenti rendiconti annuale	3
TOTALE	599

Tabella 1: Notifiche e istanze di autorizzazione import/export verificate nel 2023 ai sensi del D.M. 02/12/2016 e smi.

Le diverse tipologie di notifiche/istanze sono depositate ai sensi degli articoli riportati a seguire:

- art. 4 (Importazione di prodotti del sangue le cui caratteristiche sono certificate ai sensi della normativa comunitaria);
- art. 6 (Importazione dei prodotti del sangue provenienti da centri di raccolta e produzione ubicati sul territorio degli Stati Uniti e del Canada e regolarmente approvati dalla competente Autorità statunitense, destinati alla produzione di medicinali da commercializzare esclusivamente in Paesi Terzi);
- art. 5 (Importazione di prodotti del sangue le cui caratteristiche sono controllate dall'Autorità competente di un Paese terzo e destinati alla produzione di medicinali da commercializzare esclusivamente al di fuori dell'Unione Europea);
- art. 10 (Esportazione dei prodotti del sangue originati da emocomponenti raccolti al di fuori del territorio nazionale).

D) Importazione Parallela

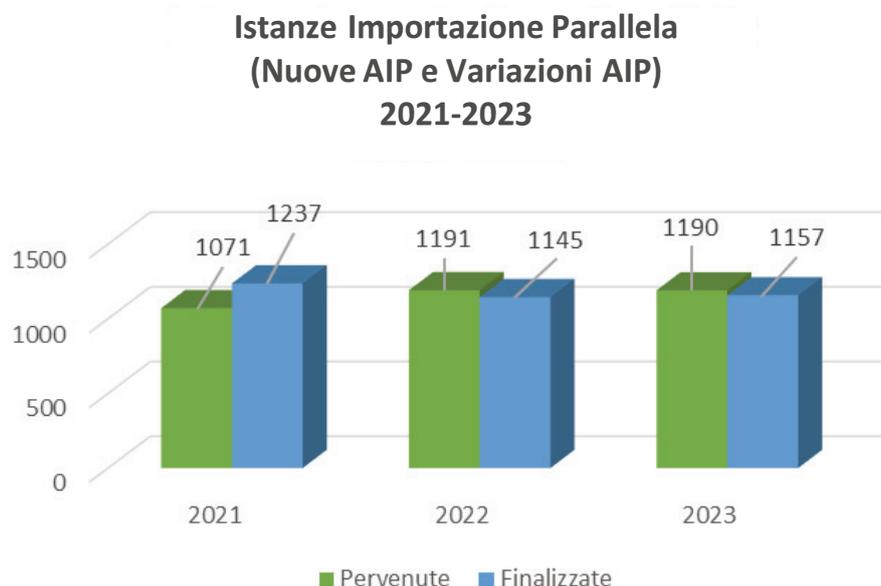


Figura 20: Dati sulle importazioni parallele nel triennio 2021-2023

Istanze di Importazione Parallela (Nuove AIP e variazioni ai termini dell'AIP) pervenute e finalizzate nel triennio 2021-2023. I procedimenti conclusi per anno di riferimento includono anche istanze pervenute nell'anno precedente.

I dati riportati per il 2021 sono in linea con quelli pubblicati nella Relazione annuale dell'Area Autorizzazioni Medicinali Anno 2021 e sono stati rettificati rispetto a quelli riportati nella Relazione annuale dell'Area Autorizzazioni Medicinali Anno 2022, in cui erano stati erroneamente riportati per l'anno 2021 i dati riferibili all'anno 2020.

Importazione parallela (Nuove AIP e variazioni pervenute/finalizzate) 2023

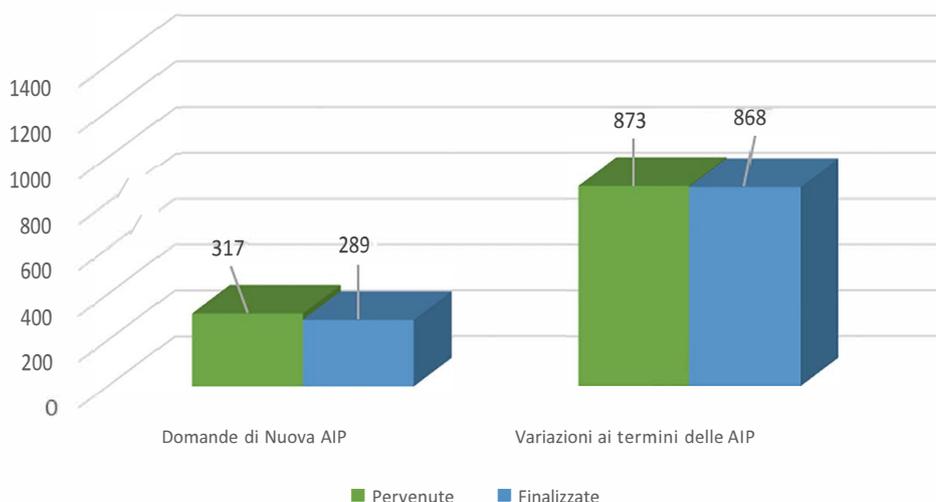


Figura 21: Procedimenti di autorizzazione all'importazione parallela (AIP) e modifiche delle AIP nel 2023

Domande di nuova AIP e di variazioni ai termini dell'AIP pervenute e finalizzate nel 2023. Le procedure di nuova AIP finalizzate includono le determinazioni di autorizzazione, i dinieghi e le procedure rinviate all'HTA per la negoziazione del prezzo. Le domande di variazione all'AIP finalizzate includono gli atti emessi e le procedure verificate e chiuse con procedura di silenzio/assenso. La gestione dei procedimenti di importazione parallela è completamente digitalizzata dal 2021, con piena tracciabilità dei singoli procedimenti.

Rinnovi delle AIP pervenute e finalizzate

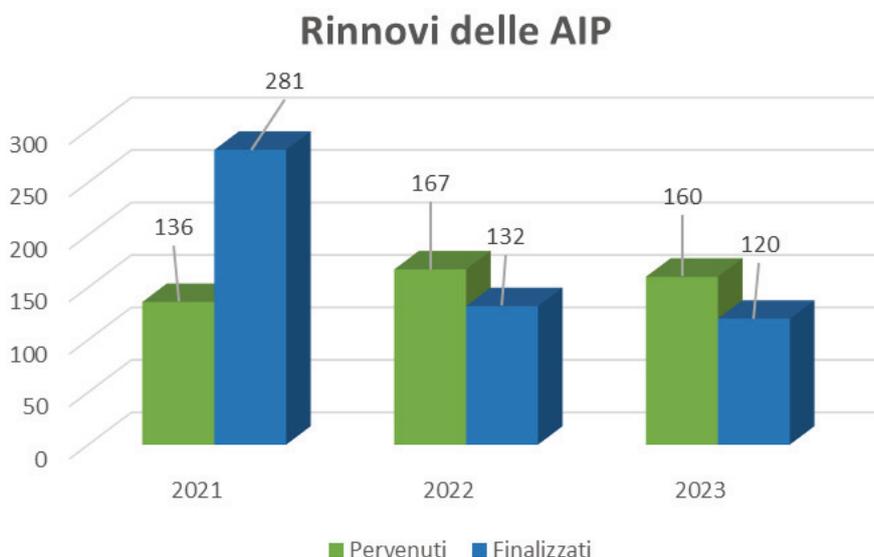


Figura 22: Rinnovi delle AIP 2021-2023

L'attività relativa alla valutazione dei rinnovi dell'AIP è stata avviata a fine 2019, a seguito dell'emissione del decreto tariffe. Dal 2017 al 2023 sono state presentate 952 domande di rinnovo.

Il dato delle domande di rinnovo dell'AIP pervenute nell'anno 2022 è stato rettificato rispetto a quello pubblicato nella Relazione annuale dell'Area Autorizzazioni Medicinali Anno 2022, che era relativo alle istanze pervenute entro settembre 2022.

Certificazione di Prodotti farmaceutici (CPP), Concessionari di vendita e Parallel Import

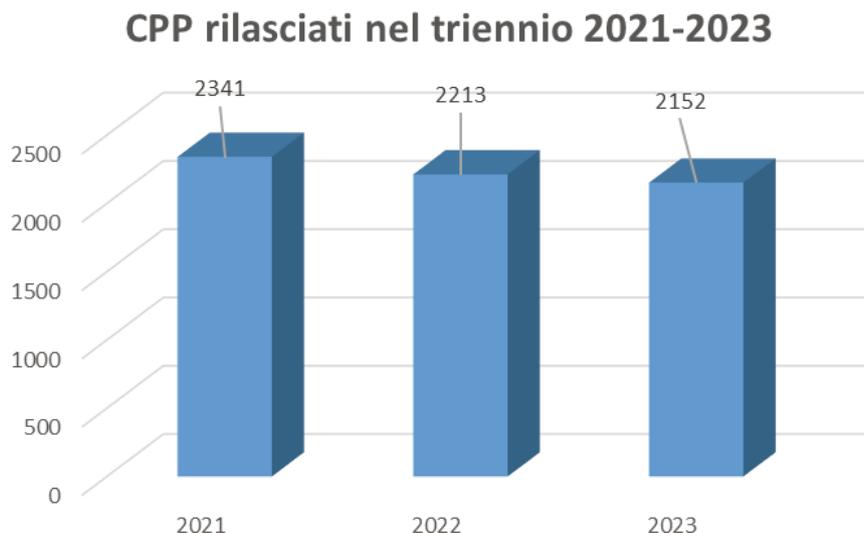


Figura 23: CPP rilasciati nel triennio 2021-2023

Tutte le domande che pervengono nell'anno solare sono state evase.

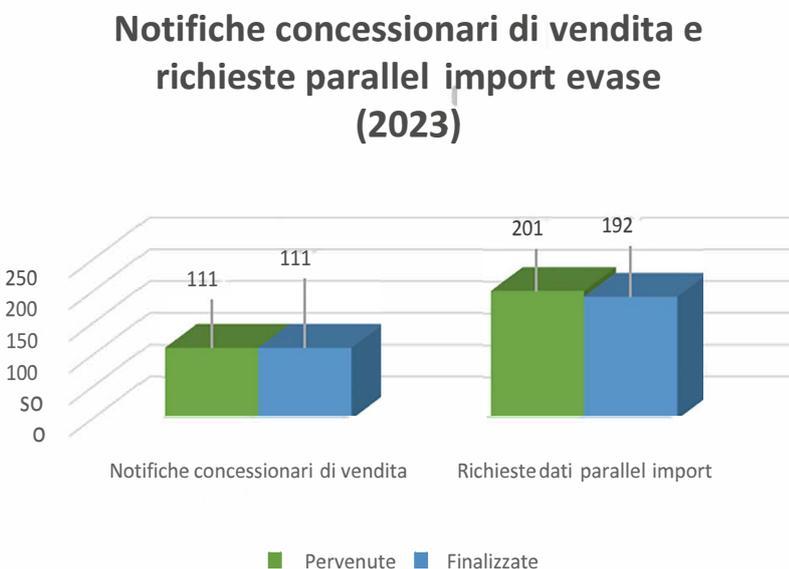


Figura 24: Concessionari di vendita e parallel import

Nomina, modifica e revoca dei concessionari di vendita e richieste dati tecnici/amministrativi relativi a prodotti autorizzati in Italia per l'esportazione in Paesi EU: istanze pervenute ed evase nel 2023.

Considerazioni finali

Lo scopo della relazione è quello di fornire un'informazione trasparente sul lavoro complessivo dell'Area Autorizzazioni Medicinali, inclusi i progetti speciali in corso e le partecipazioni alle attività internazionali, relativamente all'anno 2023.

I dati presentati dimostrano che il numero di procedimenti in capo agli Uffici afferenti all'Area è rimasto costante rispetto agli anni precedenti, fatti salvi un lieve incremento osservato nel numero delle domande di nuova AIC presentate mediante procedura di Mutuo Riconoscimento e Decentrata, con l'Italia coinvolta come Stato Membro interessato (Concerned Member State - CMS), e una lieve flessione nel numero delle domande di nuova AIC presentate mediante procedura nazionale.

L'Italia, infatti, è tra i primi Paesi dell'Area Economica Europea per numero di procedure di mutuo riconoscimento e decentrate finalizzate nel 2023 (il primo Paese per numero di procedure in cui è coinvolta come CMS). Il dato è da considerarsi positivo in quanto le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento, valutate in condivisione con gli altri Stati Membri, consentono un'ottimizzazione delle risorse ed evitano la duplicazione del lavoro tra le diverse Autorità.

È da rilevare l'incremento di domande ritirate in corso di procedura e diniegate, osservato rispetto agli anni precedenti per le procedure nazionali. Proprio allo scopo di favorire la predisposizione di dossier di alta qualità da parte delle aziende e di ottimizzare le risorse disponibili e i tempi di valutazione da parte dell'Ufficio competente, è stata adottata e pubblicata una *Best Practice* relativa alle domande di nuova AIC presentate mediante procedura nazionale. Il documento definisce le tempistiche precise delle diverse fasi dell'iter autorizzativo, chiarisce i requisiti regolatori della documentazione da presentare a supporto delle istanze e i criteri di valutazione adottati dall'Ufficio. Si auspica che il rispetto dei principi e delle modalità operative definite nella *Best Practice* possa migliorare la qualità dei dossier registrativi presentati e favorire il rilascio dell'AIC in tempi predefiniti e conformi alla legislazione vigente.

Con l'obiettivo di ottimizzare i processi regolatori di propria competenza e ridurre i tempi di finalizzazione dei procedimenti, nel corso del 2023 sono state adottate da tutti gli Uffici afferenti all'Area ulteriori misure di semplificazione. Si fa riferimento alle procedure semplificate per la definizione della classificazione ai fini della fornitura e della rimborsabilità dei medicinali, applicabili ove siano soddisfatti i criteri specifici predefiniti dagli Uffici e ratificati dalla CTS, che, non prevedendo più di volta in volta l'acquisizione del parere della CTS, hanno consentito di ridurre i tempi di rilascio dei provvedimenti autorizzativi di AIC/AIP e di alcune modifiche ai termini dell'AIC. Ulteriori semplificazioni potranno essere eventualmente introdotte in accordo alla riorganizzazione dell'Agenzia in corso di attuazione.

È utile anche menzionare che per il 2024 è programmata l'adozione di un nuovo Workflow per le domande di nuova AIC e *Line extension* presentate attraverso la procedura Decentrata e di Mutuo Riconoscimento, che in futuro sarà esteso alle procedure nazionali; il nuovo Workflow consentirà alle aziende richiedenti l'AIC di seguire in tempo reale il processo autorizzativo, conoscendone lo status in tutti gli step della procedura, nel pieno rispetto della trasparenza del procedimento.

Inoltre, la semplificazione delle procedure di rinnovo dell'AIC che prevede la presentazione di una documentazione ridotta anche per i medicinali autorizzati con procedura nazionale, in analogia a quella adottata per le procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate, contribuirà a ridurre il carico amministrativo per le aziende e per l'Ufficio competente e i tempi di approvazione dei procedimenti, pur continuando a garantire la sicurezza dei medicinali, essendo fatta salva la possibilità per l'Agenzia

di richiedere, in casi eccezionali, la presentazione di una domanda con documentazione completa per ragioni correlate al rapporto beneficio rischio del medicinale.

È importante sottolineare l'elevato numero di RCP e FI che nel 2023 sono stati aggiornati nella Banca Dati Farmaci (2.555) e che restano in programma attività ulteriori per far sì che la Banca Dati Farmaci e la App collegata siano aggiornate in modo tempestivo ad ogni modifica di RCP e FI, per migliorare sempre di più il servizio per i cittadini.

Infine, è da segnalare l'importante lavoro svolto anche nel 2023 dal Tavolo Tecnico Apteni, che ha portato alla definizione della Serie Base Adulti, della prima Serie Base Pediatrica a livello europeo e della Serie integrativa cosmetici, contenute nel documento "Regolamentazione e uso clinico degli apteni per patch test" e l'impegno profuso dall'AIFA per assicurare il mantenimento in commercio degli apteni privi di AIC o autorizzazione *ope legis*, ritenuti tuttavia indispensabili per l'attività clinica diagnostica dei dermatologi, allergologi e medici del lavoro. Oltre al rinnovo dell'autorizzazione all'uso clinico di tali prodotti, stabilito con Determina DG 442/2023, fino alla presentazione della domanda di AIC, l'Agenzia ha richiesto la riduzione delle tariffe relative ai medicinali allergeni per uso terapeutico e diagnostico e del diritto annuale dovuto dal titolare all'AIFA per ciascun medicinale allergene, approvata con Decreto del Ministro della Salute del 13 settembre 2023. Si auspica che tali misure possano contribuire a favorire il processo di registrazione di medicinali allergeni per uso diagnostico e terapeutico.