



Agenzia Italiana del Farmaco e Procedure di autorizzazione all'immissione in commercio

Carmen Maffettone

Master universitario di II livello in Sviluppo Preclinico e Clinico del Farmaco e Monitoraggio
Post-marketing, Università degli Studi di Napoli Federico II
15/07/2022

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

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

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
* Carmen Maffettone , secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.				

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

L'Agenzia Italiana del Farmaco

art.48 legge 326/2003

L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia.

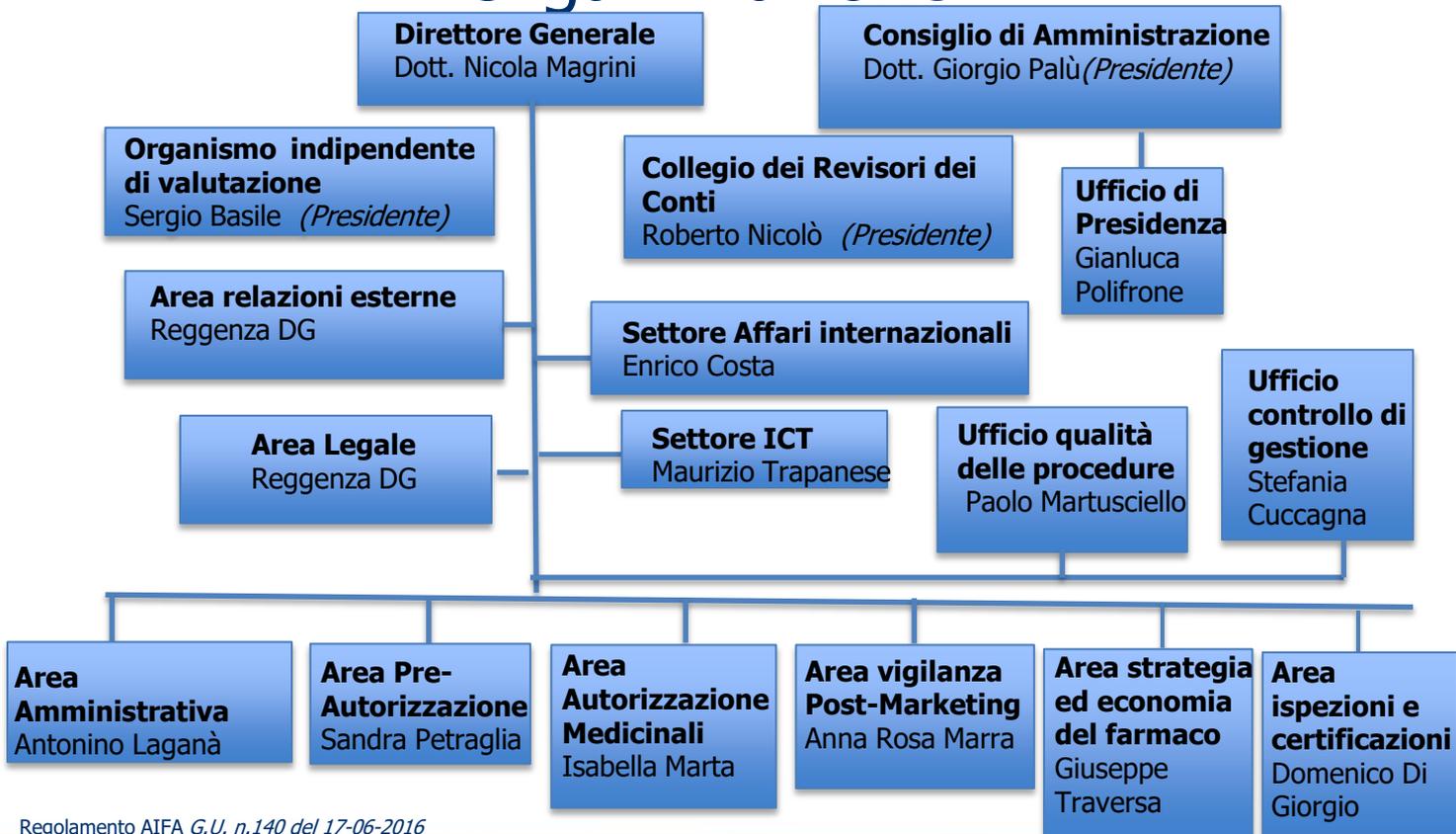
E' un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia.

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.

Funzioni di AIFA

- garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute
- assicura la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni
- provvede al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica
- assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare
- rafforza i rapporti con le Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con gli altri organismi internazionali
- favorisce e premia gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività
- dialoga ed interagisce con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive
- promuove la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle best practices internazionali

Organizzazione*



Commissioni consultive e tecnico scientifiche*

L'autorevolezza e l'autonomia scientifica dell'AIFA è supportata dalla attività di due Commissioni tecnico-scientifiche composte da esperti di comprovata e documentata esperienza nel settore.

Commissione Tecnico Scientifica (CTS)

Si occupa delle attività connesse alle domande di Autorizzazione in Commercio di nuovi medicinali - sia per procedura nazionale, sia comunitaria - dei quali determina il rapporto costo-efficacia. Valuta ed esprime parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità.

Comitato Prezzi e Rimborso (CPR)

Il comitato svolge l'attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci e le determinazioni vengono poi sottoposte alla valutazione della CTS per il parere definitivo.

* Regolamento CTS/CPR Delibera CDA n. 7 del 20 gennaio 2014

Osservatori e banche dati

sono gli strumenti essenziali con i quali l'AIFA controlla ed analizza il consumo dei farmaci a livello nazionale, regionale e locale, opera il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche approvate dai Comitati etici locali ed integra le informazioni derivanti dalla rete nazionale di Farmacovigilanza.

□ **Rete nazionale di farmacovigilanza**

Attraverso la rete nazionale di farmacovigilanza raccoglie tutte le segnalazioni delle reazioni avverse e sorveglia sul profilo di beneficio-rischio dei farmaci; si integra con la Banca dati europea EUDRAVigilance, pubblica il rapporto annuale sulla Farmacovigilanza in Italia.

□ **Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMED)**

Attua il monitoraggio di tutti i farmaci prescritti a carico del SSN e trasmette mensilmente dati alle Regioni secondo indicatori predefiniti di consumo e di spesa; pubblica il rapporto annuale sull'impiego dei medicinali in Italia.

□ **Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC)**

Assicura il monitoraggio di tutte le sperimentazioni cliniche condotte in Italia e approvate dai Comitati Etici locali; pubblica il rapporto annuale sulla Sperimentazione Clinica in Italia.

Segretariati e Comitati Consultivi*

Comitati Consultivi hanno il compito di effettuare approfondimenti e formulare pareri, in merito a questioni regolatorie e scientifiche di particolare interesse, su richiesta della CTS, del CPR o dei Segretariati.

Segretariati di Supporto e Coordinamento hanno il compito di garantire un supporto ai lavori di CTS e CPR effettuando il raccordo con gli Uffici dell'AIFA e, qualora ve ne sia necessità, di richiedere approfondimenti e pareri ai Comitati Consultivi.

* Istituzione dei Segretariati di supporto e di coordinamento e dei comitati consultivi Determina STDG/337/P

Area Autorizzazioni Medicinali

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)

Legislazione farmaceutica

Commission and its priorities

Policies, information and services



English 

European Commission > Live, work, travel in the EU > Public Health > Medicinal products >

Medicinal products

  All topics

Medicinal products

EudraLex - EU Legislation

→ EudraBook V1 - May 2015 / EudraLex V30 - January 2015

Overview

The body of European Union legislation in the pharmaceutical sector is compiled in Volume 1 and Volume 5 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union":

- Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use
- Volume 5 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use

The basic legislation is supported by a series of guidelines that are also published in the following volumes of "The rules governing medicinal products in the European Union":

- Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use
- Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use
- Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use
- Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use
- Volume 7 - Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use
- Volume 8 - Maximum residue limits
- Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use
- Volume 10 - Guidelines for clinical trial

Medicinal products for paediatric use, orphans, herbal medicinal products and advanced therapies are governed by specific rules.

<https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex>

Normativa per l'autorizzazione all'immissione in commercio

Direttiva 2001/83/CE (successivamente modificata dalla Direttiva 2004/27/CE e dalla Direttiva 2010/84/UE per quanto concerne la farmacovigilanza) definita "Codice comunitario" in quanto raccoglie in un unico testo gran parte della normativa relativa ai medicinali per uso umano.

La Direttiva 2001/83/CE, con le sue successive modifiche ed integrazioni, è stata recepita in Italia con il Decreto Legislativo 219/2006 e successivi emendamenti: L. 248/2006, D.P.R. n. 86/2007, D.L.vo 274/2007 e relativo errata corrige (G.U. 9/4/2008 n. 84), Legge n. 189 del 8 novembre 2012 (conversione D.L. Balduzzi), n. 98/2013 (conversione D.L. "del fare"), Decreto Legislativo 17/2014, Decreto Legislativo 42/2014, Decreto Legislativo 42/2014, D. L. 35/2019, Legge n. 37 del 3 maggio 2019

Regolamento CE 726/2004 (successivamente modificato dal Regolamento 1235/2010 per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano) relativo alla *Procedura centralizzata*

Regolamento 1234/2008 relativo alle (in vigore dal 1/01/2010) *Variazioni all'AIC* modificato dal Regolamento EU 712/2012 (in vigore dal 4 agosto 2013)

IMMISSIONE IN COMMERCIO

TITOLO III

Autorizzazione all'immissione in commercio

Capo I

Nessun medicinale può essere immesso in commercio in Italia senza l'autorizzazione dell'AIFA (D.L.vo 219/2006) o una autorizzazione comunitaria (Regolamento CE 726/2004)



CTD (Common Technical Document)

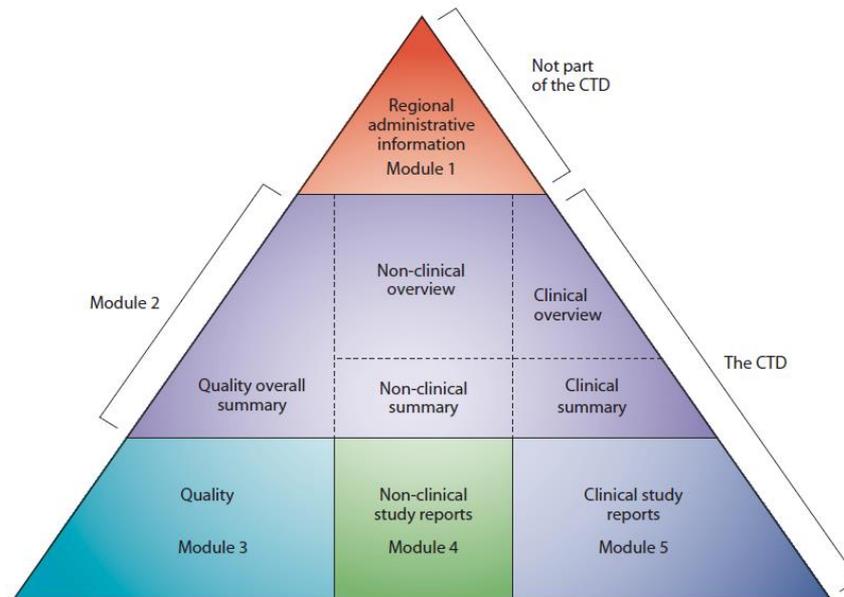
Format approvato a livello internazionale utilizzato:

- 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 DEL DOSSIER IN FORMATO CTD



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

REDAZIONE DEL DOSSIER DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“Introduzione e principi generali “ dell’ ALLEGATO I della Direttiva 2001/83

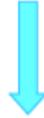
- 1) Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 8 e 10, paragrafo 1, devono essere presentati conformemente a quanto stabilito in questo allegato e devono attenersi alla guida pubblicata dalla Commissione nella raccolta La disciplina relativa ai medicinali della Comunità europea, volume 2 B, guida ad uso dei richiedenti, medicinali per uso umano, presentazione e contenuto del dossier, Documento tecnico comune (CTD = Common Technical Document) [...]

REDAZIONE DEL DOSSIER DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 4) Nella preparazione del dossier di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio i richiedenti devono anche tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano, adottati dal comitato per le specialità medicinali (CPMP: Committee for Proprietary Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA: European Medicine Evaluation Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità, pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea.
- 5) Per quanto attiene alla parte di qualità del dossier (chimica, farmaceutica e biologica), si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea europea.

Base legale

Tipo di domanda



Base legale

è il riferimento normativo in base al quale è possibile richiedere l'AIC.

Determina il tipo di documentazione da presentare a supporto della domanda di AIC

Base legale

Art.*	Type of application
8(3)	Full or full-mixed application (complete dossier)
10(1)	Generic medicinal product application
10(3)	Hybrid medicinal product application
10(4)	Similar biologic product application
10a	Well established use application (literature only)
10b	Fixed dose combination (components already authorised separately) application
10c	Informed consent application

* **Directive 2001/83/EC**

Simplified registration procedures foreseen for some homeopathic (Art. 14 and 15) and traditional use herbal medicines (Art. 16a).

Base legale



Articolo 8 (3) *"Full or Full-mixed"*

- 1. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale non soggetto ad una procedura istituita dal regolamento (CEE) n. 2309/93 viene presentata all'autorità competente dello Stato membro interessato.
- 2. L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata solamente ad un richiedente stabilito nella Comunità.
- 3. La domanda è corredata delle informazioni e dei documenti seguenti, presentati in conformità dell'allegato I

Base legale

Articolo 10 (1) "Generics"

In deroga all'art. 8, par. 3, lett. i), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 per almeno otto anni in uno Stato membro o nella Comunità.

«medicinale generico»: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia. In tal caso il richiedente deve trasmettere informazioni supplementari destinate a fornire la prova della sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata. Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Non è necessario richiedere al richiedente studi di biodisponibilità se egli può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee direttrici dettagliate.

Articolo 10 (1) - *Generic*



- same **active substance**,
 - same **amount of active substance** (strength),
 - same **pharmaceutical form**, and
 - **bioequivalence** has been demonstrated by appropriate bioavailability studies (where necessary).
- ⇒ **No need to provide additional non-clinical tests or clinical trials**

CTD Module	Originator	Generic
1		
2		
3		
4		
5		

Cross-reference

Base legale

Articolo 10 (3) “Hybrids”

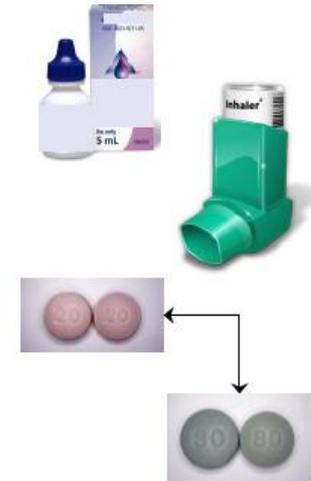
Se il medicinale

- non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al paragrafo 2, lettera b),

- se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità,

- in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento,

sono forniti i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

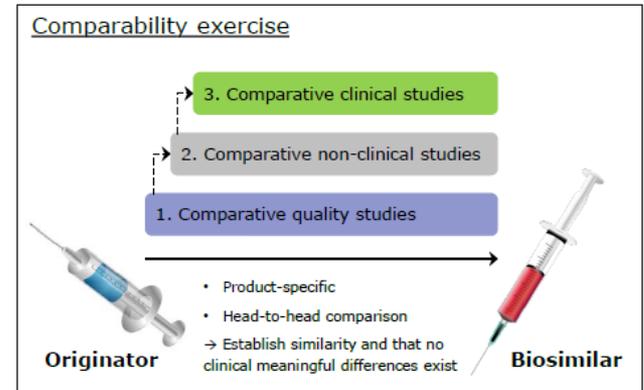
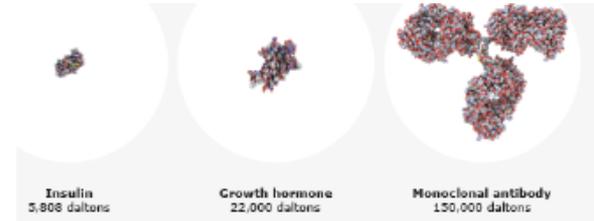


Base legale

Articolo 10(4) "Biosimilars"

Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione del medicinale generico, a causa in particolare di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di fabbricazione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento,

devono essere forniti i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni.



Base legale

Articolo 10 a “*Well established use/ bibliographical*”

[...] il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza secondo le condizioni di cui all'allegato I.

In tal caso, i risultati delle prove e delle sperimentazioni sono sostituiti dalla letteratura scientifica appropriata.



Base legale

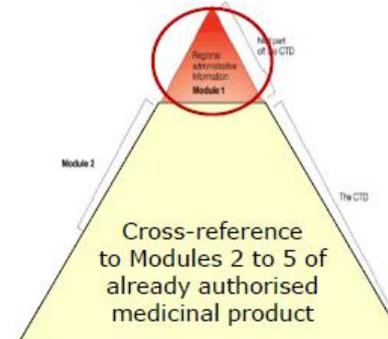
Articolo 10b "*Fixed Dose Combination*"

Nel caso di medicinali contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali autorizzati ma non ancora usate in associazione a fini terapeutici, sono forniti i risultati delle nuove prove precliniche o delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione a norma dell'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), ma non è necessario fornire documentazione scientifica su ogni singola sostanza attiva.

Base legale

Articolo 10c "Informed Consent"

Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio,
il titolare dell'autorizzazione può consentire che venga fatto ricorso alla documentazione farmaceutica, preclinica e clinica figurante nel fascicolo del medicinale per l'esame di una domanda successiva relativa ad altri medicinali con la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica



ASSESSMENT REPORT

Struttura:

4 componenti:

- Overview
- Quality
- Preclinical
- Clinical

Assessment Report Guidance document + Template in accordance with the CTD format

link per scaricare i template: <https://www.hma.eu/127.html>

Validità dell'autorizzazione

- L'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata a seguito di una procedura autorizzativa ha, di norma, validità pari a 5 anni.
- L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'autorità competente dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione
- Dopo il rinnovo, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha validità illimitata, salvo che l'autorità competente decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza, compresa l'esposizione di un insufficiente numero di pazienti al medicinale in questione, di procedere ad un ulteriore rinnovo di durata quinquennale a norma del paragrafo 2.



BENEFIT RISK BALANCE

Autorizzazione all'immissione in commercio

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)

Procedura centralizzata*

E' una procedura di valutazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, che consente al richiedente di ottenere un'autorizzazione valida per tutti gli Stati Membri della UE, dopo la valutazione positiva da parte dell'EMA

Il medicinale valutato con procedura centralizzata ha le seguenti caratteristiche:

- 1 autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta la UE
- 1 solo nome di fantasia valido in tutta la UE
- 1 Riassunto delle Caratteristiche del prodotto, Foglio illustrativo ed Etichette

* Regolamento 726/2004

A quali medicinali si applica la Procedura centralizzata?

1. Medicinali derivati dai seguenti procedimenti biotecnologici:

- tecnologie da DNA ricombinante,
- espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi,
- metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

1 bis. Medicinali per terapie avanzate, quali definiti all'articolo 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate

A quali medicinali si applica la Procedura centralizzata?

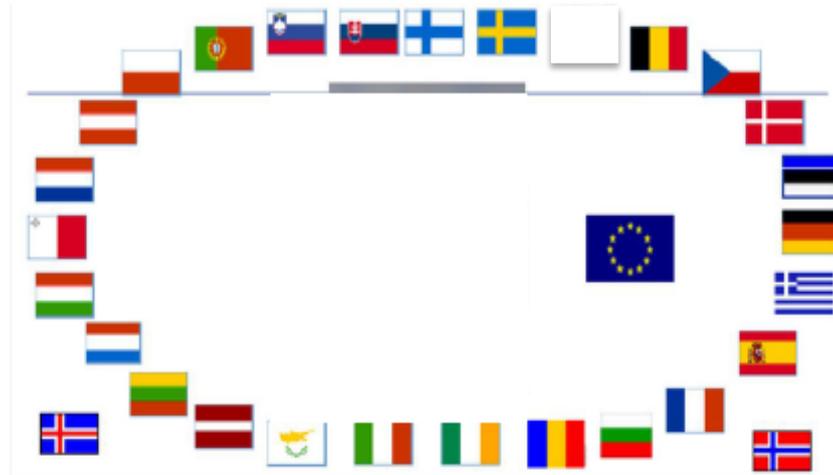
3. Medicinali per uso umano contenenti una nuova sostanza attiva non autorizzata nell'Unione alla data di entrata in vigore del presente regolamento, aventi come indicazione terapeutica il trattamento di una delle seguenti malattie:

- sindrome da immunodeficienza acquisita;
- cancro;
- disordini neurodegenerativi;
- diabete;
- malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie;
- malattie virali.

4. Medicinali che sono designati come medicinali orfani ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000.

E' previsto un accesso facoltativo alla procedura centralizzata anche per medicinali che non rientrano nelle classi menzionate ma che siano giudicati innovativi sul piano terapeutico, scientifico o tecnologico o la cui autorizzazione comunitaria sia ritenuta utile per i pazienti.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Composizione



- 1 scientific expert member + 1 alternate nominated by each of 27 MSs
- 1 scientific expert member from NO and IS and 1 alternate (observers)
- 5 co-opted members as appointed by Management Board
- 1 chairman + 1 vice chairman + supportive staff
- 4-day monthly meetings

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Ruoli e Responsabilità

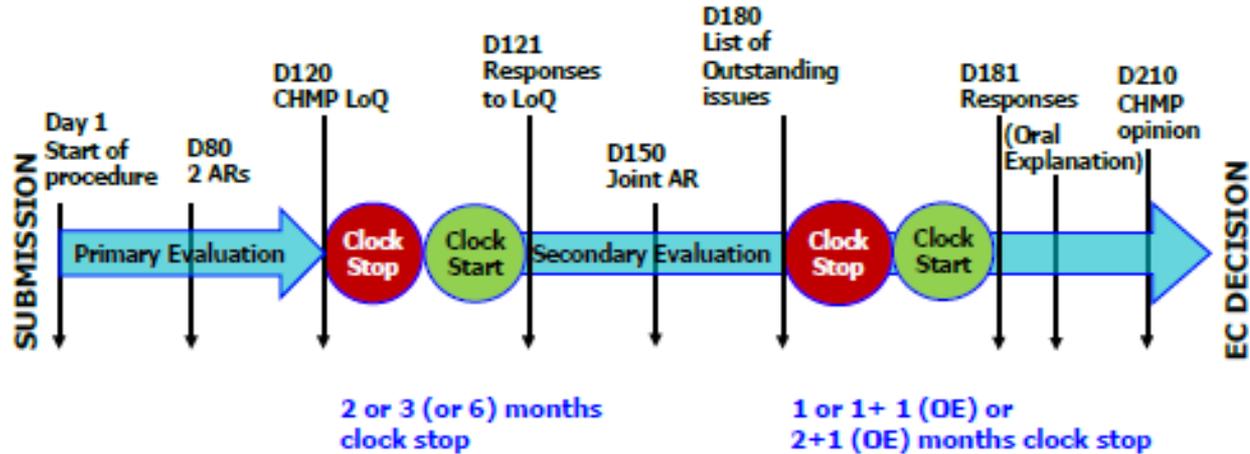
□ Il CHMP è responsabile per la preparazione dei Pareri dell’Agenzia su tutte le questioni relative ai medicinali per uso umano, in conformità con il Regolamento (EC) No 726/2004.

□ Il CHMP svolge un ruolo fondamentale nelle procedure di autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali nell’Unione Europea:

-Nella Procedura “Centralizzata”, il CHMP è responsabile della valutazione iniziale dei medicinali per i quali è richiesta una autorizzazione all’ immissione in commercio estesa a tutta la Comunità. Il Parere del CHMP è rilasciato entro 210 giorni dall’inizio della procedura.

-Il CHMP è responsabile anche di molte attività post-autorizzazione e di mantenimento che comprendono la valutazione di qualunque modifica o estensione (‘variazioni’) alla autorizzazione all’immissione in commercio rilasciata.

Fasi di valutazione





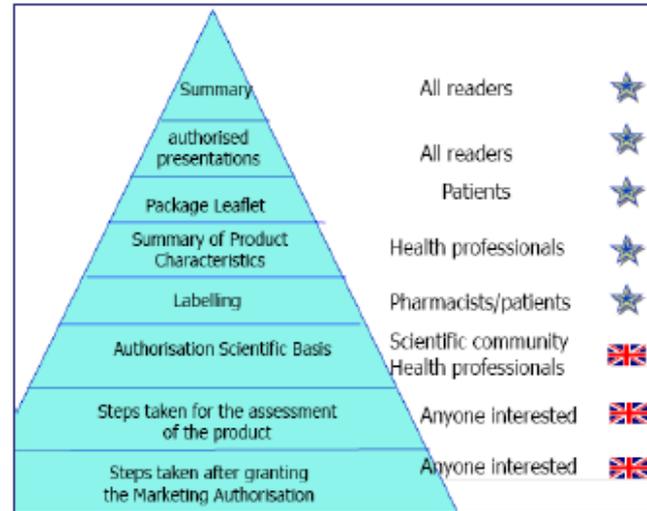
Come si conclude una procedura centralizzata?

- Al termine della procedura, vengono definiti i seguenti elementi:
 - AR e stampati illustrativi approvati dal CHMP;
 - Eventuali Condizioni per l'Autorizzazione e Specific Obligations, sempre approvati dal CHMP;
 - EPAR (European Public assessment Report, predisposto in bozza dall'EMA e verificato dal (Co)Rapporteur e Referente);
- Una volta rilasciato il Parere del CHMP, viene attivata la procedura di revisione linguistica degli stampati coordinata dal Quality Review Document Group (QRD)
- Conclusa la revisione linguistica degli stampati l'EMA invia alla Commissione Europea la documentazione necessaria per l'emanazione della Decisione di Autorizzazione all'immissione del medicinale in tutto il territorio della Comunità

EPAR (European Public Assessment Report)

-  available in all EU languages
-  available in English

after deletion of information of commercially confidential nature



Dopo il parere favorevole del CHMP

- L'EMA trasmette alla Commissione UE, agli Stati membri ed al richiedente, il parere rilasciato dal CHMP entro 15 giorni dall'adozione. Se il parere è favorevole al rilascio della AIC del medicinale interessato, ad esso sono allegati i seguenti documenti:
 - Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, il Foglio illustrativo e l'etichettatura,
 - L'elenco delle condizioni o restrizioni da imporre all'uso o alla fornitura del medicinale e le condizioni o restrizioni raccomandate per consentire l'uso sicuro ed efficace del medicinale.
 - Il rapporto di valutazione

- La Commissione elabora un progetto di Decisione che viene trasmesso agli stati Membri ed al Richiedente e sottoposto all'approvazione da parte del Comitato Permanente per i medicinali per uso umano (Standing Committee), che si riunisce a Bruxelles presso la Commissione ed è composto da rappresentanti di tutti gli Stati Membri. Dopo l'adozione da parte dello Standing Committee la Decisione diviene definitiva e l'autorizzazione all'immissione in commercio per quel medicinale è valida in tutta la Comunità.
- I medicinali per uso umano sono iscritti nel Registro Comunitario dei Medicinali

Autorizzazione all'immissione in commercio in più di uno stato membro *

PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO (MRP)

2. Se al momento della domanda il medicinale ha già ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio, gli Stati membri interessati riconoscono l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dallo Stato membro di riferimento...

PROCEDURA DECENTRATA (DCP)

3. Se il medicinale non ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda, il richiedente chiede allo Stato membro di riferimento di preparare un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo...

PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO

- Viene così definita perché un' AIC nazionale già rilasciata in uno SM (Reference Member State - RMS) è riconosciuta da parte di altro/i SM (Concerned Member State - CMS);
- La domanda di AIC si basa sulla presentazione di un fascicolo identico in tutti gli Stati Membri coinvolti nella procedura;
- Questa procedura è obbligatoria quando uno stesso dossier è già stato valutato o è in corso di valutazione in un altro SM e la domanda di AIC è presentata dalla stessa Società o da una collegata

PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO

Approx 90 days before submission to CMS	Applicant requests RMS to update Assessment Report (AR) and allocate procedure number
Day -14	Applicant submits the dossier to CMS. RMS circulates the AR including SmPC, PL and labelling to CMSs. Validation of the application by CMSs
Day 0	RMS starts the procedure
Day 30	CMSs send their comments to the RMS, CMSs and applicant
Day 40	Applicant sends the response document to CMSs and RMS
Until Day 48	RMS evaluates and circulates a report on the applicant's response document to CMSs.
Day 55	CMSs send their remaining comments to RMS, CMS and applicant
Day 55-59	The applicant and RMS are in close contact to clarify if the procedure can be closed at day 60 or if the applicant should submit a further response at day 60.
Day 60	If CMS have no remaining comments at Day 55, the RMS closes the procedure. In case a CMS has remaining comments (MRP) or PSRPH (RUP) at Day 55, the applicant sends the response document to CMSs and RMS.

PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO

Day 60-90	The period 60-90 will only be used if a CMS has remaining comments (MRP) at Day 55.
Until day 68	RMS evaluates and circulates a report on the applicant's response document to CMSs.
Day 75	CMSs send their remaining comments to RMS, CMSs and applicant.
Until Day 80	A break-out session (BOS) can be organised around Day 75 (but may take place between days 73-80)
Day 85	CMSs send any remaining comments to RMS, CMS and applicant.
Day 90	CMS notify RMS and applicant of final position (and in case of negative position also the CMDh secretariat of the EMA) If consensus is reached, the RMS closes the procedure. If consensus is not reached, the points for disagreement submitted by CMSs are referred to CMDh by the RMS within 7 days after day 90
Day 150	Final position adopted by the CMDh: If consensus is reached at the level of CMDh, the RMS closes the procedure. If consensus is not reached at the level of CMDh, the RMS refers immediately the matter to EMA for CHMP arbitration
5 days after close procedure	Applicant sends high quality national translations of SmPC, PL and labelling to CMSs
30 days after close procedure	Granting of national marketing authorisations in the CMSs subject to submission of acceptable translations.

PROCEDURA DECENTRATA

Si utilizza nel caso in cui il prodotto medicinale non abbia ancora ottenuto un AIC nazionale da parte di uno SM e la procedura di MR non sia percorribile

Il richiedente l'AIC del nuovo medicinale sottoporrà il dossier identico nello stesso momento sia RMS che al CMS

PROCEDURA DECENTRATA

Before Day -14	Applicant discussions with RMS RMS allocates procedure number. Creation in CTS.
Day -14	Submission of the dossier to the RMS and CMSs Validation of the application. Positive validation should only be indicated in CTS, not via e-mail.
Assessment step I	
Day 0	RMS starts the procedure. The CMS are informed via CTS
Day 70	RMS forwards the Preliminary Assessment Report (PrAR) (including comments on SmPC, PL and labelling) on the dossier to the CMSs and the applicant
Until Day 100	CMSs send their comments to the RMS, CMSs and applicant. It may also be sufficient for the CMS to indicate in CTS only in case there are no additional comments
Until Day 105	Consultation between RMS and CMSs and applicant. If consensus not reached RMS stops the clock to allow applicant to supplement the dossier and respond to the questions.
Clock-off period	Applicant may send draft responses to the RMS and agrees the date with the RMS for submission of the final response. Applicant sends the final response document to the RMS and CMSs within a period of 3 months, which can be extended by a further 3 months.
Day 106	RMS restarts the procedure following the receipt of a valid response or expiry of the agreed clock-stop period if a response has not been received. The CMS are informed via e-mail and CTS will be updated accordingly.

PROCEDURA DECENTRATA

Assessment step II	
Day 120 (Day 0)	RMS sends the DAR, draft SmPC, draft labelling and draft PL to CMSs and the applicant
Day 145 (Day 25)	CMSs send comments to RMS, CMSs and the applicant. It may also be sufficient for the CMS to indicate in CTS only in case there are no additional comments.
Day 150 (Day 30)	RMS may close procedure if consensus reached Proceed to national 30 days step for granting MA
Day 160	Applicant sends the response document to CMSs and RMS
Until 180 (Day 60)	If consensus is not reached by day 150, RMS to communicate outstanding issues with applicant, receive any additional clarification, prepare a short report and forward it to the CMSs and the applicant
Day 195 (at the latest)	A Break-Out Session (BOS) may be held at the European Medicines Agency with the involved MSs to reach consensus on the major outstanding issues
Between Day 195 and Day 210	RMS consults with the CMSs and the applicant to discuss the remaining comments raised.

PROCEDURA DECENTRATA

Day 210 (Day 90)	<p>-If consensus is reached: - In case of positive position from RMS, Closure of the procedure including CMSs approval of assessment report, SmPC, labelling and PL, and proceed to national 30 days step for granting the MA.</p> <p>-In case of negative position from the RMS, Closure of the procedure negatively. The End of Procedure letter plus final Day 210 overview AR is circulated.</p> <p>- If consensus is not reached: In case of negative position from CMS, CMS notify the RMS, the other CMSs, applicant and the secretariat of the Co-ordination group (CMDh). Referral to the CMDh.</p>
At the latest, within 7 days after Day 210	If consensus on a positive RMS AR was not reached at day 210, the points of disagreement submitted by CMS will be referred by the RMS to the CMDh for resolution
Day 270 (at the latest)	Final position adopted by CMDh with referral to CHMP/CVMP for arbitration in case of unsolved disagreement
National step	
7 days after close of procedure	Applicant sends high quality national translations of SmPC, labelling and PL to CMSs and RMS
30 days after close of the procedure	Granting of national marketing authorisation (MA) in RMS and CMSs if outcome is positive and there is no referral to the CMDh. (National Agencies will adopt the decision and will issue the MAs subject to submission of acceptable translations).
30 days after close of CMD referral procedure	Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if positive conclusion by the CMDh and no referral to the CHMP/CVMP. (National Agencies will adopt the decision and will issue the MAs subject to submission of acceptable translations).

Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrata - (CMDh)

- Articolo 27 della Direttiva 2001/83 ha istituito il gruppo di coordinamento ai seguenti fini:
 - a) per l'esame di tutte le questioni concernenti autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri,
 - b) per l'esame delle questioni connesse alla farmacovigilanza di medicinali autorizzati dagli Stati membri
 - c) per l'esame delle questioni connesse a variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate dagli Stati membri,

- è composto da un rappresentante per ciascuno Stato membro, nominato per un periodo di tre anni rinnovabile. Gli Stati membri possono nominare un membro supplente per un periodo di tre anni rinnovabile.

Rischio potenziale grave di salute pubblica

Procedura di Deferimento Al CMDh

Se sorgono divergenze fra gli SM che ritengono di non poter approvare, a causa di un rischio potenziale grave di salute pubblica (PSRPH), il rapporto di valutazione e/o gli stampati predisposti, si applica la procedura prevista dall'articolo 29 della Direttiva 2001/83 (deferimento al CMDh).

1. Lo Stato membro che non possa approvare, entro il termine di cui all'articolo 28, paragrafo 4, la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica, fornisce una motivazione approfondita della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati membri interessati e al richiedente. Gli elementi di dissenso sono immediatamente comunicati al gruppo di coordinamento. [...]

Rischio potenziale grave di salute pubblica

Procedura di Deferimento Al CMDh

3. Nel gruppo di coordinamento, tutti gli Stati membri di cui al paragrafo 1 si adoperano per giungere ad un accordo sulle misure da adottare. Essi offrono al richiedente la possibilità di presentare verbalmente o per iscritto il suo punto di vista. Se entro 60 giorni dalla comunicazione degli elementi di dissenso gli Stati membri raggiungono un accordo, lo Stato membro di riferimento constata il consenso, chiude il procedimento e ne informa il richiedente.

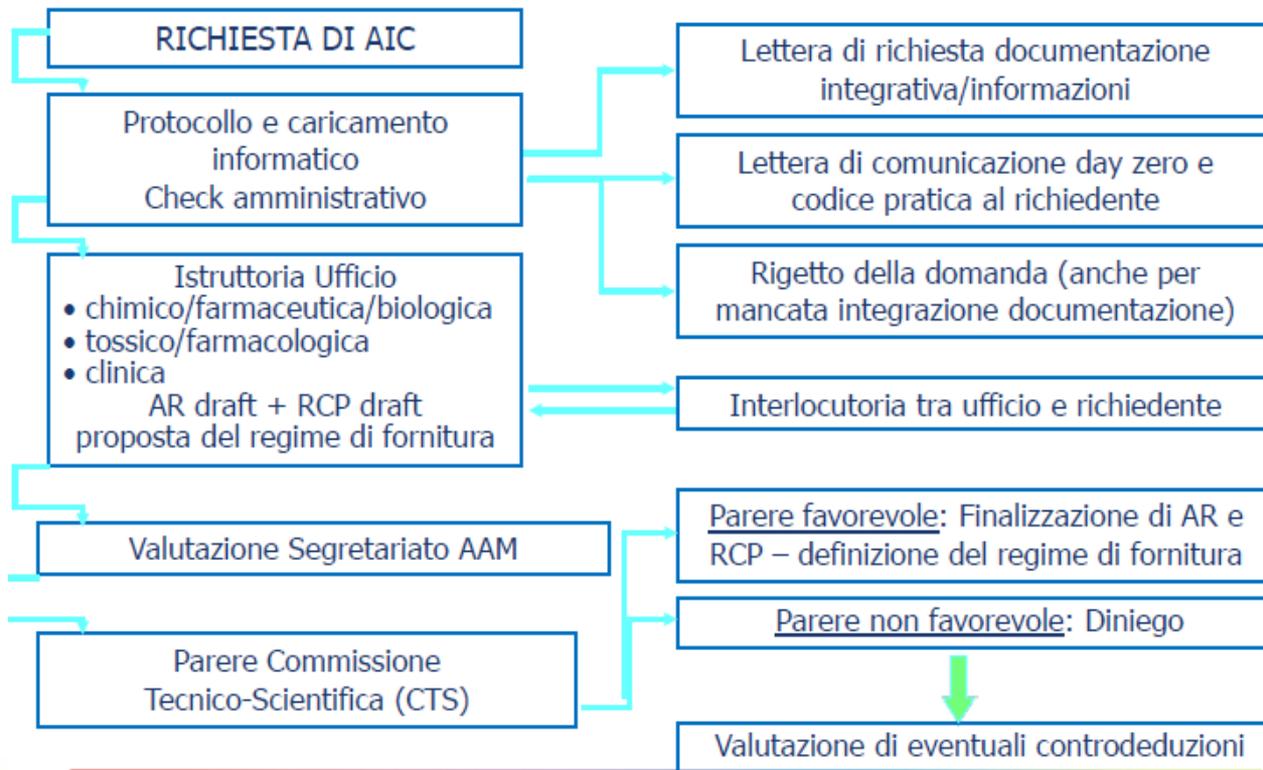
4. Se, entro il termine di 60 giorni di cui al paragrafo 3, gli Stati membri non raggiungono un accordo, informano senza indugio l'agenzia, al fine di applicare la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34. È fornita all'agenzia una descrizione dettagliata delle questioni su cui gli Stati membri non hanno raggiunto l'accordo e delle ragioni del dissenso. Una copia è inviata al richiedente. [...]

Rischio potenziale grave di salute pubblica

Procedura di Deferimento Al CMDh

6. Nel caso previsto dal paragrafo 4, gli Stati membri che hanno approvato la relazione di valutazione, la bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo dello Stato membro di riferimento possono, su domanda del richiedente, autorizzare il medicinale senza attendere l'esito della procedura di cui all'articolo 32. In tal caso il rilascio dell'autorizzazione non pregiudica l'esito di tale procedura.

PROCEDURA NAZIONALE



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

LA DETERMINAZIONE DI AIC

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).

Composizione: una compressa masticabile contiene:

Principio attivo: XXXXX

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:

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. 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;

Allegato D.Lgs. 219/2006

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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;

4.8 Effetti indesiderati;

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

5. Proprietà farmacologiche:

5.1 Proprietà farmacodinamiche;

5.2 Proprietà farmacocinetiche;

Allegato D.Lgs. 219/2006

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- 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

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 Titolo V

“ Etichettatura e Foglio illustrativo”

Art 77.

Contenuto del foglio illustrativo

1. Il foglio illustrativo e' redatto in conformità al; esso contiene, nell'ordine seguente: riassunto delle caratteristiche del prodotto

a) per l'identificazione del medicinale:

-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;

-la categoria farmacoterapeutica o il tipo di attività, redatte in termini facilmente comprensibili per il paziente;

b) le indicazioni terapeutiche;

D. Lgs. 219/2006 Titolo V

“Etichettatura e Foglio illustrativo”

c) una lista delle informazioni da conoscere prima di assumere il medicinale:

- controindicazioni;
- appropriate precauzioni d'uso;
- interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione (ad esempio con alcool, tabacco, alimenti), che possono influire sull'azione del medicinale;
- avvertenze speciali

d) le istruzioni necessarie e consuete per un uso corretto e, in particolare:

- posologia;
- modo e, se necessario, via di somministrazione;
- 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;

D. Lgs. 219/2006 Titolo V “Etichettatura e Foglio illustrativo”

- durata del trattamento, se deve essere limitata;
- azioni da compiere in caso di dose eccessiva (ad esempio: descrizione dei sintomi di riconoscimento e dell'intervento di primo soccorso);
- condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi;
- indicazione, se necessario, del rischio di effetti conseguenti alla sospensione del medicinale;
- specifica raccomandazione a rivolgersi al medico o al farmacista per ottenere opportuni chiarimenti sull'uso del medicinale;

e) una descrizione degli effetti indesiderati che si possono verificare con il normale uso del medicinale e, se necessario, delle misure da adottare; il paziente dovrebbe essere espressamente invitato a comunicare al proprio medico o farmacista qualsiasi effetto indesiderato non descritto nel foglio illustrativo;

D. Lgs. 219/2006 Titolo V

“Etichettatura e Foglio illustrativo”

f) un riferimento alla data di scadenza che figura sull'etichetta, seguito dagli elementi sottospecificati:

- un'avvertenza contro l'uso del medicinale successivamente a tale data;
- all'occorrenza, le precauzioni speciali da prendere per la conservazione del medicinale;
- all'occorrenza, un'avvertenza relativa a particolari segni visibili di deterioramento;
- 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;
- la forma farmaceutica e il contenuto in peso, in volume o in unità posologiche, per ogni presentazione del medicinale;
- il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC;
- il nome e l'indirizzo del produttore;

D. Lgs. 219/2006 Titolo V “Etichettatura e Foglio illustrativo”

g) quando il medicinale e' 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 e' stato revisionato l'ultima volta.

D. Lgs. 219/2006 Titolo V

“Etichettatura e Foglio illustrativo”

Art. 77, comma 4 del D.L.vo 219/2006:

“Il foglio illustrativo riflette il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti, al fine di assicurare che esso e' leggibile, chiaro e di facile impiego”.

Art. 77, comma 5 del D.L.vo 219/2006:

“L'AIFA verifica il rispetto della disposizione recata dal comma 4 in occasione del rilascio dell'AIC, nonché in occasione delle successive variazioni che comportano una significativa modifica del foglio illustrativo”.

D. Lgs. 219/2006 Titolo V "Etichettatura e Foglio illustrativo"

Art.81, comma 1 del D.L.vo 219/2006 :

"Le informazioni di cui al presente titolo sono riportate in modo da risultare facilmente leggibili, chiaramente comprensibili e indelebili".

Art.81, comma 2 del D.L.vo 219/2006 :

"Il foglio illustrativo, in particolare, deve consentire all'utilizzatore di usare correttamente il medicinale, se necessario ricorrendo all'ausilio di operatori sanitari".

Foglio Illustrativo leggibile...

GUIDELINE ON THE READABILITY OF THE LABELLING AND PACKAGE LEAFLET OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE Revision 1, 12 January 2009, European Commission

- La linea guida chiarisce gli orientamenti in materia di consultazione con gruppi mirati di pazienti, finalizzati ad assicurare la leggibilità, la chiarezza ed il facile impiego del foglio illustrativo.
- La linea guida prevede l'esecuzione di un «Consultation with target patient group test» (user test) sul foglio illustrativo con un gruppo di soggetti appositamente selezionati, al fine di verificare se l'informazione, così come viene presentata, fornisce il corretto messaggio a coloro ai quali è diretto.



Carmen Maffettone
c.maffettone@aifa.gov.it

www.aifa.gov.it

