



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE FARMACEUTICHE

*Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche Maria Edvige Sangalli*

## *Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche – E25*

### *Fabbricazione Industriale dei Medicinali – 4 CFU*

*Prof. Andrea Gazzaniga*

#### *Domande AIC e Procedure Registrative*

*Dott.ssa Laura M Villa - Regulatory Affairs Manager - VALEAS SPA*



# Procedure registrative

## La registrazione dei farmaci

Il processo di registrazione dei farmaci è garantito dalle AUTORITA' REGOLATORIE secondo le procedure previste dalla normativa europea / nazionale:

1. procedura nazionale
2. procedure comunitarie

### Procedure comunitarie

Le procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci si dividono in:

- Procedura centralizzata
- Procedura di mutuo riconoscimento
- Procedura decentrata



# Procedura centralizzata

Riferimenti normativi

**Regolamento CE n. 726/2004.**

Direttiva 2001/83/CEE

Decreto legislativo 219 del 24/4/2006

Notice to Applicant

- procedura centralizzata per AIC condizionata (regolamento CE n. 507/2006)
- procedura centralizzata per AIC rilasciata in circostanze eccezionali Reg 726/04
- procedura centralizzata accelerata Reg 726/04

# Procedura centralizzata

**L'AIC** rilasciata

**è valida simultaneamente in tutti i paesi UE**,  
implicando la proposizione di

**una sola domanda**,

**una denominazione** unica del medicinale

(tranne casi eccezionali) e

**un' AIC** valida in tutta EU.

# Procedura centralizzata

## Procedura obbligatoria per:

- Medicinali derivati da procedimenti biotecnologici
- Medicinali per il trattamento della sindrome da immunodeficienza acquisita, del cancro, dei disordini neurodegenerativi, del diabete
- Medicinali per malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie
- Medicinali per malattie virali
- Farmaci orfani

# Procedura centralizzata

## Procedura facoltativa per:

- medicinali che non rientrano nelle classi menzionate ma che siano **giudicati innovativi sul piano terapeutico, scientifico o tecnologico**
- Generici di prodotti centralizzati ma non solo

# Procedura centralizzata



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

[Home](#) [Find medicine](#) [Human regulatory](#) [Veterinary](#)

What we do

Who we are

How we work

Careers

Procurement

Access to documents

Contacts

▶ [How to find us](#)

▶ [Home](#) ▶ [About Us](#) ▶ [How to find us](#)

## How to find us

### Office address

European Medicines Agency  
30 Churchill Place  
Canary Wharf  
London E14 5EU  
United Kingdom  
Tel. +44 (0)20 3660 6000  
Fax: +44 (0)20 3660 5555

Deliveries should be made to the



EMA European Medicines Agency è l'agenzia dell'unione Europea, sita a Londra, responsabile della valutazione scientifica dei medicinali per uso umano e veterinario, nella procedura centralizzata





# Procedura centralizzata

EMA è responsabile della gestione procedurale della richiesta di autorizzazione, dalla validazione al rilascio dell'EPAR

L'Agenzia si avvale di 7 COMITATI SCIENTIFICI per portare avanti la valutazione delle domande da parte delle Società Farmaceutiche:

- **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)**
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)
- Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
- Paediatric Committee (PDCO)
- Committee for Advanced Therapies (CAT)





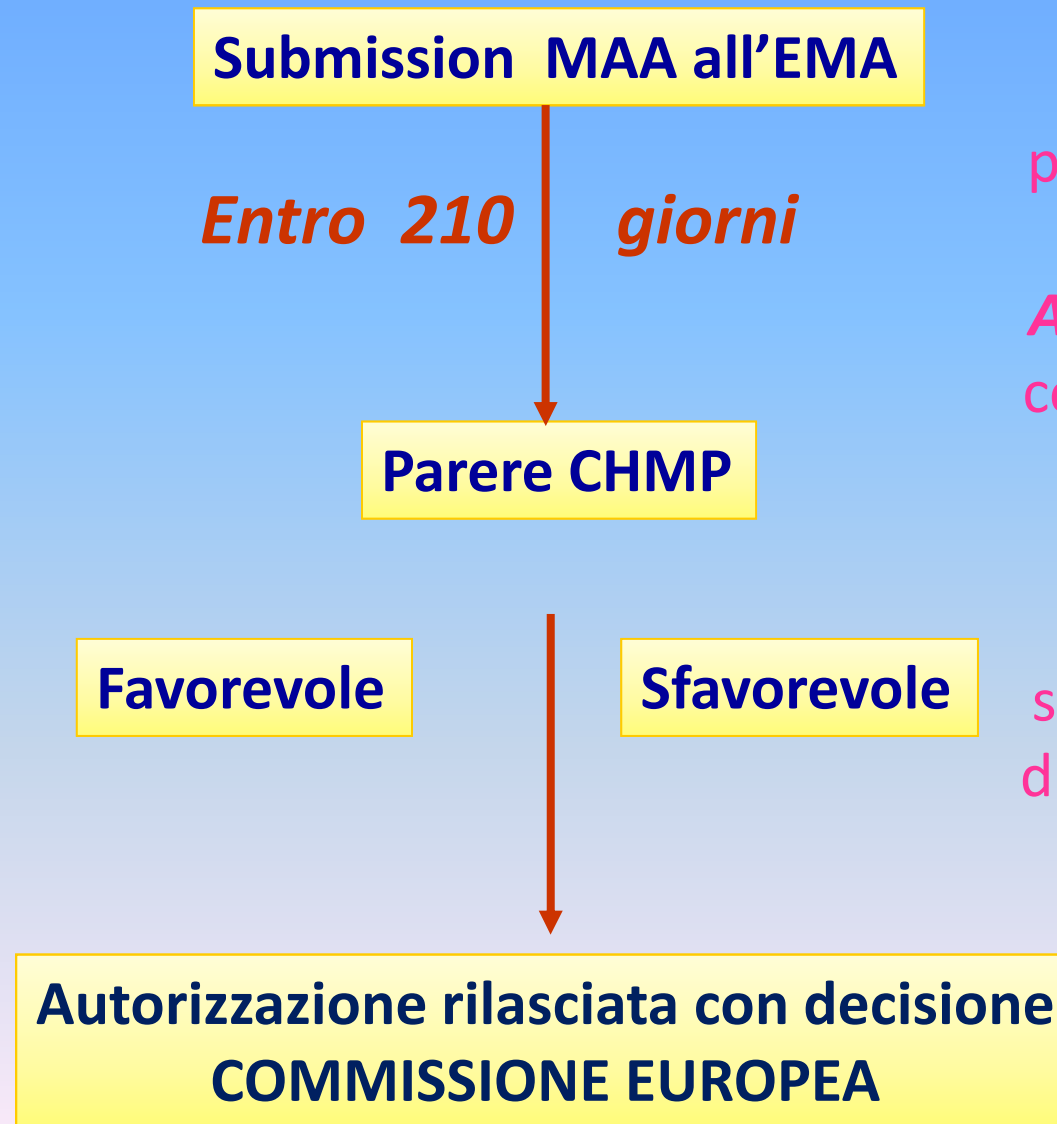
# Procedura centralizzata

I COMITATI SCIENTIFICI si riuniscono una volta al mese

I membri sono nominati da ciascuno Stato membro

Ciascun Comitato opera una valutazione basata su **criteri scientifici** e stabilisce se il prodotto medicinale **risponde ai requisiti di qualità, efficacia e sicurezza necessari**

# Procedura centralizzata



Azienda può richiedere preventivamente uno «*Scientific Advice*» su come condurre gli studi necessari a dimostrare i profili Q-E-S o sull'applicabilità di una linea guida

# Procedura centralizzata - EPAR

Per ogni medicinale autorizzato con la procedura centralizzata:

- EMA redige l'**EPAR** (Relazione pubblica europea di valutazione), **pubblicata sul sito web dell'EMA**
- iscrizione nel registro comunitario dei medicinali (*Community Register of Medicinal Products*, consultabile **on-line sul sito web** della Commissione Europea)
- Attribuzione di un **numero di AIC comunitario**

# Procedura centralizzata

## EPAR

*(Relazione pubblica europea di valutazione),*

**DESCRIVE IL MODO IN CUI IL CHMP HA VALUTATO GLI STUDI SCIENTIFICI EFFETTUATI E HA FORMULATO LE RACCOMANDAZIONI SU COME USARE IL MEDICINALE**

**COMPRENDE LA SEZIONE RELATIVA AI REQUISITI PER LA PRESENTAZIONE DEL MEDICINALE ATTRAVERSO IL**

- **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (SPC)**
- **IL FOGLIO ILLUSTRATIVO E**
- **L'ETICHETTATURA.**



## **Procedura centralizzata “Fase di nazionalizzazione” dell’AIC**

**Per arrivare alla reale disponibilità del medicinale sul mercato nazionale, è necessario concludere il procedimento autorizzativo, e quello di negoziazione del prezzo di vendita al pubblico e di classificazione in fascia di rimborso**

# Procedura centralizzata “fase nazionale” dell’AIC

L’Azienda titolare dell’AIC comunitario invia all’AIFA domanda di definizione della procedura per il rilascio del provvedimento autorizzativo e per la definizione del Prezzo di vendita ai fini della rimborsabilità;

- il **Comitato Prezzi e Rimborsi (CPR)** svolge l’attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci e le determinazioni vengono poi sottoposte alla valutazione della CTS per il parere definitivo. ;
- la **Commissione Tecnico Scientifica (CTS)** esprime parere definitivo circa il prezzo e la classificazione del medicinale ai fini della rimborsabilità.





# **PROCEDURA CENTRALIZZATA AIC CONDIZIONATA**

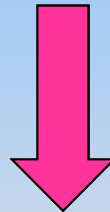
**Regolamento CE n. 507/2006**



# PROCEDURA CENTRALIZZATA

## AIC condizionata

L'AIC può essere rilasciata **a condizione che il richiedente ottemperi a determinati obblighi specifici.**



Questa autorizzazione è prevista per  
la procedura centralizzata  
(art. 14, c. 7 del Regolamento CE n. 726/2004)

## PR. CENTRALIZZATA AIC condizionata

L'AIC condizionata

- **è rilasciata prima che tutti i dati siano disponibili - generalmente mancano i dati clinici.**
- deve comunque risultare dalla documentazione un **rapporto rischio/beneficio positivo**
- non mai destinata a rimanere condizionata a tempo indeterminato

## PR. CENTRALIZZATA AIC condizionata

L'AIC condizionata viene rilasciata quando sono rispettate **tutte** le seguenti **condizioni**:

- Il rapporto rischio/beneficio del medicinale è positivo;
- Il richiedente può in seguito fornire i dati clinici completi;
- Il medicinale risponde ad esigenze mediche insoddisfatte;
- I benefici per la salute pubblica superano il rischio inerente al fatto che occorrono ancora dati supplementari.

## PR. CENTRALIZZATA AIC condizionata

AIC CONDIZIONATA è applicabile per medicinali quali:

- designati come medicinali **orfani**
- da utilizzare in situazioni di **emergenza in risposta a minacce per la salute pubblica**
- destinati al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di **malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali**

## **PR. CENTRALIZZATA AIC condizionata**

**L'AIC condizionata ha validità di un anno e può essere rinnovata.**

**Il titolare nel frattempo ha l'obbligo di:**

- **completare gli studi in corso per fornire i dati clinici e di soddisfare gli altri obblighi che possono essere stati imposti al momento del rilascio dell'autorizzazione;**
- **Presentare reports periodici, su richiesta o al massimo ogni sei mesi.**



# PR. CENTRALIZZATA

## AIC condizionata

Quando gli obblighi specifici sono stati soddisfatti  
il comitato può in qualsiasi momento rilasciare  
l'AIC

L'AIC condizionata viene sostituita con l'AIC non  
condizionata (normale)



## PR. CENTRALIZZATA AIC RILASCIATA IN “CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Quando  
il richiedente istituisce **meccanismi specifici**, in  
particolare concernenti **la sicurezza del medicinale**  
e informa le autorità competenti in merito a qualsiasi  
**incidente collegato all'impiego del medicinale**

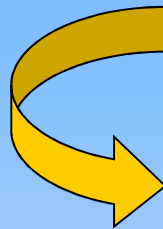
La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame  
annuale delle condizioni

La domanda deve essere motivata



## **CENTRALIZZATA AIC “CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”**

**L’AIC viene rilasciata**



**Le motivazioni sono riconducibili**

**all’allegato I della direttiva 2001/83/CE**

## PR. CENTRALIZZATA

### AIC “CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Motivi elencati in Allegato I della direttiva 2001/83/CE

↓  
**per talune indicazioni terapeutiche**, il richiedente può dimostrare **di non essere in grado** di fornire informazioni complete sulla **qualità, l'efficacia e la non nocività del medicinale** nelle normali condizioni di impiego in quanto:





# PR. CENTRALIZZATA

## AIC “CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Allegato I della direttiva 2001/83/CE

perché

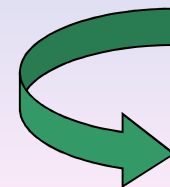
- i casi per i quali sono indicati i medicinali di cui trattasi **sono tanto rari** che il richiedente non può essere ragionevolmente obbligato a fornire informazioni complete;
- il grado **di sviluppo della scienza non consente** di dare le informazioni complete;
- Raccogliere tutte le informazioni richieste per un dossier completo sarebbe contrario ai principi **dell'etica medica**

**PR. CENTRALIZZATA**  
**AIC “CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”**

**Allegato I della direttiva 2001/83/CE**



**VIENE RILASCIATA L’AIC**  
**MA**  
**ALLE SEGUENTI:**



## PR. CENTRALIZZATA –

### AIC “CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Allegato I della direttiva 2001/83/CE

L'AIC viene rilasciata a delle CONDIZIONI

- A) Il richiedente porti a termine un determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente; in base ai risultati ottenuti si procederà ad una nuova valutazione del profilo effetti positivi/negativi;
- B) Il medicinale sia venduto solo su prescrizione medica e impiegato soltanto sotto stretto controllo medico, possibilmente in ambiente ospedaliero, es. radiofarmaci la somministrazione può essere eseguita unicamente da una persona debitamente autorizzata



PR. CENTRALIZZATA

AIC “CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Allegato I della direttiva 2001/83/CE

CONDIZIONI

C) Il foglio illustrativo unito al medicinale e tutte le altre informazioni di carattere sanitario devono richiamare l'attenzione sul fatto che l'AIC è stata rilasciata in circostanze eccezionali e le informazioni sul medicinale sono incomplete ma sottoposte a continua revisione

## Differenze fra AIC Condizionata e AIC “in circostanze eccezionali”

### **AIC CONDIZIONATA**

L'AIC è rilasciata prima che tutti i dati siano disponibili, in previsione di un completamento, con sostituzione da  
AIC CONDIZIONATA a  
AIC NON CONDIZIONATA

### **AIC “IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

Non sarà possibile in linea di massima costituire un fascicolo completo



# PROCEDURA CENTRALIZZATA ACCELERATA

Reg 726/2006 Art 14 (9)

La procedura centralizzata può ottenere, su domanda del richiedente, una **procedura di valutazione accelerata**.

per medicinali di **elevato interesse per la salute pubblica**

- per gravità della malattia da trattare (es malattie disabilitanti, AIDS, cancro)
- per assenza di alternative terapeutiche
- sono previsti benefici terapeutici eccezionali

# PROCEDURA CENTRALIZZATA ACCELERATA

Submission MAA all'EMA

***Entro 150 giorni***

Istanza deve pervenire almeno 1 mese prima della submission all'EMA

Parere favorevole CHMP

Il parere favorevole, insieme alla relazione di valutazione, e all'RCP, foglio illustrativo etichettatura, viene trasmesso agli SM, al richiedente e alla Commissione UE a cui compete la decisione finale e AIC

COMMISSIONE EUROPEA



# **PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO E DECENTRATA**



# Procedura di mutuo riconoscimento

La Direttiva 93/39/CEE introduce la **procedura di “mutuo riconoscimento”** per l’autorizzazione dei medicinali ad uso umano basata sul principio del **riconoscimento reciproco** delle autorizzazioni nazionali.

# Procedura di mutuo riconoscimento

## Normativa di riferimento:

**Direttiva 2001/83/CE del 6.11.2001,**  
come modificata

**Direttiva 2004/27/CE del 31.3.2004**



**Recepite dal DLvo n. 219/06**

**Titolo III, Capo IV**

**Procedura di Mutuo Riconoscimento e  
Procedura Decentrata**

# 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 altri/o 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



## Procedura di mutuo riconoscimento

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

*Prima fase: nazionale*

Presentazione domanda

AIC

210 giorni



Possibile interruzione  
della procedura per  
richiesta informazioni

Rilascio dell'AIC da parte di  
quello che sarà il RMS della  
procedura

# Procedura di mutuo riconoscimento

## *Seconda Fase: Estensione europea*

Il titolare dell'AIC chiede al RMS di preparare un **rapporto di valutazione (Assessment Report – AR)** del medicinale.

Il RMS elabora il rapporto, o lo aggiorna, **entro 90 giorni** dalla ricezione di una domanda valida.

L'AR, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono trasmessi agli Stati membri interessati e al richiedente.

# Procedura di mutuo riconoscimento

*Seconda fase: estensione europea*

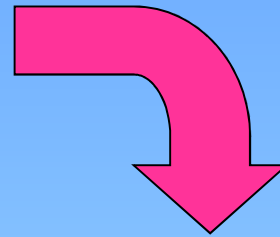
*90 giorni*



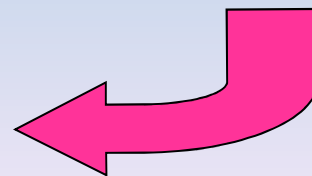
**gli Stati membri interessati approvano l'AR, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano lo Stato membro di riferimento.**

# Procedura di mutuo riconoscimento

Il RMS **constata il consenso di tutte le parti**, chiude il procedimento e informa il richiedente dell'esito finale con lettera di chiusura con allegati RCP,FI,ETs



**Entro 30 giorni** ogni Stato membro adotta una decisione conforme all'AR, al RCP, all'etichettatura e al foglietto illustrativo approvati che saranno uguali in tutti i CSM.



Rilascio AIC nei CMS coinvolti

# Procedura decentrata

## Riferimenti normativi

**Direttiva 2001/83/CE del 6.11.2001,**  
come modificata

**Direttiva 2004/27/CE del 31.3.2004**



**Recepite dal DLvo n. 219/06**

**Titolo III, Capo IV**

**Procedura di Mutuo Riconoscimento e  
Procedura Decentrata**



# 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

# Procedura decentrata

A differenza della procedura di MR nella DCP

Il richiedente  
l'AIC del nuovo medicinale  
sottoporrà il dossier identico  
nello stesso momento

RMS



CMS



# Procedura decentrata

Il richiedente chiede a uno degli Stati membri di agire come “**RMS - Stato membro di riferimento**” e di preparare un Rapporto di valutazione (***Preliminary Ass Report - prAR***), comprensivo dei commenti su RCP, foglio illustrativo e l’etichettatura e di trasmetterla agli Stati Membri e al Richiedente entro il Day-70





# Procedura decentrata

La procedura può chiudersi, se viene raggiunto un  
accordo a

**Day- 105**

**Day -120**

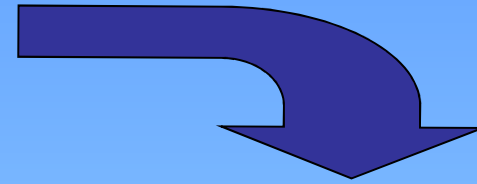
**Day- 150**

**Day-210**

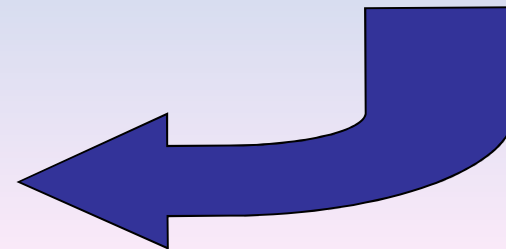
# Procedura decentrata

CMS **approvano** il Rapporto di valutazione, il RCP, l'etichettatura e il foglietto illustrativo, e ne informano lo Stato membro di riferimento.

**Entro 30 giorni** ogni Stato membro adotta una decisione conforme alla relazione di valutazione, al RCP, all'etichettatura e al foglietto illustrativo approvati.



Il RMS **constata il consenso di tutte le parti**, chiude il procedimento e informa il richiedente dell'esito finale con lettera di chiusura con allegati RCP,FI,ETs



## Procedura di mutuo riconoscimento/decentrata

Se uno Stato membro **non ritiene APPROVABILE**, la relazione di valutazione, il RCP, l'etichettatura e il foglietto illustrativo a causa di un

**Potenziale rischio grave per la salute pubblica,**

=

*una situazione in cui sussiste un'elevata probabilità che un medicinale per uso umano nell'ambito dell'impiego proposto, costituisca un grave pericolo per la salute pubblica*

deve fornire una **giustificazione approfondita** della propria posizione al RMS, agli altri SM interessati e al richiedente.

## Procedura di mutuo riconoscimento/decentrata

### Potenziale RISCHIO GRAVE PER LA SALUTE PUBBLICA

- **Efficacia**: i dati a supporto dell'efficacia terapeutica per quell'indicazione, target population, per lo schema posologico proposto sono ritenuti inadeguati allo scopo; lo studio di bioequivalenza non supporta la sovrapposibilità terapeutica del generico rispetto all'innovatore
- **Sicurezza**: i risultati degli studi pre-clinici (tossicità, sicurezza farmacologica, clinica), post-mkt non supportano adeguatamente la sicurezza del prodotto in quella popolazione target
- **Quality**: la produzione e i metodi per controllare la qualità del prodotto non possono garantire che non si verifichino deviazioni maggiori nella qualità del prodotto
- Il rapporto beneficio rischio complessivo non è considerato favorevole
- Le «informazioni sul prodotto» non sono chiare vuoi per il medico vuoi per il paziente per consentire un uso corretto del medicinale

“Orientamenti relativi alla definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica”

GU della Comunità europea del 8 giugno 2006

Definizione ed elenco dei casi in cui si può fare riferimento ad un rischio grave per la salute pubblica.



# Procedura di **mutuo riconoscimento/decentrata**

Gli elementi di dissenso sono immediatamente comunicati al **gruppo di coordinamento CMDh**

*(Coordination group for Mutual recognition/decentrlised procedure for human use).*



# Procedura di **mutuo riconoscimento/decentrata**

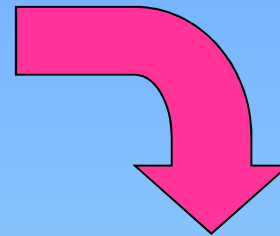
## *CMDh*

È istituito un **gruppo di coordinamento** preposto all'esame di tutte le **questioni concernenti l'AIC di un medicinale in due o più Stati membri.**

Il gruppo di coordinamento è composto da un rappresentante di ciascuno Stato membro.

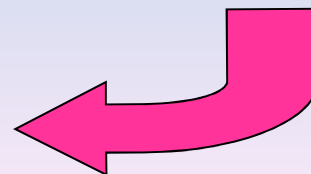
## Procedura di mutuo riconoscimento

Qualora NON si raggiunga un accordo entro **i 90 giorni** la procedura viene deferita al **CMDh** (*Coordination group for mutual recognition/decentralised procedure for human use*)



**Se entro 60 giorni persiste il disaccordo per questioni di salute pubblica, il CMDh chiede l'intervento del CHMP con conseguente applicazione della procedura di arbitrato**

Decisione Finale  
Commissione EU



# Procedura Nazionale

## Presentazione domanda AIC

L'AIFA adotta le proprie determinazioni sulla domanda di AIC, entro il termine di **210 giorni** dalla ricezione di una domanda valida.

*210 giorni*



Rilascio del provvedimento autorizzativo

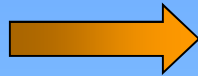


## PROCEDURE PER IL RILASCIO DELL' AUTORIZZAZIONE

<b>PROCEDURA</b>	<b>STATI MEMBRI COINVOLTI</b>	<b>TEMPI DI DEFINIZIONE</b>	<b>AUTORITA' COMPETENTI</b>
<b>CENTRALIZZATA</b>	<b>TUTTI GLI STATI DELL' UE</b>	<b>210 giorni</b>	<b>EMA COMMISSIONE UE STATI MEMBRI</b>
<b>NAZIONALE</b>	<b>Solo lo Stato in cui è presentata la domanda</b>	<b>210 giorni</b>	<b>AUTORITA' NAZIONALE</b>
<b>MUTUO RICONOSCIMENTO</b>	<b>Minimo 2 MS</b>	<b>210 + 90 giorni</b>	<b>RMS e CMS</b>
<b>DECENTRATA</b>	<b>Minimo 2 MS</b>	<b>105 o 120 o 150 o 210 giorni</b>	<b>RMS e CMS</b>

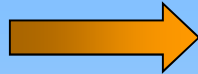
# Procedure registrative

Centralizzata



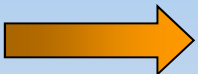
Un'unica AIC valida in tutta la Comunità EU

Mutuo  
Riconoscimento



Obbligatoria nel caso in cui il medicinale in domanda è già stato autorizzato in un altro SM  
AIC vale nei Paesi coinvolti nella procedura

Decentrata



AIC vale nei Paesi coinvolti nella procedura. Perseguibile se il dossier non è già stato valutato e autorizzato

Nazionale



AIC vale nel contesto nazionale in cui si effettua la domanda.  
Perseguibile se il medicinale in questione non risulta già autorizzato in un SM