



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*

***Variazioni***

*Dott. Attilio Sarzi Sartori - Chiesi Farmaceutici S.p.A.*

*Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche*

# Variazioni

Attilio Sarzi Sartori

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

# Variazioni

Quadro normativo di riferimento:

- Regolamento (CE) 1234/2008 e successivi emendamenti;
- Notice to Applicants (Vol.2 - Cap.5);
- Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products;
- Best Practice Guides (CMD(h)-, July 2011).

# Variazioni

Assicurare la conformità ai termini e contenuti dell'AIC

Tenere conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di produzione e di controllo

Informare l'Autorità competente di ogni nuovo dato che può implicare modifiche delle informazioni/documenti presentati a supporto della domanda AIC

# Variazioni

Le variazioni sono classificate in funzione del livello di rischio per la salute pubblica e dell'impatto sulla qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.

La definizione generale delle diverse tipologie è riportata negli Allegati I e II del Regolamento 1234/2008

Gli esempi pratici delle diverse tipologie di variazioni sono riportati nella Linea guida dettagliata sulla classificazione delle variazioni elaborata dalla Commissione Europea

# Variazioni

Modifiche relative ai principi attivi (sostituzione con un diverso derivato, complesso, isomero)

Modifica o aggiunta di dosaggio, forma farmaceutica e via di somministrazione

Modifica dei parametri farmacocinetici e di biodisponibilità

# Variazioni

Richiedono una valutazione scientifica completa come le domande di nuova AIC

Sono valutate conformemente alla stessa procedura applicata alla relativa AIC iniziale

Sono concesse come una nuova AIC o incluse nell'AIC a cui si riferiscono

# VARIAZIONI

## Variazioni Tipo IA

Durata e modalità della procedura: 30 gg (5gg per il checkin)  
e procedura di YES/NOT

Impatto minimo sulla qualità, sicurezza ed efficacia



# VARIAZIONI

Modifiche amministrative: Identità e recapito del titolare, del produttore o del fornitore di: materiali di partenza, reagenti, intermedi, principio attivo, prodotto finito

Eliminazione di qualsiasi sito di produzione. Sito di produzione del principio attivo, di intermedi, del prodotto finito, sito di confezionamento, sito di controllo, sito di rilascio lotti

Modifiche minori del processo di produzione del principio attivo o del prodotto finito

Restringimento dei limiti dei controlli in corso di produzione o del prodotto finito

# VARIAZIONI

Modifiche minori dei metodi di controllo analitico del principio attivo, degli eccipienti e del prodotto finito

Restringimento dei limiti delle specifiche del principio attivo, degli eccipienti e del prodotto finito

Modifica delle specifiche del principio attivo o degli eccipienti per adeguamento ad una monografia della Farmacopea

Modifiche del materiale di confezionamento non in contatto con il prodotto finito

# VARIAZIONI

## Variazioni Tipo IB

Esempi di IB nella linea guida, con la relativa documentazione da presentare

Modifiche diverse da una variazione minore di tipo IA, da una variazione maggiore di tipo II e da una estensione di linea

Variazioni IB di default, quando non codificata nella linea guida e una delle condizioni non è soddisfatta

IB a seguito di art. 5 (codifica non prevista)

IB unforeseen

# VARIAZIONI

## Variazioni Tipo II

Approvazione dell'Autorità Competente prima della loro implementazione

Durata e modalità della procedura: 60 gg (14 per il check) + 30 gg per riconoscimento della decisione dei CMS; possibilità di integrazione

Modifiche che non costituiscono un'estensione e che possono avere un impatto significativo sulla qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale

# VARIAZIONI

Aggiunta o modifica di una indicazione terapeutica

Modifica rilevante del RCP dovuta in particolare a nuovi dati di qualità, preclinici, clinici o di farmacovigilanza

Modifiche sostanziali del processo di produzione del principio attivo o del prodotto finito

Allargamento dei limiti dei controlli in corso di produzione del principio attivo e del prodotto finito

# VARIAZIONI

Modifiche sostanziali dei metodi di controllo analitico del principio attivo, degli eccipienti o del prodotto finito

Allargamento dei limiti delle specifiche del principio attivo, degli eccipienti o del prodotto finito

Modifiche sostanziali della formulazione del medicinale in termini di eccipienti

# VARIAZIONI

Il Regolamento prevede la possibilità che più variazioni possano essere raggruppate in un'unica notifica/domanda

- Raggruppamento di Variazioni minori tutte di tipo IA
- Raggruppamento di Variazioni di cui almeno una diversa da una tipo IA

# VARIAZIONI

E' possibile presentare un'unica notifica per diverse Variazioni minori di tipo IA relative alla stessa AIC – purché siano notificate contemporaneamente alla stessa Autorità competente

E' possibile presentare un'unica notifica per diverse Variazioni minori di tipo IA relative ad AIC diverse dello stesso titolare – purché le variazioni siano le stesse per tutte le AIC e siano presentate contemporaneamente alla stessa Autorità competente



# VARIAZIONI

E' possibile presentare un'unica notifica/domanda per diverse Variazioni relative alla stessa AIC – di cui almeno una diversa da una tipo IA – nei casi previsti nell'Allegato III del Regolamento 1234/2008

Se almeno una delle variazioni è di tipo IB - e tutte le variazioni sono minori – sarà presentata un'unica notifica

Se almeno una delle variazioni è di tipo II – e in nessun caso si tratta di un'estensione – sarà presentata un'unica domanda.

# VARIAZIONI

Casi previsti nell'Allegato II del Regolamento 1234/2008 per  
il raggruppamento

Modifiche correlate ad una estensione

Modifiche conseguenti

Modifiche di natura amministrativa apportate agli stampati

Modifiche del master file del principio attivo, del plasma,  
dell'antigene del vaccino

Modifiche intese nel complesso a migliorare il processo di  
produzione e la qualità del medicinale

# VARIAZIONI

Casi previsti nell'Allegato II del Regolamento 1234/2008 per il raggruppamento

Modifiche del sistema di Farmacovigilanza

Modifiche conseguenti ad un provvedimento restrittivo urgente, ad uno studio post-autorizzativo o alla valutazione di uno PSUR

Modifiche conseguenti ad un obbligo ottemperato in caso di AIC subordinata a condizione

Modifiche conseguenti ad una procedura o una condizione espletata in caso di AIC in circostanze eccezionali

# VARIAZIONI

Variazioni di tipo IA: Contenuto del submission package

Lettera di accompagnamento

Pagamenti dovuti

Application form

Check list (pagina della linea guida relativa alla categoria in esame, in cui si sceglie la specifica variazione, le condizioni soddisfatte/documenti presentati)

Documenti previsti dalla linea guida per la tipologia di variazione in esame

Stampati modificati, se applicabile

Procedura nazionale pura: aggiungere il file della Cric. 9/97

# VARIAZIONI

Non richiedono alcuna approvazione preventiva, ma devono essere dal Titolare AIC entro 12 mesi dall'attuazione (procedura Do and Tell)

Il titolare può presentare un report annuale comprendente tutte le variazioni minori di tipo IA implementate nei 12 mesi precedenti

Alcune categorie richiedono una immediata notification dopo l'attuazione (Variazioni minori di tipo IAin), allo scopo di garantire la supervisione continua del medicinale

# VARIAZIONI

Non richiedono alcuna approvazione preventiva, ma devono essere notificate dal Titolare AIC entro 12 mesi dall'attuazione (procedura Do and Tell)

Il Titolare può presentare un report annuale comprendente tutte le variazioni minori di tipo IA implementate nei 12 mesi precedenti.

Alcune categorie richiedono una immediata notification dopo l'attuazione (Variazioni minori di tipo IAin) allo scopo di garantire la supervisione continua del medicinale

# VARIAZIONI

L'accettazione/rifiuto della variazione è comunicato dall'Autorità Competente entro 30 giorni dal ricevimento della notifica

Nella procedura centralizzata, l'EMA informa il titolare AIC e la Commissione

Nella procedura di mutuo riconoscimento/decentrata, il RMS informa il titolare AIC e i CMSs

La modifica della decisione relativa all'AIC è adottata entro 2 mesi da quando il RMS/EMA ha comunicato l'esito della procedura (6 mesi nel caso di variazioni di tipo IAin)

# VARIAZIONI

Si applica una procedura di silenzio assenso di 35 giorni: il titolare può considerare la modifica approvata se non riceve un rifiuto dall'AIFA entro 35 giorni dalla sottomissione della variazione

Il Titolare deve pubblicare la modifica sulla Gazzetta Ufficiale (parte II) entro 45 giorni dalla scadenza del silenzio-assenso – e comunicare ad AIFA l'avvenuta pubblicazione

Il titolare deve inviare ad AIFA copia degli stampati aggiornati e l'originale della traduzione giurata in tedesco entro 30 giorni dalla pubblicazione in GU



# VARIAZIONI

Variazioni di tipo IB: Contenuto del submission package

Lettera di accompagnamento

Pagamenti dovuti

Application form

Check list (pagina della linea guida relativa alla categoria in esame, in cui si sceglie la specifica variazione, le condizioni soddisfatte/documenti presentati)

Documenti previsti dalla linea guida per la tipologia di variazione in esame

Stampati modificati, se applicabile

Procedura nazionale pura: aggiungere il file della Cric. 9/97

# VARIAZIONI

Devono essere notificate prima dell'attuazione, ed il titolare AIC deve aspettare 30 giorni prima di attuare la modifica (procedura Tell, Wait and Do)

Entro 7 giorni dal ricevimento della notifica l'Autorità Competente effettua la validazione relativa alla classificazione proposta e documentazione allegata

In caso di esito positivo: l'EMA o l'RMS informa il titolare AIC dell'avvio della procedura

In caso di esito negativo: l'EMA o l'RMS (consultati i CMSs) informa il titolare, chiedendo di ripresentare la variazione come Tipo II

# VARIAZIONI

L'accettazione/rifiuto della variazione è comunicato dall'Autorità Competente entro 30 giorni dal ricevimento della notifica

Nella procedura centralizzata, l'EMA informa il titolare AIC e la Commissione

Nella procedura di mutuo riconoscimento/decentrata, il RMS informa il titolare AIC e i CMSs

In mancanza di un parere negativo entro 30 giorni, la variazione si può considerer accettata per silenzio assenso

# VARIAZIONI

Si applica la procedura di silenzio-assenso di 37 giorni: il titolare può implementare la modifica se non riceve un rifiuto dall'AIFA entro 37 giorni dalla sottomissione della variazione

Il titolare deve pubblicare la modifica sulla Gazzetta Ufficiale (parte II) entro 45 giorni dalla scadenza del silenzio-assenso – e comunicare ad AIFA l'avvenuta pubblicazione

Il titolare deve inviare ad AIFA copia degli stampati aggiornati con originale della traduzione giurata in tedesco entro 30 giorni dalla pubblicazione in GU

# VARIAZIONI

Variazioni di tipo II: Contenuto del submission package

Lettera di accompagnamento

Pagamenti dovuti

Application form

Check list (pagina della linea guida relativa alla categoria in esame, in cui si sceglie la specifica variazione, le condizioni soddisfatte/documenti presentati)

Dati su cui si basa la modifica proposta+aggiornamento/addendum al Quality Overall Summary o Non-clinical/Clinical Overview (Modulo 2)

Stampati modificati, se applicabile

Procedura nazionale pura: aggiungere il file della Cric. 9/97

# VARIAZIONI

Richiedono una approvazione preventiva prima dell'attuazione

L'Autorità Competente conferma la validità della pratica ed in seguito avvia la procedura

Il calendario della procedura è in genere di 60 Giorni con possibilità di clock-stop per fornire chiarimenti/integrazioni

# VARIAZIONI

Il RMS prepara una bozza di assessment e lo invia al richiedente per informazione ed ai CMS per commenti entro una data stabilita

Se il richiedente deve fornire informazioni/documenti, la procedura si interrompe (Clock stop)

Quando il richiedente ha risposto, la procedura si riavvia e viene circolata una bozza aggiornata di assessment report

Entro al fine del periodo di valutazione previsto nel calendario, il RMS adotta l'assessment report definitivo e la decisione in merito alla variazione in esame, e li invia ai CMS

# VARIAZIONI

Entro 30 giorni dalla ricezione, i CMS devono riconoscere la decisione ed informare i RMS.

In mancanza di parere negativo entro 30 giorni: la variazione si considera riconosciuta per silenzio-assenso

IL RMS informa i CMSs e il richiedente dell'esito della procedura (approvazione/rifiuto)

In caso di modifiche stampati: il richiedente trasmette le traduzioni a tutti i MSs entro 7 giorni dalla notifica di approvazione