



La presentazione del dossier registrativo

Andrea Logreco

LA RICERCA PER IL FARMACISTA CLINICO: TEORIA E PRATICA

SIFaCT - Hotel NH Ancona, Ancona

27/09/2022

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

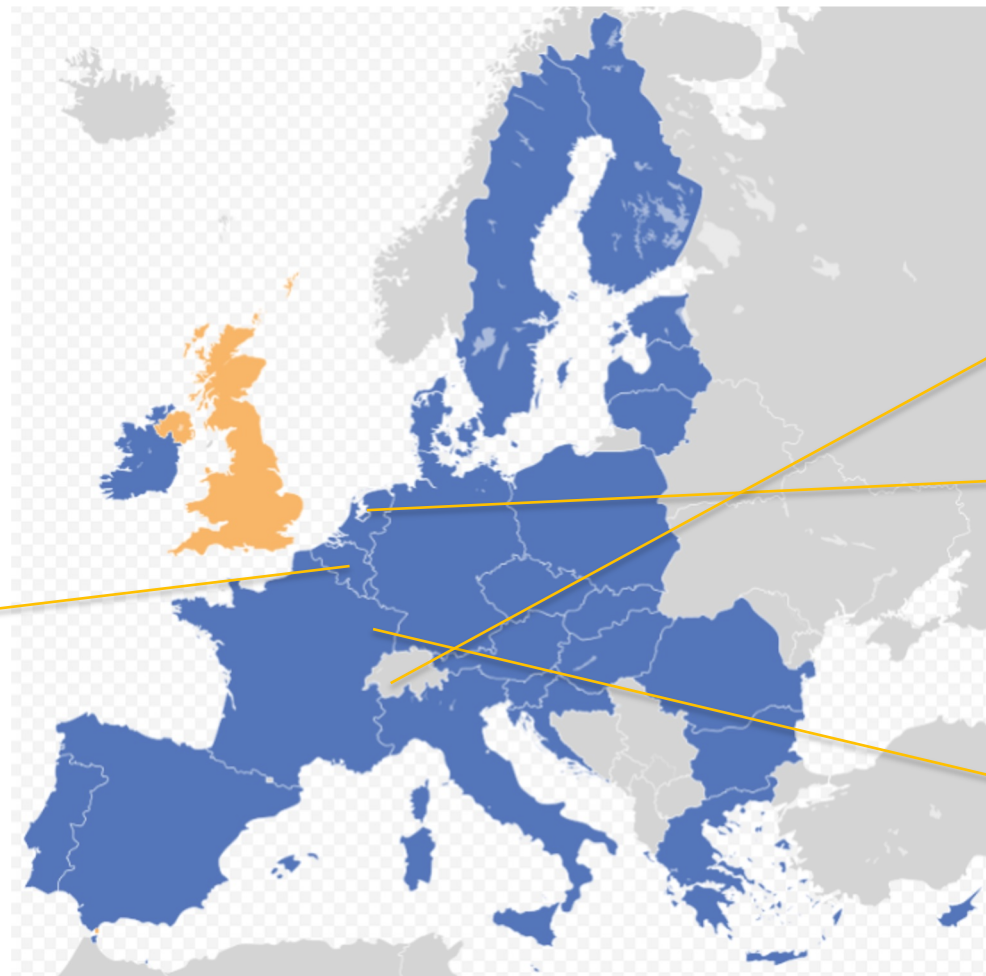
* **Andrea Logreco**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Indice

1. Organizzazione e struttura di AIFA
2. Normativa di riferimento per la presentazione di una domanda di AIC
3. Requisiti e struttura del dossier registrativo
4. Procedura Nazionale e Determina di AIC

AUTORITA' COMPETENTI UE



WHO

EMA

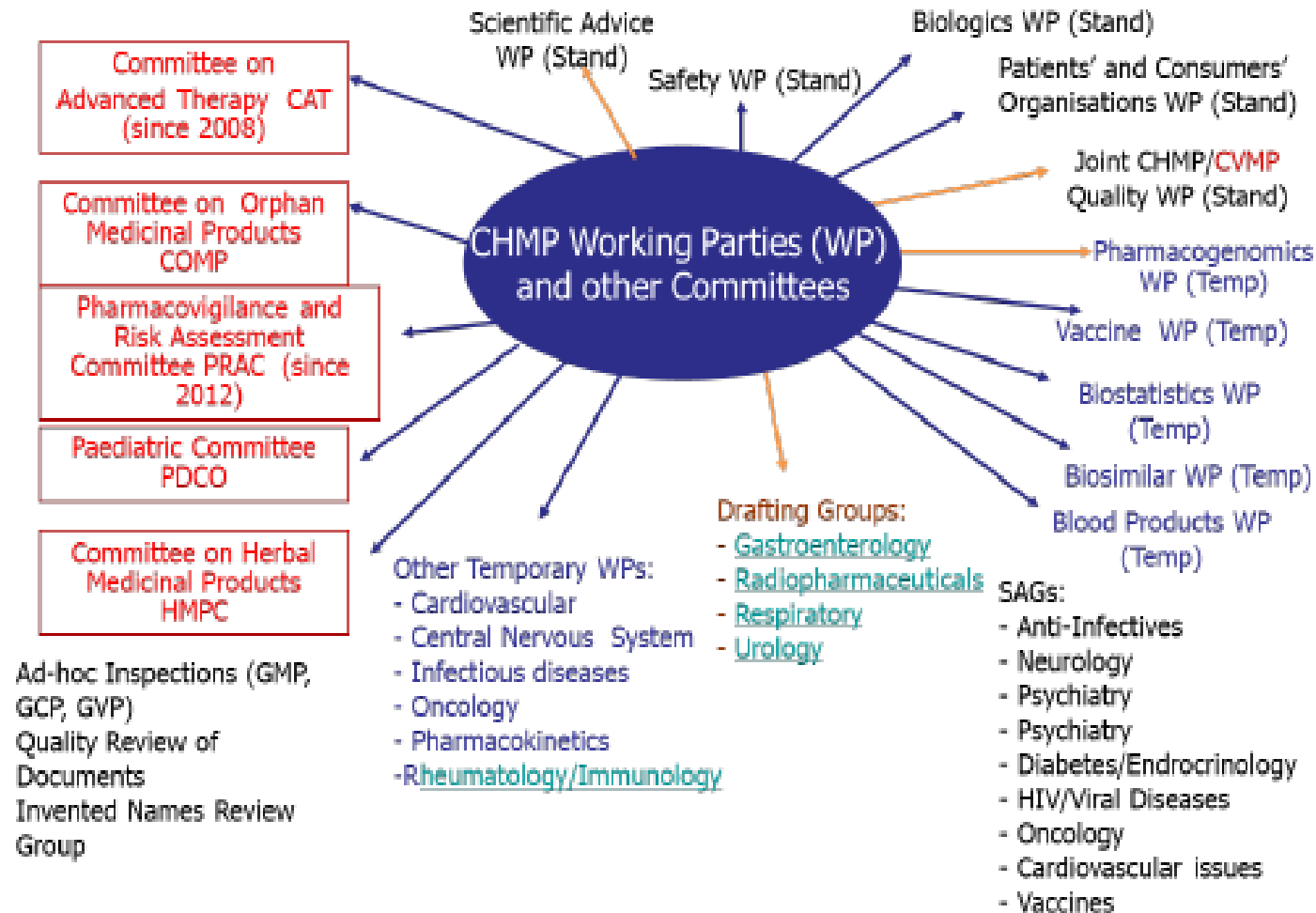
CMDh

Commissione
Europea

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

EDQM

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



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

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

1. Organizzazione e struttura di AIFA

AIFA



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

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Art. 48 Legge 326/2003

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

Piano di attività AIFA (Delibera CDA)

Organizzazione AIFA



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

Segretariati e Comitati Consultivi*

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.

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.

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

AREA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AAM)

L'Area si articola in quattro Uffici:

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

UFFICIO AIC

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

2. Normativa di riferimento per la presentazione di una domanda di AIC

Normativa per l'autorizzazione all'immissione in commercio

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

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

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

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)

Decreto Legislativo 219/2006 emendato

13 Titoli + 2 Allegati tecnici

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

TITOLO III

Autorizzazione all'immissione in commercio

Capo I

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

3. Requisiti e struttura del dossier registrativo

Requisiti del Dossier Standardizzato di AIC

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

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

Notice to Applicant:

VOLUME 2 A

Procedure AIC

7 capitoli:

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

VOLUME 2 B

Dossier

CTD
AF
Q&A
eCTD

VOLUME 2 C

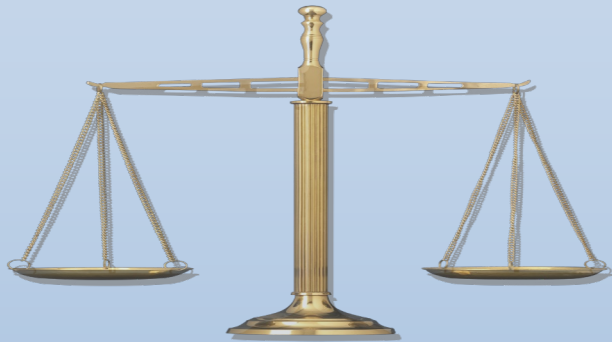
Linee guida

REQUISITI PER L'AUTORIZZAZIONE

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

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

Criteri per il rilascio dell'AIC



Benefici

Rischi

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

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

CTD (Common Technical Document)

Format approvato a livello internazionale che deve essere rispettato:

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

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

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

Volume 2B

Notice to Applicants

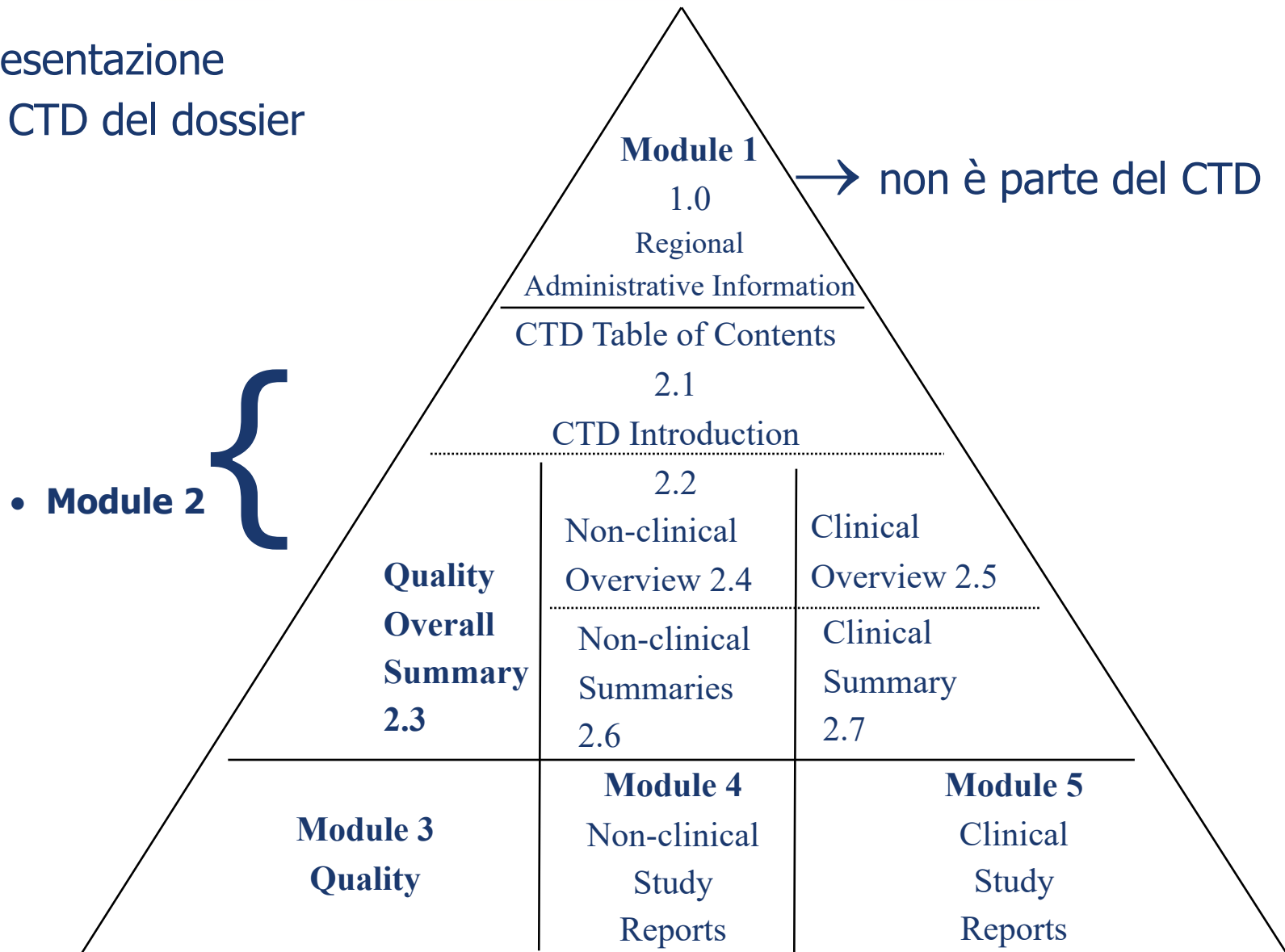
Medicinal products for human use

Presentation and format of the dossier

Common Technical Document (CTD)

Introduction	Edition June 2006
Module 1	Edition May 2008
Module 2	Edition July 2003
Module 3	Edition July 2004
Module 4	Edition July 2004
Module 5	Edition July 2004
Herbals	Edition July 2003

Presentazione in CTD del dossier



Module 1:

- 1.0 Cover Letter
- 1.1 Comprehensive Table of Contents
- 1.2 Application Form
- 1.3 Product Information
 - 1.3.1 SPC, Labelling and Package Leaflet
 - 1.3.2 Mock-up
 - 1.3.3 Specimen
 - 1.3.4 Consultation with Target Patient Groups
 - 1.3.5 Product Information already approved in the Member States
 - 1.3.6 Braille
- 1.4 Information about the Experts
 - 1.4.1 Quality
 - 1.4.2 Non-Clinical
 - 1.4.3 Clinical
- 1.5 Specific Requirements for Different Types of Applications
 - 1.5.1 Information for Bibliographical Applications
 - 1.5.2 Information for Generic, 'Hybrid' or Bio-similar Applications
 - 1.5.3 (Extended) Data / Market Exclusivity
 - 1.5.4 Exceptional Circumstances
 - 1.5.5 Conditional Marketing Authorisation
- 1.6 Environmental Risk Assessment
 - 1.6.1 Non-GMO
 - 1.6.2 GMO
- 1.7 Information relating to Orphan Market Exclusivity
 - 1.7.1 Similarity
 - 1.7.2 Market Exclusivity
- 1.8 Information relating to Pharmacovigilance
 - 1.8.1 Pharmacovigilance System
 - 1.8.2 Risk-management System
- 1.9 Information relating to Clinical Trials
- 1.10 Information relating to Paediatrics

Responses to Questions

Module 2: Common Technical Document Summaries

- 2.1 CTD Table of Contents (Module 2 – 5)
- 2.2 Introduction
- 2.3 Quality Overall Summary – Introduction
 - 2.3.S Quality Overall Summary – Drug Substance
 - 2.3.P Quality Overall Summary – Drug Product
 - 2.3.A Quality Overall Summary – Appendices
 - 2.3.R Quality Overall Summary – Regional Information
- 2.4 Nonclinical Overview
- 2.5 Clinical Overview
- 2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries
 - 2.6.1 Introduction
 - 2.6.2 Pharmacology Written Summary
 - 2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary
 - 2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary
 - 2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary
 - 2.6.6 Toxicology Written Summary
 - 2.6.7 Toxicology Tabulated Summary
- 2.7 Clinical Summaries
 - 2.7.1 Summary of Biopharmaceutic and Associated Analytical Methods
 - 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies
 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy
 - 2.7.4 Summary of Safety
 - 2.7.5 References
 - 2.7.6 Synopses of Individual Studies

Module 3: Quality

- 3.1 Module 3 Table of Contents
- 3.2 Body of Data
- 3.3 Literature References

Module 4: Nonclinical Study Reports

- 4.1 Module 4 Table of Contents
- 4.2 Study Reports
- 4.3 Literature References

Module 5: Clinical Study Reports

- 5.1 Module 5 Table of Contents
- 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies
- 5.3 Clinical Study Reports
- 5.4 Literature References

Procedura di Assessment

Dossier



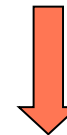
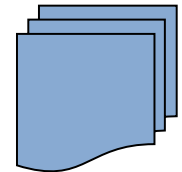
Autorità regolatorie
competenti



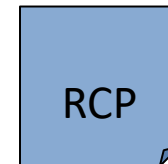
Eventuale richiesta di Ispezione

Output

Assessment Report



Informazioni sul prodotto



Risorse

Assessors (Esperti) – Interni /
Esterni

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

Assessment Report

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

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

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



Statistics

Agendas and Minutes

Press Releases

COVID-19

BREXIT

Procedural Guidance

CMDh-Referrals

Product Information

Advice from CMDh

▼ **Templates**

Applications for MA

QRD

**Assessment
Reports**

**DCP
(AR/Comments)**

MRP

Renewals

Variations

Art 61.3 Procedure

Public AR

Paediatric Data

TEMPLATES - DCP (AR/COMMENTS)

In order to view some of the documents on this website you need **Acrobat Reader**
(click here to download)

Non Clinical / Clinical AR for Generics - MRP & DCP (December 2017)

D70 Preliminary AR

D70 Overview AR Template (empty) (May 2022)

Overview AR Template (including instructions) (May 2022)

Quality (January 2017)

Non-clinical (October 2016)

Clinical (January 2017)

D100 CMS Comments (November 2018)

D105 clock stop (March 2012)

Applicant's response template (February 2022)

D120 Draft AR

Non-clinical (October 2016)

Clinical (October 2016)

D120/D180 Quality AR (December 2018)

D145 CMS comments (December 2018)

D205 CMS Comments (December 2018)

RMS Assessment Report on Similarity (July 2020)

End of procedure(January 2022)

Assessment Report

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

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

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

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

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

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

Base legale

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

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

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

- Art. 8.3: Dossier completo (full)
- Art. 10.1: Generic application (abridged)
- Art. 10.3: Hybrid application (abridged)

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

Base legale

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

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

Base legale

Articolo 10 (1) "Generics"

Ai fini del presente articolo si intende per:

a) *medicinale di riferimento*: un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell'articolo 8;

b) *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.

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

Dossier a supporto dell'AIC










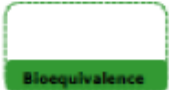
Articolo 10(1) - Generic



- 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

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

DL 219 del 24 aprile 2006

Art. 10

«Data Protection» e «Marketing protection»

1. In deroga all'articolo 8, comma 3, lettera l), e fatta salva la disciplina della 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 autorizzato o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea.**
2. Un medicinale generico autorizzato ai sensi del presente articolo non può essere immesso in commercio, finché non **sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.** Un chiaro riferimento a tale divieto è contenuto nel provvedimento di AIC.

Estensione ed effetti dell'autorizzazione

DL 219 del 24 aprile 2006

Art. 6 comma 2

«Global Marketing Authorization»

Quando per un medicinale è stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; **le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.**



l'inizio del periodo di data protection (8 anni) e di marketing protection (10 anni) decorre dalla data della prima autorizzazione.

Il periodo di dieci anni è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'AIC ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

Linee Guida

- •Guideline On The Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev1/Corr**) 1 August 2010
- •Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev 1) 1 June 2015
- •Guideline on bioanalytical method validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2**) 1 February 2012
- •Concept paper on the development of product specific guidance on demonstration of bioequivalence (EMA/CHMP/423137/2013) September 2013

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers>

Linee Guida

- Q&A: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (EMA/618604/2008 Rev. 13) November 2015



Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers [← Share](#)

Table of contents

- 1. Pharmacokinetics
- 2. Drug interactions
- 3. Bioequivalence (general)
- 4. Product-specific bioequivalence
- 5. Bioequivalence in special populations
- 6. Biowaivers
- 7. Biosimilars
- 8. Modified release products

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 (azione locale, sovra-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.

In any event Article 10(3) should not be used as a legal basis for applications for products for which it is possible to demonstrate bioequivalence through bioavailability studies but the applicant failed to submit results of such studies demonstrating bioequivalence.

Application Form

Modulo 1.2



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND FOOD SAFETY DIRECTORATE-GENERAL

Health systems, medical products and innovation

eAF Version Number: 123.1.4

NOTICE TO APPLICANTS

Medicinal Products for Human Use

VOLUME 2B

Module 1.2: Administrative information
Application form

February 2018

1.4 APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC²

*Note: Section to be completed for any application, including applications referred to in section 1.3
For further details, refer to Notice of Applicants, Volume 2A, Chapter 1
information on active substance status (new/known) should be provided in section 2.1.2*

- 1.4.1 Article 8(3) application, (i.e dossier with administrative, quality, pre-clinical and clinical data*)
- 1.4.2 Article 10(1) generic application
- 1.4.3 Article 10(3) hybrid application

■ Difference(s) compared to this reference medicinal product:

- changes in the active substance(s)
- change in therapeutic indications
- change in pharmaceutical form
- change in strength(quantitative change to the active substance(s))
- change in route of administration
- bioequivalence cannot be demonstrated through bioavailability studies

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.

Validità AIC Art.30 DLgs 219/2006

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

4. Procedura Nazionale e Determinazione di AIC

PROCEDURA NAZIONALE

RICHIESTA DI AIC

Protocollo e caricamento
informatico
Check amministrativo

Istruttoria Ufficio

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

Valutazione Segretariato AAM

Parere Commissione
Tecnico-Scientifica (CTS)

Lettera di richiesta documentazione
integrativa/informazioni

Lettera di comunicazione day zero e
codice pratica al richiedente

Rigetto della domanda (anche per
mancata integrazione documentazione)

Interlocutoria tra ufficio e richiedente

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

Parere non favorevole: Diniego

Valutazione di eventuali controdeduzioni

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

Il codice comunitario (art.77 c4 Dlgs 219/2006) introduce l'obbligo di condurre dei test di leggibilità e stabilisce che "il foglio illustrativo deve riflettere il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti al fine di assicurare che esso sia leggibile, chiaro e di facile impiego".

Per questo dovrà essere testato sia nel suo aspetto grafico (il layout e la reperibilità delle informazioni nel testo) sia nel contenuto e nel linguaggio utilizzato direttamente dai consumatori/pazienti nella verifica della leggibilità.

- ✓ Il test per singola persona non dovrebbe durare più 45 minuti
- ✓ Non dovrebbe metterci più di 2 minuti per trovare la risposta
- ✓ Un risultato soddisfacente è quando il 90% degli intervistati sono in grado di trovare ed il 90 % di capire le informazioni richieste.
- ✓ Messaggi chiave per un uso sicuro
- ✓ Il tempo concesso ai partecipanti per leggere il foglio illustrativo prima del colloquio non dovrebbe essere più di 15 minuti.
- ✓ Due turni da 10 partecipanti ciascuno (età, sesso, istruzione, occupazione)
- ✓ È possibile presentare un *bridging report (parent PL vs daughter PL)*

LA DETERMINAZIONE DI AIC

Art.1

(descrizione del medicinale e attribuzione N.AIC)

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

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

Confezione: "4 mg compresse masticabili" 28 compresse

AIC n° 045342019

Forma Farmaceutica: Compresa masticabile

Validità Prodotto Integro: 2 anni dalla data di fabbricazione

Produttore del principio attivo: NOME e INDIRIZZO

Produttore del prodotto finito:

- a) NOME e INDIRIZZO (rilascio lotti);
- c) NOME e INDIRIZZO (applicazione bollino ottico).

continua

LA DETERMINAZIONE DI AIC

.... segue

Composizione: Una compressa masticabile contiene:

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

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

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

Indicazioni Terapeutiche:

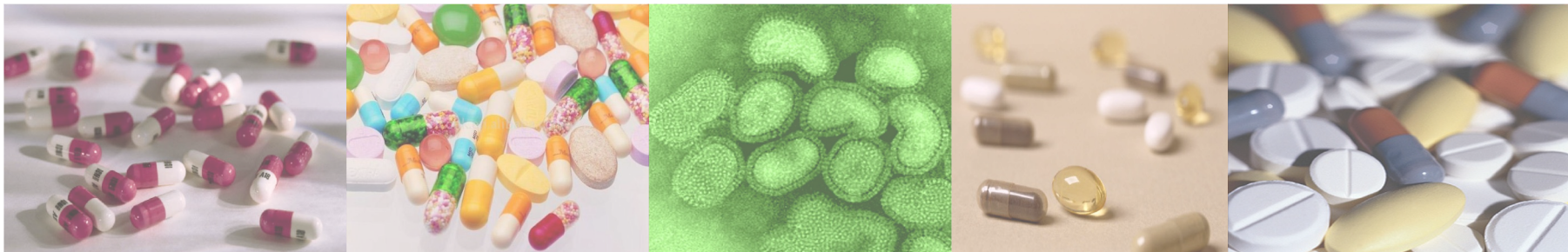
continua

LA DETERMINAZIONE DI AIC

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

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

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



Grazie per l'attenzione

Domande?



Contatti

a.logreco@aifa.gov.it

Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Agenzia Italiana del Farmaco

Via del Tritone, 181 - 00187 Roma

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