

Determina AIFA n. DG/1496/2016 relativa  
all'applicazione degli articoli 23 e 24 del Regolamento  
1234/2008/CE: stato dell'arte

Dr.ssa Laura Braghioli  
Coordinatore Variazioni e Rinnovi  
Ufficio Procedure Post-autorizzative  
Area Autorizzazioni Medicinali  
Agenzia Italiana del Farmaco



Simposio AFI  
Rimini, 7-8-9 giugno 2017



# 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

\* **Laura Braghiroli**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.



# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 7 dicembre 2016

Applicazione degli articoli 23 e 24 del regolamento (CE) n. 1234/2008. (Determina n. DG/1496/2016). (16A08702)

(GU n.295 del 19-12-2016)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante la «Riforma dell'organizzazione del Governo, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della



# Determina n. DG/1496/2016



# Determina n. DG/1496/2016

- Permette l'attuazione delle variazioni nei tempi previsti dall'art.24 del Regolamento 1234/2008/CE e s.m.i.
- Applicabile alle procedure MR/DC (RMS e CMS)

# Determina n. DG/1496/2016





Cittadino



Operatore



Azienda



Area stampa

[Home](#)

#### Attività

- > [Registrazione](#)
- > [Sicurezza](#)
- > [Farmaci falsificati, illegali e rubati](#)
- > [Ispezioni](#)
- > [Negoziazione e rimborsabilità](#)
- > [Consumi e spesa farmaceutica](#)
- > [Informazione indipendente](#)
- > [Sperimentazione e ricerca](#)
- > [Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio](#)
- > [Rapporti Internazionali](#)
- > [Affari amministrativi](#)
- > [Qualità delle procedure e Controllo di gestione](#)
- > [Amministrazione Trasparente](#)

Questa notizia è disponibile anche in ...

[Attualità area Azienda](#)  
[Ambiti di attività - Registrazione](#)  
[Tutte le attualità](#)

## Modalità operative per l'attuazione delle variazioni di Mutuo Riconoscimento/Decentrata (29/12/2016)



*Avviso alle Aziende Farmaceutiche*

29/12/2016

Si porta all'attenzione di tutte le Aziende Titolari di AIC che, per l'attuazione delle domande di variazioni di Mutuo Riconoscimento/Decentrata approvate a livello europeo a partire dalla data di pubblicazione del presente Comunicato, potranno essere applicate le disposizioni di cui alla Determinazione del Direttore Generale dell'AIFA del 07 dicembre 2016 (DG/1496/2016) "Determinazione relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento 1234/2008/CE e s.m.", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 295 del 19/12/2016.

Il Titolare che voglia procedere all'attuazione della variazione nei tempi previsti dall'art.24 del Regolamento 1234/2008/CE e s.m.i. è tenuto a seguire le indicazioni riportate nella nota esplicativa ed ad inviare la comunicazione ad AIFA come previsto dagli allegati al presente Comunicato.

*In allegato:*

- *Nota esplicativa della Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008*
- *Determinazione n° 1496/2016 del 7 dicembre 2016*
- *Schema di applicazione del Regolamento (CE) n. 1234/2008*
- *FORMAT - comunicazione ditta*

# Avviso alle Aziende Farmaceutiche

29/12/2016

Il Titolare che voglia procedere all'attuazione della variazione nei tempi previsti dall'art.24 del Regolamento 1234/2008/CE e s.m.i. è tenuto a seguire le indicazioni riportate nella nota esplicativa ed ad inviare la comunicazione ad AIFA come previsto dagli allegati al presente Comunicato.

*In allegato:*

- [Nota esplicativa della Determinazione del Direttore Generale del 7 dicembre 2016, DG/1496/2016, relativa all'applicazione degli artt. 23 e 24 del Regolamento \(CE\) n. 1234/2008](#)
- [Determinazione n° 1496/2016 del 7 dicembre 2016](#)
- [Schema di applicazione del Regolamento \(CE\) n. 1234/2008](#)
- [FORMAT - comunicazione ditta](#)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



# art. 23 del Regolamento (CE) n. 1234/2008

*Modifiche alla decisione relativa al rilascio  
dell'autorizzazione all'immissione in commercio*

- prevede che, dopo aver ricevuto l'approvazione dell'RMS, lo Stato Membro interessato, fermo restando che la procedura di variazione sia valida dal punto di vista amministrativo nello stesso e che non sia in corso un'eventuale procedura di arbitrato, modifica la decisione di rilascio dell'AIC con le seguenti tempistiche:
- variazioni maggiori tipo II: 2 mesi dopo l'approvazione dell'RMS;
- negli altri casi: entro 6 mesi dall'approvazione dell'RMS.



# VARIAZIONI **CON** MODIFICA ALLA DECISIONE DI AIC

*si intendono tutte quelle modifiche che impattano sulle informazioni incluse nella determina di AIC:*

- denominazione medicinale;
- titolare AIC;
- sostanza attiva;
- codice ATC;
- dosaggio e forma farmaceutica;
- stampati;
- siti produttivi;
- composizione qualitativa in eccipienti;
- nuove confezioni;
- periodo di validità.



# VARIAZIONI **SENZA** MODIFICA ALLA DECISIONE DI AIC

*si intendono  
tutte le altre modifiche che  
non impattano sulle informazioni incluse  
nella determina di AIC.*



# art. 24 del Regolamento (CE) n. 1234/2008

## *Attuazione delle variazioni*

- prevede che, ricevuta l'approvazione dell'RMS, le variazioni possono essere attuate dal titolare AIC con le seguenti tempistiche, fermo restando che la procedura di variazione sia valida dal punto di vista amministrativo nello Stato Membro Interessato e che non sia in corso un'eventuale procedura di arbitrato:
- variazioni minori di tipo IB: subito dopo l'approvazione dell'RMS;
- variazioni maggiori (tipo II, WS): 30 giorni dopo l'approvazione dell'RMS.



# Determina n. DG/1496/2016

## Art. 1

Per le variazioni di **tipo II** e relativi grouping e worksharing che **comportano modifiche alla decisione** relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio

## Art. 2

Per le variazioni di **tipo II** e relativi grouping e worksharing che **non comportano modifiche alla decisione** relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio



# Determina n. DG/1496/2016

## Art. 3

Per le variazioni **tipo I** e relativi grouping che **comportano modifiche alla decisione** relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, **non rientranti** nell'ambito di applicazione della **determina AIFA del 25 agosto 2011**

## Art. 4

Per le variazioni di **tipo I** e relativi grouping che **comportano modifiche alla decisione** relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio **rientranti** nell'ambito di applicazione della **determina AIFA del 25 agosto 2011**

## Art. 5

Per le variazioni di **tipo I** e relativi grouping che **non comportano modifiche alla decisione** relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio **rientranti** nell'ambito di applicazione della **determina AIFA del 25 agosto 2011**





# Schema di applicazione "ART.24"

## VARIAZIONI TIPO II MR/DC

Procedura **applicabile esclusivamente** a  
variazioni valide dal punto di vista amministrativo/regolatorio

**CON** MODIFICA DECISIONE AIC  
Art.1

Comunicazione del titolare dell'AIC (entro 30 giorni dall'approval RMS) con info su variazione e data di attuazione della variazione

Provvedimento AIFA (entro 2 mesi) e pubblicazione in GU

**SENZA** MODIFICA DECISIONE AIC  
Art.2

Comunicazione del titolare dell'AIC (entro 30 giorni dall'approval RMS) con info su variazione e data di attuazione della variazione

Nessun provvedimento AIFA né pubblicazione GU  
(automatismo attuazione/chiusura pratica)



# Schema di applicazione "ART.24"

VARIAZIONI TIPO I MR/DC  
Procedura **applicabile esclusivamente** a  
variazioni valide dal punto di vista amministrativo/regolatorio

**CON** MODIFICA DECISIONE AIC

NON Rientranti nell'S/A  
Art.3

Rientranti nell'S/A  
Art.4

Comunicazione del titolare dell'AIC (entro 30 giorni dall'approval RMS) con info su variazione (modifica AIC) e data di attuazione della variazione.

Provvedimento AIFA e pubblicazione in GU da ditta (entro 6 mesi)

Pubblicazione in GU da ditta/chiusura pratica (nessun provvedimento AIFA)



# Schema di applicazione "ART.24"

VARIAZIONI TIPO I MR/DC

Procedura **applicabile esclusivamente** a  
variazioni valide dal punto di vista amministrativo/regolatorio

SENZA MODIFICA DECISIONE AIC

Rientranti nell'S/A  
Art.5

Comunicazione del titolare dell'AIC (entro 30 giorni dall'approval RMS) con info su variazione (senza modifica AIC) e data di attuazione della variazione.

Nessun provvedimento AIFA e nessuna pubblicazione GU da ditta (automatismo attuazione/chiusura pratica)



# Nota esplicativa

## Determinazione DG/1496/2016

Sono escluse dal campo di applicazione della determina:

1. variazioni per le quali è previsto l'iter negoziale afferente al settore HTA;
2. variazioni di cui all'art.1, comma 2 della Determina n.371 del 14 Aprile 2014 "Criteri per l'applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento scorte dei medicinali", ovvero nei casi in cui è prevista la consegna da parte del farmacista agli utenti del foglio illustrativo aggiornato.



# Nota esplicativa

## Determinazione DG/1496/2016

VARIAZIONI **CON** MODIFICA ALLA DECISIONE AIC

Qualora il Titolare intenda attuare la variazione nei tempi previsti dal Regolamento "art.24" , ricevuta l'approvazione dell'RMS, dovrà inviare ad AIFA una comunicazione, come da format allegato al comunicato AIFA, utilizzando l'apposita casella di posta elettronica

[art24\\_var\\_con\\_modifica\\_aic@aifa.gov.it](mailto:art24_var_con_modifica_aic@aifa.gov.it)

e inserendola contestualmente nel sistema Front-end, entro 30 giorni dalla conclusione della procedura europea.

# Nota esplicativa

## Determinazione DG/1496/2016

VARIAZIONI **SENZA** MODIFICA ALLA DECISIONE AIC

Qualora il Titolare intenda attuare la variazione nei tempi previsti dal Regolamento "art,24" , ricevuta l'approvazione dell'RMS, dovrà inviare ad AIFA una comunicazione, come da format allegato al comunicato AIFA, utilizzando l'apposita casella di posta elettronica

[art24\\_var\\_senza\\_impatto\\_aic@aifa.gov.it](mailto:art24_var_senza_impatto_aic@aifa.gov.it)

e inserendola contestualmente nel sistema Front-end, entro 30 giorni dalla conclusione della procedura europea.



# Determina n. DG/1496/2016

## FORMAT COMUNICAZIONE

TITOLARE, MEDICINALE, CODICE PRATICA, PROCEDURA EUROPEA;

- [ X ] tipologia di variazione;
- [ X ] natura della variazione approvata come da *final approval dell'RMS rilasciato in data XX/XX/XXXX*;
- [ X ] se la variazione comporti o non comporti effettivamente la modifica della Determina di AIC, indicando anche il relativo articolo della Determina AIFA;
- [ X ] la data di attuazione della modifica approvata;
- [ X ] allegare stampati attuati, se modificati, (in versione tracked).



# Nota esplicativa

## Determinazione DG/1496/2016

### ALLEGATO 1

- L'allegato riporta le varie tipologie di variazione secondo la *classification guideline* della Commissione Europea con possibile impatto sulla Determina di AIC;
- per le variazioni presentate come “unforeseen” (le “z”) il Titolare AIC dovrà effettuare la verifica del possibile impatto sulla Determina di AIC indipendentemente dalla tipologia di variazione e dichiararlo nella comunicazione che invierà ad AIFA.

# Determinazione DG/1496/2016

Qualche Dato...



# Determinazione DG/1496/2016

## Comunicazioni di «attuazione» ricevute variazioni MR/DC **con modifica** decisione AIC

Comunicazioni di “attuazione” ricevute (variazioni MR/DC con modifica AIC)	Tipo IA	Tipo IB	Tipo II
	483	267	92
	TOT. 842		

# Determinazione DG/1496/2016

## Comunicazioni di «attuazione» ricevute variazioni MR/DC **senza impatto** sulla decisione

Comunicazioni di "attuazione" ricevute (variazioni MR/DC senza impatto sulla decisione)	Tipo IA	Tipo IB	Tipo II
	395	273	82
	TOT. 750		

# Determinazione DG/1496/2016

Criticità...





# Determinazione DG/1496/2016

- ❖ Vengono inviate comunicazioni per variazioni IA la cui data di attuazione è già dichiarata in *Application Form* alla *submission* della variazione;
- ❖ Vengono inviate comunicazioni senza data di attuazione o con riferimento a G.U.;
- ❖ Vengono inviate comunicazioni su indirizzo e-mail non corretto;
- ❖ Vengono inviate comunicazioni non riportanti riferimento del codice pratica e/o del numero di procedura europeo;
- ❖ Vengono inviate comunicazioni per variazioni approvate prima del 29/12/2016;
- ❖ Vengono inviate comunicazioni via PEC.



# Determinazione DG/1496/2016



- Vengono inviate comunicazioni per variazioni “invalid”!
- Vengono inviate comunicazioni per variazioni “partially approved”!



# Determinazione DG/1496/2016

*Dubbi e chiarimenti...*



# Determinazione DG/1496/2016

## Chiarimenti AIFA

- Posso attuare una variazione di un prodotto nazionale se incluso in un WS?
  - ✓ Sì, sia per WS misti che per WS nazionali
- Posso attuare una variazione “approved” prima del 29/12/2016?
  - ✓ No, ai sensi della Determina AIFA non è possibile attuare tali casistiche di variazioni. Al momento qualora l'azienda abbia necessità per motivi aziendali di dover attuare la variazione, può inviare una richiesta motivata ad AIFA, in cartaceo e in front-end, con allegata la proposta di comunicazione di attuazione in modo da permettere ad AIFA di verificarne la fattibilità.



# Determinazione DG/1496/2016

## Chiarimenti AIFA

- Data di attuazione e data di efficacia per una variazione MR/DC:
  - ✓ La data di attuazione della modifica è relativa all'implementazione della modifica da parte dell'azienda. La data di efficacia è relativa all'atto emesso da AIFA.
- 30 giorni è la tempistica di attuazione delle variazioni tipo II rientranti nell'art.2 . La stessa tempistica vale anche per quelle dell'art. 1 (omessa nella nota esplicativa)?
  - ✓ Sì, la tempistica di attuazione per le tipo II a cui si riferisce la Determina AIFA è quella dell'art.24 del Regolamento 1234/2008/CE



# Determinazione DG/1496/2016

## Chiarimenti AIFA

- Tipologie di variazioni con possibile impatto sulla decisione AIC (allegato 1): come verificarne l'impatto?
  - ✓ L'impatto sulla decisione di AIC va verificato per tutte le informazioni descritte nella nota esplicativa, indipendentemente se presenti o meno nella singola Determina/Decreto di AIC (atti di AIC datati potrebbero non riportare informazioni oggi riportate nell'atto autorizzativo).
- Variazioni tipo I MR/DC che non comportano modifiche alla decisione AIC (art.5) ma che non rientrano in S/A: come attuarle?
  - ✓ Casistica non presente per MR/DC. E' possibile attuarle ai sensi dell'art.5 della Determina AIFA se non comportano modifiche alla decisione AIC.





# Determinazione DG/1496/2016

*WORK IN PROGRESS....*





*Grazie per  
l'attenzione!*



Laura Braghioli  
[l.braghioli@aifa.gov.it](mailto:l.braghioli@aifa.gov.it)  
[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)