

VARIAZIONI DI TIPO I

NOTA ESPLICATIVA PER L'APPLICAZIONE DELLA PROCEDURA DEL "SILENZIO/ASSENSO", IN LINEA CON LE DISPOSIZIONI ADOTTATE NELLA DETERMINAZIONE AIFA DG/880/2021 del 19.07.2021

La presente nota esplicativa si riferisce all'applicazione della procedura del "silenzio/assenso" alle **variazioni di tipo I** per i medicinali autorizzati con procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrata, in linea con le disposizioni adottate da AIFA nella determinazione DG/880/2021 del 19.07.2021 avente ad oggetto la "Modifica della determinazione del 25 agosto 2011, recante "Attuazione del comma 1-*bis* dell'articolo 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci", così come integrata dalla determinazione del 12 marzo 2019 n. DG/512/2019."

In particolare, la presente nota esplicativa integra e sostituisce le note esplicative relative alle precedenti determinazioni e pertanto riassume in un unico documento le tipologie di variazioni alle quali è applicabile la procedura di silenzio/assenso. Inoltre, tiene conto dei comunicati e delle FAQ pubblicati, relativi alle procedure di variazioni di Tipo I, ivi incluso il comunicato AIFA "Richiesta di eliminazione delle parti coperte da brevetto dai testi degli stampati – Modalità operative".

La sopra citata procedura di silenzio/assenso **SI APPLICA** a tutti i medicinali autorizzati con procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrata, ad eccezione dei medicinali omeopatici, nei seguenti casi:

Medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento /decentrata dove l'Italia svolge il ruolo di Stato Membro coinvolto (IT – CMS) o di Stato Membro di riferimento (IT-RMS)

- tutte le tipologie di variazioni classificate nel gruppo A (*modifiche amministrative*);
- tutte le tipologie di variazioni classificate nel gruppo B (*modifiche di qualità*) ad eccezione di quelle nelle quali si configuri un'aggiunta di confezione (per il dettaglio delle tipologie coinvolte vedere di seguito al paragrafo "Non si applica");
- tipologie di variazioni classificate nel gruppo C (*modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza*) quali:
 - o tutte le variazioni che comportano la modifica del testo degli stampati, concernenti la sicurezza e l'efficacia anche sotto forma di raggruppamento di variazioni (grouping) o di procedura di condivisione del lavoro (worksharing), già concluse positivamente a livello europeo, ove pertanto lo Stato membro di riferimento (RMS) abbia approvato i testi "common". Si applica anche ai worksharing misti o che includono medicinali autorizzati esclusivamente con procedura nazionale;
 - o le variazioni per la modifica del regime di fornitura (C.I.5.z) nei casi in cui la modifica sia su richiesta di AIFA e nella richiesta stessa sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e non sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
 - o le variazioni C.I.z relative a medicinali generici/ibridi/biosimilari, per l'eliminazione delle informazioni coperte da brevetto o per la loro reintroduzione a seguito di

- scadenza brevettuale laddove la fase di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo risulti precedentemente effettuata;
- variazioni nelle quali si configuri un'estensione delle indicazioni terapeutiche o un ampliamento della popolazione d'uso, relative a medicinali le cui indicazioni terapeutiche già autorizzate non siano rimborsate dal SSN;
 - le variazioni C.I.7 per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio;
 - le variazioni C.I.6.b per l'eliminazione di una indicazione terapeutica;
 - le variazioni C.I.8.a per inserire/modificare la sintesi del sistema di farmacovigilanza;
 - le variazioni C.I.9 per modificare il sistema di Farmacovigilanza esistente;
 - le variazioni C.I.10 per modificare la frequenza e/o la data di presentazione degli PSUR;
 - le variazioni C.I.11.a per l'attuazione delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente;
 - le variazioni C.I.11.z per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio qualora le modifiche al piano di gestione del rischio non abbiano un impatto significativo sulla sicurezza tale da configurarsi come variazione di Tipo II;
 - le variazioni C.I.12 per inserimento o eliminazione del simbolo nero e delle note esplicative previsto per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale;

Medicinali autorizzati con procedura nazionale

- tutte le tipologie di variazioni classificate nel gruppo A (*modifiche amministrative*);
- tutte le tipologie di variazioni classificate nel gruppo B (*modifiche di qualità*) ad eccezione di quelle nelle quali si configuri un'aggiunta di confezione (per il dettaglio delle tipologie coinvolte vedere di seguito al paragrafo "Non si applica");
- tipologie di variazioni classificate nel gruppo C (*modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza*) quali:
 - le variazioni C.I.1.a e C.I.1.b per l'implementazione di un referral, laddove sia presente un testo in lingua italiana allegato alla decisione del referral e l'inserimento delle informazioni richieste dal referral non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA e, nel caso sia contemplata una estensione di indicazione terapeutica o un ampliamento della popolazione d'uso, il medicinale non sia rimborsato in SSN;
 - le variazioni C.I.3.a per l'implementazione di una raccomandazione a seguito della conclusione di uno PSUSA, di uno studio PASS o della valutazione effettuata dall'autorità competente a norma degli articoli 45 e 46 del Regolamento (CE) n°1901/2006, laddove sia presente un testo in lingua italiana pubblicato e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA e, nel caso sia contemplata una estensione di indicazione terapeutica o un ampliamento della popolazione d'uso, il medicinale non sia rimborsato in SSN;
 - le variazioni C.I.z:
 - per l'implementazione di una raccomandazione del PRAC, laddove sia presente un testo in lingua italiana pubblicato e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA;

- richiesta da AIFA, ove sia indicato il testo in lingua italiana da includere nell'RCP, FI e/o etichette e l'inserimento delle informazioni relative alla raccomandazione non comporti modifiche al testo già autorizzato che necessitino di una ulteriore valutazione da parte di AIFA;
 - per adeguamento all'ultima versione del QRD template qualora il testo sia stato già autorizzato nel formato QRD e non sia un primo adeguamento con introduzione del test di leggibilità;
 - per modifiche dei testi in accordo alla linea guida sugli eccipienti nei casi in cui l'avvertenza da inserire sia univoca e non sia necessaria una ulteriore valutazione per stabilire, in base ai valori soglia, l'avvertenza più appropriata da introdurre negli stampati;
- le variazioni per la modifica del regime di fornitura (C.I.5.z) nei casi in cui la modifica sia su richiesta di AIFA e nella richiesta stessa sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e non sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
 - le variazioni C.I.z relative a medicinali generici, /ibridi /biosimilari per l'eliminazione delle informazioni coperte da brevetto o per la loro reintroduzione a seguito di scadenza brevettuale laddove la fase di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo risulti precedentemente effettuata;
 - le variazioni C.I.7 per l'eliminazione di una forma farmaceutica e/o un dosaggio;
 - le variazioni C.I.6.b per l'eliminazione di una indicazione terapeutica;
 - le variazioni C.I.8.a per inserire/modificare la sintesi del sistema di farmacovigilanza;
 - le variazioni C.I.9 per modificare il sistema di Farmacovigilanza esistente;
 - le variazioni C.I.10 per modificare la frequenza e/o la data di presentazione degli PSUR;
 - le variazioni C.I.11.a per l'attuazione delle modifiche di testo approvate dall'autorità competente;
 - le variazioni C.I.11.z per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio qualora le modifiche al piano di gestione del rischio non abbiano un impatto significativo sulla sicurezza tale da configurarsi come variazione di Tipo II;
 - le variazioni C.I.12 per inserimento o eliminazione del simbolo nero e delle note esplicative previsto per i medicinali soggetti a monitoraggio addizionale;

La sopra citata procedura di silenzio assenso **NON SI APPLICA** ai medicinali omeopatici e a tutti i medicinali autorizzati con procedura nazionale e mutuo riconoscimento/decentrata, nei seguenti casi:

Medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento /decentrata dove l'Italia svolge il ruolo di Stato Membro coinvolto (IT – CMS) o di Stato Membro di riferimento (IT-RMS)

- alle tipologie di variazioni classificate nel gruppo B (*modifiche di qualità*) solamente nel caso in cui si configuri un'aggiunta di confezione (anche all'interno di un grouping) come ad esempio, nelle seguenti tipologie:
 - B.II.a.3
 - B.II.a.6
 - B.II.e. 1
 - B.II.e. 4

B.II.e.5. a e B.II.e. 5. d
B.II.e. 6
B.IV.1
B.V.b.1.a

- tipologie di variazioni classificate nel gruppo C (*modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza*) quali:
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura (C.I.5.z) su richiesta di AIFA qualora nella richiesta stessa non sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
 - variazioni di medicinali rimborsati dal SSN nelle quali si configuri una estensione delle indicazioni terapeutiche o un ampliamento della popolazione d'uso, che comporta la necessità di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo;
 - le variazioni C.I.11.z ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.11.z per l'aggiornamento del piano di gestione del rischio dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica")

Medicinali autorizzati con procedura nazionale

- alle tipologie di variazioni classificate nel gruppo B (*modifiche di qualità*) solamente nel caso in cui si configuri un'aggiunta di confezione (anche all'interno di un grouping), come ad esempio nel caso delle seguenti tipologie:

B.II.a.3
B.II.a.6
B.II.e. 1
B.II.e. 4
B.II.e. 5. a e B.II.e. 5. d
B.II.e. 6
B.IV.1
B.V.b.1.a
- tipologie di variazioni classificate nel gruppo C (*modifiche concernenti la sicurezza, l'efficacia e la farmacovigilanza*) quali:
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura (C.I.5.z) su richiesta dell'Azienda;
 - le variazioni per la modifica del regime di fornitura (C.I.5.z) su richiesta di AIFA qualora nella richiesta stessa non sia espressamente indicata l'applicabilità del silenzio/assenso e sia necessario stabilire un termine per lo smaltimento delle scorte;
 - le variazioni di medicinali rimborsati dal SSN nelle quali si configuri un'estensione delle indicazioni terapeutiche o un ampliamento della popolazione d'uso, che comporta la necessità di negoziazione per la rimborsabilità e il prezzo;
 - le variazioni C.I.1, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.1 dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo "si applica");
 - le variazioni C.I.2.a per adeguamento al medicinale di riferimento;

- le variazioni C.I.3.a, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.3.a dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo “si applica”);
- le variazioni C.I.3.z;
- le variazioni C.I.z, ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.z dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo “si applica”);
- le variazioni C.I.11.z ad esclusione delle casistiche della tipologia C.I.11.z per l’aggiornamento del piano di gestione del rischio dove la procedura del silenzio/assenso è applicabile (vedere sopra al paragrafo “si applica”)

La Determina **NON SI APPLICA** in ogni caso:

- ai medicinali omeopatici;
- alle variazioni di tipo II, sia se presentate come variazioni singole che all’interno di un “grouping” o in un “worksharing” ;
- alle variazioni di tipo I inserite in un “grouping” o in un “worksharing” qualora la variazione di livello più alto sia una tipo II;

Pubblicazione in Gazzetta Ufficiale ed adempimenti successivi.

I titolari AIC dovranno pubblicare le variazioni di tipo I rientranti nell’ambito di applicazione della procedura di “silenzio assenso” di cui alla presente Nota esplicativa, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, parte seconda, entro 45 giorni dalla data di scadenza dei termini previsti dal Regolamento (CE) n. 1234/2008 e s.m.i. A tal fine dovranno essere utilizzati, in applicazione delle disposizioni della determinazione AIFA 24 maggio 2018, n. 821, i modelli allegati al Comunicato “*Aggiornamento modelli delle variazioni tipo I rientranti nell’applicazione della Determina Aifa 25/08/2011* (Comunicato AIFA –Area Registrazione, del 05/07/2018).

- Il file pdf della pubblicazione in GU e gli stampati (RCP, FI, e/o Etichette) modificati dovranno essere inviati ad AIFA, Ufficio Procedure Post Autorizzative, entro 30 giorni dalla data di pubblicazione della variazione nella Gazzetta Ufficiale, mediante caricamento sul Portale Variazioni. Gli stampati dovranno essere presentati nella loro versione testuale, senza necessità dell’atwork, in formato “word” con le modifiche apportate al testo autorizzato in “tracked”, come integrazione della variazione.

Sono escluse dall’obbligo di pubblicazione nella GU le variazioni rientranti nell’applicazione dell’art. 5 della Determina DG/1496/2016, ovvero le variazioni di tipo I MR/DC senza impatto sull’AIC e rientranti nell’applicazione della procedura del silenzio/assenso (vedi anche Comunicato AIFA “Aggiornamento nota esplicativa della Determinazione DG/1496/2016).

ULTERIORI CHIARIMENTI

Retroattività della determinazione DG/880/2021 del 19.07.2021 avente ad oggetto “Modifica della determinazione del 25 agosto 2011, recante “Attuazione del comma 1-bis dell’articolo 35 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in materia di commercializzazione dei farmaci”, così come integrata dalla determinazione del 12 marzo 2019 n. DG/512/2019.”

A partire dalla data di efficacia della determinazione DG/880/2021 del 19.07.2021, saranno assoggettabili alla procedura del silenzio/assenso tutte le domande di variazioni le cui tipologie rientrano nelle nuove casistiche indicate dalla sopra citata Determina, anche se presentate ad AIFA prima della suddetta data, purché siano scaduti i termini previsti dal Regolamento 1234/2008/CE e s.m.i.