

# CHIARIMENTI SULLA PRESENTAZIONE DI VARIAZIONI ALL'AIC AI SENSI DEL REGOLAMENTO (CE) N° 1234/2008 COME MODIFICATO DAL REGOLAMENTO (EC) N. 712/2012

## 1. IMPLEMENTAZIONE DEL REGOLAMENTO VARIAZIONI AI MEDICINALI 'MERAMENTE NAZIONALI'

Tra le novità più significative introdotte dal Regolamento (CE) n° 712/2012 è da evidenziare la possibilità di includere i medicinali nazionali autorizzati in più Stati membri nelle procedure di worksharing e la possibilità, qualora l'Autorità Competente lo consenta, di presentare, un grouping di una o più variazioni di tipo II e/o IB su più medicinali autorizzati con procedura nazionale, ferma restando la possibilità di presentare un grouping su più medicinali di una o più variazioni di tipo IA come già previsto dal Regolamento (CE) n° 1234/2008.

### **Worksharing (WS) – Procedura di condivisione del lavoro:**

dall'entrata in vigore del Regolamento (CE) n° 712/2012, ai sensi dell'art 20, è possibile la presentazione secondo la procedura di condivisione del lavoro (WS) di una o più variazioni apportate a più medicinali autorizzati con procedura centralizzata e /o mutuo riconoscimento/decentrata (MR/DC) e nazionale oppure a più medicinali autorizzati con procedura MR/DC e nazionale [WS misti], oppure a medicinali meramente nazionali autorizzati in più di uno Stato Membro nei casi in cui nella procedura siano coinvolti più Stati Membri [WS nazionali]. I medicinali inseriti nel WS devono appartenere allo stesso titolare di AIC nell'accezione indicata nella Commission Communication (98/C 229/03).

### **Grouping (G) di variazioni su più medicinali nazionali:**

per i medicinali autorizzati con procedura meramente nazionale, è possibile la presentazione sotto forma di grouping (G) di una o più variazioni non solo di tipo IA ma anche di tipo IB e/o tipo II apportate a più medicinali aventi lo stesso titolare di AIC nell'accezione di cui alla Commission Communication (98/C 229/03) (art. 13 quinquies del Reg. (CE) n° 712/2012). Resta fermo che il grouping di variazioni è consentito soltanto a condizione che le variazioni in questione rientrino in uno dei casi di cui all'allegato III del Regolamento. Ovviamente, a tal fine, è utile tener conto di quanto precisato più in dettaglio nel documento del CMDh "Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products" ([http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h/\\_procedural\\_guidance/Variations/CMDh\\_173\\_2010\\_Rev10\\_2013\\_07\\_clean.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/_procedural_guidance/Variations/CMDh_173_2010_Rev10_2013_07_clean.pdf)).

## **2. CHIARIMENTI RIGUARDANTI LA "CLASSIFICATION GUIDELINE" DELLA COMMISSIONE EUROPEA DATATA 16/05/2013**

Tenuto conto delle decisioni adottate a livello europeo in seno al CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human) e alla luce dell'esperienza maturata si forniscono alcuni chiarimenti in merito a specifiche tipologie di variazione:

- **A7 → eliminazione di siti produttivi per la sostanza attiva, intermedi e prodotto finito:** l'eliminazione di più siti produttivi per una stessa AIC può essere presentata con un'unica variazione IA, fermo restando il rispetto delle condizioni richieste dalla tipologia A.7 (vedi anche *Q&A 3.2, CMDh/132/2009/Rev.27*).
- **B.II.d.1.c → aggiunta di un nuovo parametro di specifica per il controllo del prodotto finito:** qualora l'azienda intenda aggiungere un nuovo parametro di specifica per un'impurezza nel controllo del prodotto finito, la variazione è una tipo IB e non una IA in quanto non è rispettata la condizione 7, la quale è stata modificata escludendo tutte le impurezze e non solo quelle genotossiche.
- **C.I.1.a → modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di uno "Union referral":** la tipologia può essere presentata come tipo IA<sub>IN</sub> solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando il/i testi relativi al referral non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA (vedi anche *Q&A 3.20, CMDh/132/2009/Rev.27*). A tale tipologia è applicabile la determina del silenzio/assenso solo qualora il/i testo/i del referral sono tradotti in lingua italiana e non prevedono sezioni o paragrafi da completare a livello nazionale durante la fase di istruttoria della variazione (vedi anche nota esplicativa determina 25 agosto 2011).
- **C.I.3.a → modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di una procedura riguardante lo PSUR o il PASS o una procedura secondo l'articolo 45 e 46 del Regolamento 1901/2006:** la tipologia può essere presentata come tipo IA<sub>IN</sub> solo se la condizione 1 viene rispettata, ovvero solo quando il/i testi relativi all'Assessment/Outcome della procedura di cui alla domanda di variazione non richiedono ulteriore valutazione da parte di AIFA durante la fase di istruttoria della variazione. Riguardo all'aggiornamento stampati a seguito di PSUR worksharing, non essendo concordato a livello europeo il testo del Foglio illustrativo, le variazioni vanno presentate come IB, C.I.3.z (vedi anche *Q&A 3.3, CMDh/132/2009/Rev.27*).
- **C.I.7 → eliminazione di una forma farmaceutica o di un dosaggio:** per un prodotto MRP/DCP, qualora il medicinale abbia più di una forma farmaceutica/dosaggio presenti sotto una stessa MA (in Italia sotto una stessa AIC a 6 cifre), l'eliminazione della forma farmaceutica/dosaggio

va presentata come una tipo IB, C.I.7, esclusivamente negli Stati Membri interessati. E' responsabilità dell'Applicant individuare quali Stati necessitano di variazione per l'eliminazione della forma farmaceutica/dosaggio (vedi anche *Q&A 3.10, CMDh/132/2009/Rev.27*).

- **B.II.e.5.a) → Modifica nella dimensione della confezione del prodotto finito:** si precisa che la variazione è da considerarsi “entro i limiti di confezione al momento approvate”, quindi tipo IA<sub>IN</sub> (B.II.e.5.a).1), solo se la confezione richiesta si colloca all'interno di un range (ad esempio si chiede una confezione da 20 compresse e sono già autorizzate le confezioni da 10 e 30 compresse). Qualora invece la confezione approvata sia solo una, non esistendo un range, la variazione è da ritenersi “al di fuori dei limiti di confezione al momento approvate”, quindi tipo IB (B.II.e.5.a).2). A tal proposito si precisa altresì che il range da tenere in considerazione deve essere riferito al dosaggio/forma farmaceutica per il quale si sta chiedendo la confezione aggiuntiva.

### **3. ALTRI CHIARIMENTI**

**modifica all'RCP, FI e etichette per l'implementazione di una raccomandazione del PRAC:** tale modifica deve essere presentata come una tipo IB, C.I.z; deve essere invece presentata come una tipo II, C.I.z qualora sia necessario sottomettere nuovi dati (vedi anche *Q&A 3.19, CMDh/132/2009/Rev.27*).

- **Per i prodotti autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento o decentrata,** si precisa che, le variazioni devono essere presentate comunque anche in Italia, con corresponsione della tariffa dovuta, anche se la variazione non si applica all'Italia (ad esempio: modifica del nome del titolare in un altro Stato Membro).
- **Pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana delle tipo I rientranti nell'applicazione della Determina 25/08/2011 relativa al silenzio/assenso**  
Per variazione tipo I che non hanno impatto sugli stampati, le Aziende sono tenute a pubblicare nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana le seguenti informazioni: codice pratica (e numero di procedura europeo se trattasi di procedura di Mutuo Riconoscimento/Decentrata), il medicinale (denominazione, codice AIC, dosaggio e forma farmaceutica), le confezioni oggetto della modifica, il Titolare di AIC, la tipologia della variazione (codice e descrizione tipologia) e il dettaglio della modifica inserendo anche la frase “modifica apportata ai sensi del Regolamento (CE) n° 1234/2008 e s.m.” Deve inoltre essere riportata la seguente frase “I lotti già prodotti alla data della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta”  
Per le variazioni tipo I che hanno impatto sugli stampati le Aziende devono pubblicare nella Gazzetta Ufficiale utilizzando i template allegati al presente comunicato (vedi anche nota esplicativa determina 25 agosto 2011) :

“modello GUX art1.c.2” per le variazioni che riguardano almeno una delle tipologie di modifica riportate all’art.1 comma 2 della Determina AIFA n. 371 del 14/04/2014 concernente “Criteri per l’applicazione delle disposizioni relative allo smaltimento delle scorte dei medicinali”;

“modello GUXart.1c.5” per i casi di modifiche non contemplate all’art.1 comma 2 della stessa Determina n. 371 del 14/04/2014 (art.1 comma 5).

- **Portale CESP:** si precisa che la presentazione tramite il portale CESP per l’Italia è al momento ancora in fase di test, pertanto le domande di variazione devono sempre essere presentate tramite i canali ufficiali (Portale Variazioni e cartaceo).
  
- **Documenti CMDh:** si rammenta alle Aziende che per ulteriori informazioni circa applicazione del Regolamento europeo sulle variazioni e della pertinente Linea Guida è possibile far riferimento, anche per le procedure nazionali, a quanto pubblicato sul sito del CMD(h) e più specificatamente ai seguenti documenti:
  - *Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure*
  - *Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products*
  - *Q/A-list for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*
  - *Art.5 recommendations*