



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**LINEA GUIDA
PER LA PRESENTAZIONE DI RICHIESTE DI SCIENTIFIC ADVICE
ALL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

INTRODUZIONE

La presente linea guida si riferisce alle modalità di presentazione delle richieste di “Scientific Advice Nazionali (di seguito anche “SAN”) indirizzate all’AIFA. Lo SAN ha lo scopo di fornire supporto scientifico e metodologico ai soggetti che ne facciano richiesta per la definizione e lo sviluppo dei test e degli studi – compresa l’aderenza alle GMP – necessari a dimostrare la qualità, sicurezza ed efficacia dei prodotti medicinali, e a fornire consulenza in relazione alla congruità della documentazione prevista in relazione alla tipologia di procedura pianificata.

AMBITO DI APPLICAZIONE

La procedura di SAN si applica alle attività di valutazione relative a richieste di assistenza scientifica sia per future autorizzazioni all’immissione in commercio di nuovi farmaci sia per variazioni post-autorizzazione. Lo SAN può essere richiesto indipendentemente dalla procedura di autorizzazione che sarà adottata.

La procedura di SAN si applica anche alle attività di valutazione relative a progetti di nuovi impianti e/o reparti produttivi nonché alla richiesta di pareri scientifici per interpretazioni e/o applicazioni di norme e/o linee guida inerenti la produzione di medicinali al fine di garantire la loro produzione in qualità (i.e. Norme di Buona fabbricazione).

Può essere fatta richiesta all’AIFA di “Scientific Advice” nei seguenti casi:

1. *Durante lo sviluppo e la sperimentazione di un prodotto:* AIFA promuove una politica di interazione precoce tra industria e mondo regolatorio nel comune obiettivo di ottimizzare lo sviluppo clinico di nuovi prodotti sicuri ed efficaci nell’interesse del paziente. A tal fine, lo SAN dovrebbe essere generalmente richiesto in una fase precoce dello sviluppo clinico. Tuttavia, una richiesta di SAN in un fase più avanzata dello sviluppo può essere accolta se adeguatamente giustificata (es. acquisizione di

nuove conoscenze sul prodotto in sviluppo o sul trattamento della patologia target dell'indicazione perseguita, con il fine di discutere eventuali modifiche alla strategia di sviluppo).

2. Prima della fase di sviluppo di un progetto: per specifiche applicazioni ed interpretazioni sull'applicazione di linee guida per lo stoccaggio, la produzione ed il controllo dei medicinali (i.e. attivazione, estensioni, ristrutturazione di reparti di stoccaggio, di produzione, di controllo qualità, applicazione art. 5 del D. Lgs 219/06);
3. Durante la fase post-autorizzativa: per specifiche richieste relative a qualsiasi parte del dossier (es. sviluppo di una nuova formulazione, modifiche nel processo produttivo, piano di sviluppo clinico per un'estensione di indicazione, disegno di studi clinici post-autorizzazione, ecc.) .
4. Durante la fase di realizzazione di un progetto: per un aggiornamento delle applicazioni ed interpretazioni ai fini di una continua corretta applicazione delle linee guida per lo stoccaggio, la produzione ed il controllo dei medicinali.
5. Follow-up di Scientific Advice (SA) già rilasciato: si può richiedere un aggiornamento dello SA, dettato ad esempio da difficoltà riscontrate nell'attenersi ad esso.

Lo "Scientific Advice" è relativo a questioni di carattere tecnico/scientifico riguardo le parti di qualità, pre-clinica, clinica e tecnologia e può essere richiesto per tutti i medicinali per uso umano, come definiti nella Direttiva 2001/83, e s.m.i..

Tra gli scopi previsti dello SAN rientrano anche aspetti di HTA con la finalità di fornire indicazioni in merito a valutazioni di relative efficacy e relative effectiveness, comprese specifiche valutazioni economiche, volte ad una migliore individuazione del valore di un farmaco o di una nuova terapia.

E' possibile fornire Scientific Advice congiunti su HTA ed aspetti tecnico-scientifici, in modo da permettere, a chi ne faccia richiesta, di ricevere indicazioni sia sugli aspetti scientifici che su quelli maggiormente legati al posizionamento e al valore del farmaco rispetto alle terapie attualmente disponibili.

L'attività di SAN può essere fornita anche per dubbi circa l'interpretazione e la corretta implementazione di linee guida europee a contenuto tecnico scientifico o quando non sono disponibili apposite linee guida europee ovvero quando il Richiedente intenda motivatamente allontanarsi dal programma di sviluppo previsto dalle specifiche linee guida.

Lo “Scientific Advice” è per sua natura prospettico; pertanto non può costituire oggetto di consulenza la valutazione dei risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e cliniche di cui all'articolo 8, paragrafo 3, e agli articoli 10, 10 bis, 10 ter o 11 della Direttiva 2001/83/CE e dell'art. 6 del Regolamento (CE) n. 726/2004 e loro successive modificazioni, che costituiscono l'oggetto della procedura per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui agli articoli del Capo IV e Capo V del decreto legislativo 219/06 e successive modificazioni.

Non può costituire oggetto di “Scientific Advice” la valutazione dei risultati delle convalide di macchinari, attrezzature, impianti e/o convalide di processo e di pulizia, che costituiscono oggetto della procedura di rilascio dell'autorizzazione alla produzione di cui agli articoli del Titolo IV del Decreto Legislativo 219/06 e s.m.i..

Lo Scientific Advice è reso da AIFA al meglio delle conoscenze tecnico-scientifiche disponibili al momento in cui esso viene formulato.. La consulenza scientifica rilasciata da AIFA può essere inclusa nel Modulo di Domanda di cui al punto 1.2 della Parte “Requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio” dell'Allegato I al decreto legislativo 219/06 e s.m.i.; in ogni caso, tuttavia, essa non costituisce, a nessun titolo, vincolo legale ai fini della fase di valutazione dei risultati delle prove tecniche e dei documenti sottoposti all'attenzione dell'Ufficio competente, né delle successive valutazioni in caso di sopralluogo ispettivo né del successivo assessment in fase di follow-up.

Inoltre, nel caso di SAN HTA, la consulenza resa non costituisce vincolo legale per l'Agenzia ai fini della valutazione dei dati che saranno utilizzati per un'eventuale successiva richiesta di definizione della rimborsabilità e negoziazione del prezzo.

I corrispettivi di tutti i servizi di consulenza scientifica resi dall'Agenzia sono pubblicati sul sito web AIFA al link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/scientific-advice>.

Sono escluse dallo scopo della presente linea guida:

- le attività di consulenza correlate alle procedure di Pre-submission dove l'Italia agisce da Stato Membro di Riferimento, (SA-IT-RMS), che rientrano nelle attribuzioni degli Uffici Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e Procedure post autorizzative (PPA), in relazione alle rispettive competenze;
- le attività di consulenza correlate alle procedure di SA HTA Parallel con EMA, ricadenti nell'ambito dell'attività istituzionale dell'Agenzia.

Limitazioni

Non rientrano nello scopo del SAN pareri richiesti al termine dello sviluppo clinico che si potrebbero configurare più come una pre-valutazione dei risultati già ottenuti o come la richiesta di un parere relativo alla modalità di presentazione delle informazioni nel dossier registrativo o nel dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo. Per le procedure centralizzate, le questioni relative alla modalità di presentazione dei dati rientrano negli scopi del pre-submission meeting.

Nei casi di procedura centralizzata, inoltre, lo SAN, non può essere richiesto nei casi in cui l'EMA/CHMP abbia già nominato l'Italia come Rapporteur o Co-Rapporteur della procedura per la quale viene richiesto lo SA e/o nel caso in cui la stessa sia già partita. Nei casi in cui l'Italia agisca come Rapporteur o Co-Rapporteur, SAN per lo stesso prodotto ma per indicazioni diverse non potranno essere forniti in concomitanza con una procedura EMA in corso. La possibile sovrapposizione delle tempistiche dovrà essere tenuta in debita considerazione dalle aziende nella pianificazione delle richieste.

Nel caso di SAN HTA la procedura non può sovrapporsi o svolgersi immediatamente in prossimità della richiesta di definizione della rimborsabilità e negoziazione del prezzo. La possibile sovrapposizione delle tempistiche dovrà essere tenuta in debita considerazione dalle aziende nella pianificazione delle richieste di SAN HTA al fine di consentirne l'accettazione da parte di AIFA.

Nei casi di prodotti a registrazione centralizzata la richiesta di SAN esclusivamente HTA potrà essere prese in considerazione anche nei casi in cui l'EMA/CHMP abbia già nominato Rapporteur o Co-Rapporteur della procedura e/o in cui la stessa sia già in corso. Tuttavia, domande pervenute in uno stadio avanzato dello sviluppo clinico dovranno essere adeguatamente giustificate.

FASI OPERATIVE

Fase preliminare

Il soggetto che intende presentare una richiesta di "Scientific Advice" contatta tramite e-mail il Coordinatore degli Scientific Advice nazionali, indirizzando l'e-mail di richiesta alla casella di posta elettronica scientificadvice@aifa.gov.it (in copia conoscenza la Segreteria scientifica della Direzione Generale: segr.scientifica.dg@aifa.gov.it). Il richiedente allega all'e-mail il

Mod. 301/01 "Request for scientific advice – application form" debitamente compilato, in modo tale che sia chiaro l'oggetto dello Scientific Advice.

Per le richieste di SA correlate alle fasi di sviluppo e realizzazione di progetti dei siti produttivi, dovrà essere utilizzato il **Mod 301/02** "Richiesta SA produzione".

Il Coordinatore, entro 20 giorni lavorativi dalla ricezione dell'e-mail, provvede a comunicare al soggetto richiedente l'accettazione o meno della richiesta e la possibile tempistica con la quale la stessa potrà essere gestita, in accordo alla pianificazione dell'attività di SAN relativa al periodo successivo alla domanda.

Il Richiedente, entro 5 giorni lavorativi dalla risposta del Coordinatore, provvede a confermare o meno la richiesta di SA.

In caso di conferma, il referente amministrativo individuato per la specifica procedura, invierà al Richiedente, via e-mail, la bozza del contratto ed una lettera esplicativa nella quale sono fornite le indicazioni necessarie per l'effettuazione del pagamento e per l'invio della documentazione necessaria a consentire l'avvio della procedura. Con tale lettera il referente amministrativo informa il Richiedente che, qualora intenda proseguire nella procedura AIFA di SA, questi dovrà:

- a. completare, con le informazioni che riguardano la società richiedente e le altre specifiche richieste, la bozza di contratto allegata;
- b. provvedere al pagamento del compenso indicato nella bozza di contratto, secondo i criteri specificati nella lettera esplicativa allegata;
- c. inviare l'originale di quanto indicato al punto a) e prova del pagamento di cui al punto b) al referente amministrativo che provvede alla gestione amministrativa del contratto. Il contratto, debitamente compilato, dovrà essere inviato in duplice originale. Inoltre, nel caso in cui il Richiedente dichiarasse di potersi avvalere della riduzione del 25% del compenso prevista per le piccole e medie imprese (PMI), questi dovrà fornire al referente amministrativo adeguata documentazione, comprovante lo status di PMI.

Il Richiedente, ove entro 30 giorni di calendario non fosse in grado di restituire il contratto compilato e firmato e procedere al pagamento, dovrà informare il referente amministrativo della tempistica prevista per ottemperare a tali adempimenti e/o comunicare la eventuale rinuncia alla procedura. In assenza di ricezione della documentazione/pagamento richiesti o di una comunicazione relativa ai tempi previsti, la procedura si considererà ritirata.

Contestualmente alla restituzione del contratto e all'invio di una copia del bonifico effettuato in favore dell'AIFA al referente amministrativo, il Richiedente dovrà inviare all'attenzione del referente tecnico, il cui nominativo è indicato nella lettera esplicativa sopracitata, -in formato elettronico (word)- tutta la documentazione ritenuta necessaria per la valutazione da parte degli esperti designati (Briefing document), allestita in accordo al Mod. 301/03 (Mod. 301/03/GMP nel caso di richiesta di SA GMP), ove applicabile, e nella lingua (inglese o italiano) scelta dallo stesso Richiedente. La validazione della domanda di SAN viene effettuata dal referente amministrativo che verifica la ricezione e correttezza della documentazione amministrativa richiesta, rappresentata dal contratto in duplice originale debitamente compilato, dalla prova del pagamento del corrispettivo dovuto (copia del bonifico) e, ove applicabile, dalla documentazione comprovante lo status di PMI. Il referente amministrativo, inoltre, accerta dal referente tecnico la corretta compilazione e ricezione del Briefing Document.

Ove il Briefing Document risulti incompleto o incoerente con l'Application Form, il referente tecnico dovrà previamente contattare il Richiedente per domandare la documentazione integrativa o la documentazione appositamente corretta. In tal caso, la successiva fase di validazione subisce un clock-stop fino alla ricezione della documentazione completa e corretta.

La fase di validazione sopra descritta, che precede l'invio del contratto alla firma del Direttore Generale, non supera i 5 giorni lavorativi dalla ricezione della documentazione inviata dal Richiedente, salvo clock-stop dovuto alla necessità di richiesta documentazione integrativa e/o aggiornata.

Una volta validata la domanda il referente amministrativo invia il contratto alla firma del Direttore Generale.

Inizio procedura

L'effettiva procedura di SA avrà inizio dal giorno in cui il contratto viene firmato dal Direttore Generale (day 0). Il referente amministrativo invia il contratto firmato al Richiedente, tramite lettera raccomandata, cui allega anche la relativa fattura. Tale documentazione è anche anticipata via e-mail.

Il day 0 rappresenta il termine di decorrenza per la successiva tempistica, la quale prevede che l'effettuazione della valutazione finalizzata all'emissione della consulenza scientifica (Final report) non superi i 90 giorni di calendario.

Tuttavia, in casi giustificati, tale tempistica può subire un clock-stop o per una richiesta dell'Applicant o perché il Team ritenga necessario acquisire documentazione integrativa al fine di poter rilasciare lo SA. In questo secondo caso, la documentazione integrativa sarà richiesta all'Applicant da parte del referente tecnico e la tempistica ripartirà al momento della ricezione della documentazione completa.

Meeting con il Richiedente e Final Report

Il referente tecnico organizza un meeting con il Richiedente da tenersi intorno al day 60 della procedura, finalizzato alla discussione del documento di Draft answer, che sarà inviato al Richiedente entro 5 giorni dalla data del meeting con lo stesso. Entro 2 giorni dalla data della riunione, il Richiedente dovrà trasmettere via e-mail al referente tecnico:

- la lista dei partecipanti (in numero preferibilmente non superiore a 10), con l'indicazione della rispettiva affiliazione e del ruolo che rivestono ai fini dello "Scientific Advice";
- le slide di presentazione del prodotto, focalizzate sugli aspetti critici ed i punti di vista del Richiedente;

Nel caso in cui la presentazione non sia supportata elettronicamente, il Richiedente dovrà predisporre un numero di copie cartacee pari al numero dei partecipanti alla riunione.

La discussione potrà anche avvalersi di collegamenti in teleconferenza, se necessario.

Entro i 5 giorni lavorativi successivi alla riunione (day 65-67) con il Richiedente, questi dovrà inviare una bozza di verbale della riunione al referente tecnico, redatto in accordo al Mod. 301/14 pubblicato sul sito istituzionale ai fini del controllo e dell'approvazione da parte del Team AIFA.

Il Richiedente dovrà inoltre inviare, sempre entro la stessa data, al referente tecnico, le eventuali integrazioni a seguito degli eventuali commenti sollevati dagli esperti in fase di incontro. Ciò al fine di permettere ai componenti del Team di redigere ed approvare ufficialmente il Final Report sulla base dei pareri concordati in fase di redazione del documento di *Draft Answer* e tenendo conto dei risultati dell'incontro con il Richiedente. Si

precisa che le eventuali integrazioni fornite successivamente al meeting devono rappresentare solo chiarimenti rispetto a quanto già presentato nel *Briefing Document* e non documentazione aggiuntiva da valutare ex novo. Il **Final Report**, documento predisposto sotto forma di risposta alle specifiche domande iniziali proposte dall'azienda, sarà inoltrato al Richiedente entro il day 90 della procedura, da parte della Segreteria tecnica istituzionale della Direzione Generale, con lettera di accompagnamento a firma del Direttore Generale di AIFA.

Di seguito si riporta una tabella di sintesi della tempistica delle varie fasi della procedura.

STEP	TIMING (giorni calendario)
Avvio procedura: data del contratto firmato da DG	day 0
Invio "Draft answer" al Richiedente	day 55
Incontro Team /Richiedente	day 60
Invio bozza verbale incontro da parte del Richiedente	day 65-67
Invio verbale adottato dal Team al Richiedente	day 75
Invio Final report da STDG al Richiedente con lettera di accompagnamento a firma DG	day 90

Roma, 27. 11. 2017

Il Direttore Generale

(Mario Mezzini)

