



Ufficio Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Linee guida indirizzate ai richiedenti l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un medicinale per uso umano mediante procedura nazionale

31 gennaio 2024, Rev.0

INDICE

1. Scopo	2
2. Presentazione del dossier di autorizzazione all'immissione in commercio in accordo alle <i>best practice</i>	3
3. Principi di policy generali/ Aspetti procedurali	4
<i>Validazione amministrativa</i>	4
<i>Fase di valutazione tecnica</i>	4
<i>Preavviso di diniego</i>	6
<i>Fase finale della procedura di rilascio dell'AIC</i>	6
<i>Post approval commitment</i>	7
<i>Valutazione Stampati</i>	7
4. Procedura ordinaria o Procedura Semplificata	8
4.1 <i>Procedura Ordinaria</i>	8
4.2 <i>Procedura Semplificata</i>	8
5. Decretazione e Pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale	9
6. Pubblicazione del Public assessment Report e Summary del RMP	10
Allegato I "Principali criticità emerse in fase di validazione regolatoria ed in fase di valutazione tecnica"	11
<i>Sezione A</i>	11
<i>Sezione B</i>	13

1. Scopo

Queste linee guida sono indirizzate ai richiedenti che intendono presentare una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un medicinale per uso umano (AIC), in accordo alla procedura nazionale, con l'obiettivo di fornire indicazioni dettagliate relative:

- alla corretta modalità di presentazione della domanda di AIC e della relativa documentazione amministrativa e tecnica;
- ai passaggi predefiniti e ai tempi previsti durante l'iter di valutazione, relativi sia alle richieste di chiarimenti e integrazioni documentali da parte dell'Agenzia che alle risposte del richiedente;
- alla pubblicazione degli esiti dell'istruttoria, alle modalità di emissione degli atti finali conclusivi del procedimento - Autorizzazione all'Immissione in commercio (AIC) o Diniego dell'AIC - alla notifica ed alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale degli estratti delle determinazioni di AIC, oltre che del *public assessment report* e del riassunto del *risk management plan* sul portale istituzionale.

Le linee guida nascono dall'esperienza fino ad ora maturata dall'Agenzia, dalla quale è emerso da un lato un frequente scostamento dai tempi assegnati per rispondere alle richieste di documentazione integrativa, determinato dalle proroghe concesse ai richiedenti, sia nella fase di validazione amministrativa che nella fase di valutazione tecnica, dall'altro una onerosità eccessiva nel processo di valutazione della stessa documentazione, dovuta alla presentazione di dossier immaturi, ossia supportati da documentazione non completa o non in linea con quanto previsto dalla legislazione vigente e/o non conformi alle specifiche linee guida di riferimento EMA, ICH e alla Farmacopea Europea. Tali carenze, a causa delle non conformità riscontrate o – talvolta – dell'obsolescenza della documentazione inizialmente fornita rispetto allo stato dell'arte scientifico e tecnologico, finiscono per determinare un aggravamento ed una eccessiva durata del procedimento amministrativo, caricando l'Agenzia di un onere straordinario volto al consolidamento del dossier al fine di renderlo idoneo in termini di qualità, efficacia e sicurezza e *stand alone* a supportare la richiesta di AIC.

Il rispetto dei principi e delle modalità operative definite in queste linee guida consentirà ai richiedenti di migliorare la qualità dei dossier registrativi presentati ed ottenere l'AIC in tempi

predefiniti e conformi alla legislazione vigente, nonché all’Agenzia di ottimizzare l’utilizzo delle risorse disponibili in applicazione del principio di buon andamento dell’azione amministrativa.

In particolare, si intendono fornire indicazioni sull’iter procedurale, sia della fase di valutazione amministrativa/regolatoria che tecnico-scientifica, oltre che sulla modalità di presentazione della domanda e delle tipologie di documentazione completa da inserire nel dossier, in accordo alle *best practice*.

L’Agenzia, a seguito di una fase pilota di attuazione delle linee guida, si riserva di apportare ogni eventuale modifica che si riterrà opportuna.

2. Presentazione del dossier di autorizzazione all’immissione in commercio in accordo alle *best practice*

Ai sensi del decreto legislativo 219/2006, per ottenere una AIC il richiedente deve presentare una domanda contenente tutti i documenti e le informazioni conformemente all’allegato 1 del succitato decreto in formato eCTD. I dati presentati a supporto di una domanda di AIC devono essere adeguati a supportare i requisiti regolatori, la base giuridica scelta e le indicazioni proposte.

Il richiedente deve indicare nella domanda iniziale tre proposte di denominazione del medicinale, in ordine di preferenza.

In caso di presentazione di una domanda di AIC che costituisce un “duplicato” di altro dossier (in domanda o autorizzato all’immissione in commercio) è fortemente raccomandato di depositare l’ultima versione consolidata del dossier valutato dall’autorità competente.

Le principali criticità emerse in fase di validazione regolatoria ed in fase di valutazione tecnica sono presentate rispettivamente nelle sezioni A e B dell’allegato alle linee guida. Tale allegato contiene un elenco, esemplificativo e non esaustivo, delle casistiche più frequenti dalle quali scaturiscono obiezioni maggiori in corso di procedura e che possono portare al diniego dell’AIC.

Gravi carenze del dossier iniziale non possono essere sanate in corso di procedura con nuovi dati, qualora le integrazioni determinino di fatto la sostanziale modifica del dossier e l’onere da parte dell’Agenzia della rivalutazione *ex novo* di una parte rilevante dello stesso (ad esempio:

riformulazione del medicinale in domanda, aggiunta/sostituzione di un fornitore di principio attivo, conduzione di nuovi studi clinici già previsti dalle linee guida al momento della presentazione della domanda di AIC, nuove indicazioni terapeutiche).

Il richiedente tiene conto delle linee guida ICH in vigore e delle linee guida EMA, sia già in vigore che in “public consultation”, in quanto espressione del progresso tecnico-scientifico e delle posizioni condivise nei competenti gruppi di lavoro europei.

3. Principi di policy generali/ Aspetti procedurali

Validazione amministrativa

Entro 14 giorni dalla presentazione di una domanda di AIC via CESP (*Common European Submission Portal*), l’Agenzia ne verifica l’accettabilità e può richiedere, se necessario, un’integrazione della documentazione. In caso di esito positivo viene comunicata la validità della pratica, il “day 0” e la *timetable*.

Fase di valutazione tecnica

Una volta definito il “day 0” – del quale la società istante ha notizia mediante la ricezione della “comunicazione di avvio del procedimento” – la fase di valutazione tecnica verrà divisa in due *step*, più un’eventuale notifica del preavviso di diniego, con una tempistica totale di valutazione di 210 giorni, come disposto dall’art. 29 del decreto legislativo 219/2006, al netto dei *clock stop* che sospendono il decorso del termine finale.

Step I

La prima fase di valutazione viene completata, di norma *, entro 110 giorni e l’Agenzia invia la prima richiesta di documentazione integrativa (c.d. “LoQ”) al richiedente (e al titolare ASMF ove applicabile), comunicando contestualmente il nominativo e l’indirizzo e-mail del referente tecnico.

Le obiezioni sollevate sono classificate in “maggiori” - se precludono il rilascio dell’AIC poiché il rapporto beneficio/rischio del medicinale non è favorevole e la qualità, la sicurezza e l’efficacia del medicinale non sono sufficientemente garantite - ed in “altre obiezioni” che il richiedente

* Si rappresenta che in caso la valutazione del dossier necessiti di ulteriori approfondimenti e/o confronti con uffici interni e/o istituzioni esterne all’amministrazione, le tempistiche potrebbero subire delle modificazioni, delle quali la società istante ha notizia mediante opportuna comunicazione.

ha la facoltà di risolvere entro il termine dell'iter di valutazione, con la possibilità di *upgrading* a obiezioni "maggiori" qualora le risposte fornite non fossero soddisfacenti. All'invio della prima LoQ i tempi della procedura si sospendono (*clock stop*).

Le risposte integrative da parte del richiedente alla prima LoQ devono essere trasmesse entro 90 giorni e non sono accettabili risposte parziali** .

Può essere concessa una sola estensione dei termini di presentazione della documentazione integrativa, solo e se la richiesta di detta proroga è stata adeguatamente motivata e se le motivazioni sono ritenute accettabili dall'Agenzia; l'eventuale richiesta di proroga deve essere comunicata al massimo entro 30 giorni dalla data prevista per il deposito delle risposte. Salvo casi eccezionali la proroga concedibile non può superare i 6 mesi di durata calcolati dall'invio della prima LoQ. La proroga non è ammissibile se lo scopo è di apportare modifiche al dossier tali da richiedere una sostanziale rivalutazione di una parte rilevante dello stesso.

Step II

Entro la scadenza dei termini sopra indicati, il richiedente invia le risposte in bozza via eudralink al referente ed in copia alla casella aicnazionali@aifa.gov.it. Entro 28 giorni dalla ricezione delle risposte in bozza il referente, verificata la completezza della documentazione senza che si dia luogo a formale pre-valutazione, fornisce un unico riscontro via e-mail al richiedente, con il quale concorda la data prevista per l'invio formale via CESP della documentazione integrativa. I tempi della procedura ripartono al "day 111". La seconda fase di valutazione (step II) viene completata dall'Agenzia, di norma* , entro il "day 160".

Nel caso in cui, valutata la documentazione integrativa, l'Agenzia ritenga che i chiarimenti e la documentazione fornita non siano esaurienti, è facoltà della stessa effettuare una "Ulteriore richiesta di chiarimenti/integrazioni" (seconda "LoQ"). All'invio della seconda richiesta di chiarimenti/integrazioni tempi della procedura si sospendono nuovamente (*clock stop*).

Le risposte integrative alla seconda "LoQ" devono essere fornite di norma entro 30 giorni, non sono ammesse ulteriori proroghe né la presentazione di nuovi dati eccetto che – in casi eccezionali – siano state sollevate nuove obiezioni maggiori durante la seconda fase di valutazione. Entro la scadenza dei termini sopra indicati, il richiedente invia le risposte in bozza

*** I tempi della procedura, nei casi in cui siano state inoltrate richieste per la "restricted part" al titolare del ASMF, ripartono, in tutti gli "step" di valutazione, una volta ricevute formalmente le risposte sia dal richiedente che dal titolare del ASMF.*

**Si rappresenta che in caso la valutazione del dossier necessiti di ulteriori approfondimenti e/o confronti con uffici interni e/o istituzioni esterne all'amministrazione, le tempistiche potrebbero subire delle modificazioni, delle quali la società istante ha notizia mediante opportuna comunicazione.*

via eudralink al referente ed in copia alla casella aicznazionali@aifa.gov.it. Entro 15 giorni dalla ricezione delle risposte in bozza il referente, verificata la completezza della documentazione senza che si dia luogo a formale pre-valutazione, fornisce un unico riscontro via e-mail al richiedente, con il quale concorda la data prevista per l'invio formale via CESP della documentazione integrativa. La procedura riprende al "day 161".

In caso di esito positivo dell'istruttoria viene predisposta tutta la documentazione, inclusi i c.d. "stampati" (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo ed Etichette), per il provvedimento finale e, quindi, il rilascio della AIC entro il "day 210". Viene infine redatta la Relazione Pubblica di Valutazione.

Preavviso di diniego

Qualora le risposte fornite dal richiedente allo *step I* o allo *step II* siano insoddisfacenti, o in caso di mancata risposta da parte del richiedente ad ogni LoQ nei tempi ivi indicati, l'Agenzia procede con la notifica del preavviso di diniego ai sensi dell'art. 10-bis della Legge 7 agosto 1990, n. 241, e dell'art. 11 del Regolamento AIFA "per l'attuazione degli articoli 2 e 4 della legge 7 agosto 1990, n. 241", indicando nel dettaglio le motivazioni del preavviso stesso. La procedura va in "clock stop". Il richiedente dovrà presentare formalmente le proprie osservazioni via CESP ed in copia alla casella aicznazionali@aifa.gov.it entro il termine di 10 giorni dal ricevimento del preavviso di diniego.

A seguito della valutazione delle osservazioni al preavviso di diniego, ove la documentazione ricevuta non venga ritenuta soddisfacente dall'Ufficio procedente, l'esito dell'istruttoria viene sottoposto al parere della competente Commissione AIFA nella prima seduta utile. I termini si sospendono fino alla ricezione del relativo verbale. Nel caso in cui la decisione finale confermi il parere non favorevole al rilascio dell'AIC, viene predisposto il provvedimento di diniego entro il "day 210".

Fase finale della procedura di rilascio dell'AIC

Qualora a seguito dello *step II* o del preavviso di diniego siano state risolte tutte le obiezioni maggiori ma ne permangano delle minori, entro il "day 180" l'Agenzia comunica eventuali richieste puntuali necessarie a consolidare il dossier e/o ad affinare la revisione finale degli stampati, da evadere entro 10 giorni. I tempi della procedura si sospendono (*clock stop*).

È facoltà dell’Agenzia trasmettere un’ultima richiesta di integrazione minore entro il “day 185”, che il richiedente deve evadere entro 5 giorni. I tempi della procedura si sospendono (*clock stop*).

In caso di esito positivo (“day 186”) viene predisposta tutta la documentazione, inclusi i c.d. “stampati” (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo ed Etichette), per il provvedimento finale e, quindi, il rilascio della AIC entro il “day 210”. Viene infine redatta la Relazione Pubblica di Valutazione.

Post approval committment

È facoltà dell’Agenzia richiedere, in casi eccezionali, l’integrazione di alcuni dati dopo il rilascio dell’AIC, purché tali dati non abbiano impatto sulla decisione relativa al rapporto beneficio/rischio del medicinale. In tal caso, prima del rilascio dell’AIC, l’Agenzia acquisisce l’impegno da parte del richiedente a presentare i dati attraverso una successiva variazione dell’AIC o con le modalità indicate dall’Agenzia (*post approval committment*). Il *committment* non può, in nessun caso, essere utilizzato allo scopo di risolvere obiezioni maggiori.

Valutazione Stampati

In corso di valutazione tecnica, sulla base della proposta dei testi forniti dal richiedente nel modulo 1.3 del dossier l’Agenzia evidenzia, fin dalla prima richiesta di documentazione integrativa (*Step 1*), eventuali criticità relative almeno alle indicazioni terapeutiche o allo schema posologico.

L’Agenzia prima della conclusione della procedura condivide via e-mail con il richiedente gli stampati revisionati. Nei casi applicabili, per quanto attiene agli aspetti relativi al regime di fornitura, la proposta dell’Ufficio precedente è ratificata dalla Commissione competente.

È richiesto che già nella prima sequenza di presentazione del dossier gli stampati siano forniti in formato “docx” in modo tale che possano essere apportate modifiche in modalità revisione dei testi. Qualora durante l’istruttoria emergesse la necessità di revisionare i testi forniti nella prima sequenza, ad esempio con la denominazione approvata del medicinale o con la riformulazione delle indicazioni terapeutiche o dello schema posologico, gli stampati dovranno essere aggiornati con le risposte della sequenza successiva.

4. Procedura ordinaria o Procedura Semplificata

4.1 Procedura Ordinaria

Una volta terminata la valutazione tecnica, la procedura di rilascio dell'AIC prevede per tutte le AIC che non ricadono nell'ambito di applicazione della procedura semplificata (vedere paragrafo 4.2), la presentazione dell'istruttoria tecnica alla Commissione competente onde acquisire un parere in merito al regime di fornitura e classificazione proposto.

Ai fini dell'acquisizione del parere della Commissione competente la pratica rimane in *clock stop* dalla fine dell'istruttoria alla ricezione del verbale.

4.2 Procedura Semplificata

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) nella seduta del 6, 8, 9 e 10 febbraio 2023 ha identificato i criteri generali delle domande di AIC, presentate ai sensi dell'art. 10(1) (*'generic application'*) o dell'art. 10(3) (*'hybrid application'*) della Direttiva 2001/83/CE (art. 10, commi 1 e 6 del decreto legislativo 219/2006 e s.m.i.), che permettono l'applicazione della procedura semplificata.

Tale procedura prevede che si proceda al rilascio dell'AIC senza la necessità di acquisire un ulteriore parere da parte della Commissione competente, laddove siano soddisfatti i requisiti predefiniti.

Sono escluse dall'applicazione della procedura semplificata le domande di nuova AIC per le quali l'Ufficio precedente abbia evidenziato motivi ostativi al rilascio dell'AIC e le domande di autorizzazione di medicinali generici/hybrid con indicazioni terapeutiche aggiuntive rispetto a quelle del medicinale di riferimento. Sono escluse, inoltre, le domande presentate ai sensi dell'art. 10(1) (*'generic application'*) o dell'art. 10(3) (*'hybrid application'*) della Direttiva 2001/83/CE (art. 10, commi 1 e 6 del decreto legislativo 219/2006 e s.m.i.) il cui prodotto di riferimento è un ERP (*'European Reference Product'*).

Rimane salva la facoltà dell'Ufficio di sottoporre eventuali casistiche dubbie alla valutazione della Commissione competente.

Per ulteriori dettagli ed eventuali aggiornamenti, si rimanda alla sezione dedicata del portale AIFA.

5. Decretazione e Pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale

La determinazione di AIC viene emanata in caso di parere favorevole, espresso in accordo alla Procedura Semplificata o alla Procedura Ordinaria, con attribuzione del regime di fornitura e della classificazione in C (nn) o C-SOP o C bis-OTC.

La bozza della determinazione di AIC, unitamente all'estratto, viene trasmessa al richiedente in visione, per condivisione del testo, affinché venga restituita approvata nel più breve tempo possibile e comunque entro 3 giorni.

Nel visionare la bozza il richiedente ha facoltà di evidenziare eventuali elementi non ritenuti corretti, che saranno valutati ai fini dell'accettazione, ed eventuali elementi a carattere riservato, che non si ritiene debbano essere riportati e pubblicati nell'estratto della Gazzetta Ufficiale.

Al momento della presa visione della bozza di determinazione deve inoltre essere data evidenza del pagamento dell'imposta di bollo. La determinazione di AIC, firmata digitalmente, viene notificata tramite posta elettronica certificata al domicilio digitale che il richiedente ha preventivamente eletto presso AIFA.

In caso di provvedimento favorevole all'AIC, l'Agenzia trasmette un estratto della determinazione alla Gazzetta Ufficiale per la pubblicazione.

In caso di parere non favorevole all'AIC, la determinazione di diniego non è inviata in visione al richiedente né pubblicata nella Gazzetta Ufficiale. In tal caso la notifica digitale avviene comunque previo pagamento dell'imposta di bollo.

Avverso la determinazione di diniego dell'AIC, il richiedente può presentare opposizione ai sensi dell'art. 40, comma 4 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, entro 30 giorni, ovvero ricorso giurisdizionale al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio entro il termine di 60 giorni dal ricevimento.

6. Pubblicazione del *Public assessment Report* e *Summary* del RMP

Il PAR viene redatto esclusivamente in caso di parere favorevole al rilascio all'AIC. La bozza del PAR viene trasmessa via e-mail al richiedente per visione ed eventuali commenti. Una volta finalizzata la versione definitiva del "PAR" e del "Summary del RMP" questa viene inviata all'Ufficio Stampa per la successiva pubblicazione nel sito web dell'AIFA.

Allegato I “Principali criticità emerse in fase di validazione regolatoria ed in fase di valutazione tecnica”

Sezione A

Elenco esemplificativo e non esaustivo delle casistiche più frequenti che prevengono la partenza della procedura in fase di *check* regolatorio-amministrativo

N°	Casistica
1	Presentazione della domanda di AIC per medicinale generico/ <i>hybrid</i> prima della scadenza del periodo di esclusività dei dati del Medicinale di Riferimento
2	Individuazione del medicinale di riferimento non in linea con i requisiti della normativa vigente
3	Per le procedure generico/ <i>hybrid</i> , il mancato rispetto della nozione di <i>Global Marketing Authorisation (GMA)</i> tra i medicinali di riferimento indicati alla sez. 1.4.2 o 1.4.3: <i>1. Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Union provisions in force for not less than 6/8/10 years in the EEA</i> <i>2. Medicinal product authorised in the Union/Member State where the application is made or European reference medicinal product</i> <i>3. Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Union provisions in force used for the demonstration of bioequivalence (if applicable) and/or in other studies</i>
4	Per le procedure generico/ <i>hybrid</i> , individuazione di un prodotto medicinale di riferimento europeo ove esista autorizzazione in Italia di medicinale appartenente alla stessa GMA
5	Presentazione di domanda di AIC mediante procedura nazionale laddove esista autorizzazione dello stesso medicinale (così come definito dalla <i>Commission Communication 98/C 299/03</i>) rilasciata in altro Stato Membro dell’Unione
6	Mancata presentazione del PIP/PIP <i>decision waiver</i> ove previsto, o presentazione del documento rilasciato a entità non appartenenti alla stessa GMA
7	QP <i>declaration</i> non valida o completa (es. data di audit anteriore ai 3 anni) o certificato GMP con data di ispezione anteriore ai 3 anni;
8	Mod. 1.8.1: <i>Summary of the Pharmacovigilance Master File</i> mancante delle firme richieste
9	ASMF non depositato
10	Certificato GMP/MIA che non copre forma farmaceutica o attività di produzione specifiche del prodotto in domanda

Elenco esemplificativo e non esaustivo delle casistiche più frequenti che originano richieste di integrazione in fase di *check* regolatorio-amministrativo

N°	Casistica
1	Mancato assolvimento dell'imposta di bollo
2	Incoerenza tra la sezione 2.5/AF, il <i>flow-chart</i> (annex 5.8) e il mod. 3
3	Numero di confezioni per cui è richiesta l'autorizzazione discrepante tra AF e stampati proposti
4	Mancata presentazione del Modulo 1.3.2 (<i>mock-ups</i>)
5	Modulo 1.6: ERA <i>report</i> (o giustificazione per l'assenza) non firmato dall'esperto/CV non allegato
6	Certificato CEP non aggiornato

Sezione B

Elenco esemplificativo e non esaustivo delle casistiche più frequenti che, allo stato dell'arte, originano obiezioni maggiori che possono portare al diniego dell'AIC. Si premette che il seguente elenco non esaurisce tutti gli aspetti ed elementi ritenuti critici per la dimostrazione della qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto medicinale, ma ha il solo scopo di evidenziare le criticità che con maggiore ricorrenza costituiscono obiezioni maggiori. Pertanto, la lista non è da ritenersi esaustiva di tutte le casistiche possibili.

Conseguentemente, si chiarisce che non può escludersi *a priori* l'individuazione di ulteriori obiezioni maggiori non specificatamente indicate nel presente elenco, le quali sono connesse alla valutazione di ogni singolo dossier e tipologia di medicinale e, se non opportunamente risolte, possono condurre al diniego della domanda di AIC.

Inoltre, si sottolinea che alcune obiezioni inizialmente classificate come minori, alla luce degli elementi contenuti nelle integrazioni fornite, qualora non fossero ritenute sufficienti a supportare quanto presentato o evidenziassero nuove criticità, possono subire un upgrade diventando delle obiezioni maggiori.

Qualità:

Modulo 1

N°	Casistica
1	Non conformità al Regolamento sui <i>Medical Device</i> (ove applicabile).

Modulo 3.2.S Drug Substance

N°	Casistica
1	Grado richiesto per l'API non chiaramente indicato e documentato (ad es. se micronizzato o sterile).
2	La scelta degli <i>Starting Material</i> (SM) non è adeguatamente giustificata/non è accettabile in accordo alla linea guida ICH Q11 e relativo documento di Q&A, rendendo necessaria la ridefinizione degli <i>Starting Material</i> .
3	Impurezze nella sostanza attiva: discussione insufficiente sulle potenziali impurezze/impurezze genotossiche/solventi residui e le relative <i>control strategies</i> /limiti di accettazione e controllo (rif. ICH Q3A, ICH Q3C, ICH M7).
4	I dati analitici sui lotti sono insufficienti/non sono presenti.

Modulo 3.2.P Drug Product

N°	Casistica
1	Mancanza di studi/dati adeguati a supportare l'utilizzo del prodotto come proposto nelle indicazioni terapeutiche/popolazione <i>target</i> /modalità di somministrazione (es. scelta di eccipienti non accettabili nei medicinali ad uso pediatrico o in sottopopolazioni speciali).
2	Assenza di studi per la caratterizzazione e/o controllo della forma polimorfica della sostanza attiva impiegata nella produzione del finito e/o controllo della distribuzione delle dimensioni particellari o mancata/non adeguata giustificazione per la loro mancanza.
3	I dati non supportano l'equivalenza tra medicinale di riferimento e quello in domanda in accordo alle pertinenti linee guida (es. mancata osservanza delle condizioni per l'accettabilità del <i>waiver</i> ; studi comparativi incompleti; dati di dissoluzione non comparabili; mancata o non accettabile giustificazione a supporto delle eventuali differenze).
4	Metodo del test di dissoluzione non discriminante e/o convalidato. Specifica di dissoluzione settata non in accordo alla dissoluzione del <i>biobatch</i> , in assenza di adeguata giustificazione (rif. <i>Reflection Paper</i> EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017).
5	Sono assenti o non sono soddisfacenti gli studi di estrazione e/o di interazione (studi di <i>extractables</i> e <i>leachables</i>) per dimostrare che il contenitore scelto (o di altri elementi a contatto con il prodotto) è sicuro e che non vi sia rilascio di sostanze potenzialmente nocive, o interazione dei componenti con la formulazione, in particolare per i materiali impiegati con preparazioni liquide e/o semisolide.
6	La scelta del processo di sterilizzazione non è adeguatamente giustificata.
7	Il processo di sterilizzazione, se condotto con condizioni differenti da quelle prescritte dalla Ph. Eur., non è adeguatamente convalidato (ad es. in caso di filtrazione sterilizzante, processo in asepsi, specifici tipi di sterilizzazione dei contenitori).
8	La <i>performance</i> del contenitore o dispositivo (quando presentato come parte del prodotto farmaceutico) non garantisce la ripetibilità/accuratezza della dose erogata e/o non è comparabile con quella del medicinale di riferimento e in linea con la posologia/modalità di somministrazione raccomandate in RCP.
9	Uso di conservanti: il quantitativo di conservante utilizzato nella formulazione non è adeguatamente giustificato; il test sull'efficacia del conservante antimicrobico, quando necessario, è assente o non adeguato.
10	La convalida del processo produttivo non è adeguatamente documentata (es: numero di lotti da convalidare per processi non standard; <i>holding times</i> non convalidati per i medicinali sterili; <i>batch size</i> non coperto da convalida/protocollo di convalida).
11	Le specifiche non includono tutti i test previsti dalla Ph. Eur. o dalle Linee Guida per quella determinata forma farmaceutica e tipologia di prodotto (es. medicinali ad uso inalatorio; preparazioni nasali; medicinali topici) e/o i criteri/limiti di accettazione per le specifiche al rilascio e durante il periodo di validità non sono adeguati o giustificati.

12	Impurezze nel prodotto finito: discussione insufficiente su potenziali prodotti di degradazione/impurezze genotossiche/solventi residui, sulle strategie di controllo e i relativi limiti di accettazione (rif. ICH Q3B, ICH Q3C, ICH M7); insufficiente/mancata valutazione del rischio di presenza di impurezze elementari (rif. ICHQ3D) e/o del rischio di presenza di impurezze nitrosamminiche (Q&A CMDh sulle nitrosammine), per queste ultime, assenza di test di conferma su lotti di prodotto finito (assenza di test confirmatori) a fronte di un rischio identificato e assenza di misure di mitigazione e/o controllo dello stesso.
13	I dati di stabilità (inclusi i dati di stabilità "in use") presentati non sono sufficienti per la definizione della <i>shelf life</i> e delle condizioni di conservazione proposte.

Non Clinica:

N°	Casistica
1	<p>Il Modulo 4 è privo di documentazione o quest'ultima è disorganizzata ovvero non inserita nelle appropriate sezioni di pertinenza e/o non aggiornata.</p> <p>In accordo al NTA, Volume 2B, CTD-Module 4, a volte non viene presentata una <i>Table of Contents</i> che riassume in modo organizzato ed esaustivo la documentazione e gli <i>study reports</i> presentati. La documentazione spesso non segue l'ordine proposto nella sezione 4.2 <i>Study reports</i>. La documentazione spesso non è completa e aggiornata alle ultime evidenze disponibili. Nel modulo 2 corrispondente a volte non è presente una dissertazione originale ed aggiornata.</p>
2	<p>Discussione e caratterizzazione del rischio di <i>related impurities e leachables</i> tramite approccio QSAR.</p> <p>Nel caso in cui l'Azienda intenda presentare un report tossicologico con valutazioni QSAR, spesso non sono forniti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I report tossicologici (<i>prediction reports</i>) completi prodotti dal/i software con i relativi set di impostazione <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i> per l'analisi computazionale; • Un'adeguata valutazione tossicologica e chimica completa in cui siano presenti tutti gli elementi scientifici e tecnici aggiornati a supporto dei <i>prediction report</i> prodotti e a sostegno delle conclusioni; • Copia degli articoli o dei documenti citati.
3	<p>Tollerabilità locale</p> <p>Nonostante la forma farmaceutica lo richieda, spesso non vengono presentati gli studi di tollerabilità locale completi di ogni parte ed espletati in conformità alla normativa vigente e/o secondo le indicazioni OECD.</p>

Correlazione *in vivo/in vitro*:

Modulo 2.7.1 - Modulo 3.2.P.2 – Modulo 5.3.1.3

N°	Casistica

1	<p>Presentazione di dati insufficienti o errati a supporto delle richieste di <i>waiver</i> per ulteriori dosaggi in domanda rispetto al <i>biobatch</i>. In particolare non vengono soddisfatti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I requisiti previsti dalla linea guida <i>Guideline on the investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**</i> ai paragrafi 4.1.6 e 4.2.2 e all'Appendix I; - I criteri previsti all'Appendix I della linea guida CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** per l'applicabilità del metodo matematico per il calcolo del fattore f2, come ad es. la mancata presentazione dei dati di dissoluzione singoli per ogni time point con le rispettive medie percentuali e deviazioni standard relative (RSD); - I requisiti richiesti dalle <i>Q&A Clinical pharmacology and pharmacokinetics</i> 3.11 e 3.13 per la completa presentazione dei risultati del bootstrap, nei casi in cui almeno un criterio dell'Appendix I della linea guida CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** non sia rispettato e quindi f2 non è più applicabile e il richiedente è tenuto a fornire i risultati del calcolo dell'intervallo di confidenza al 95% del valore di "f2 atteso" detto anche <i>Expected f2 (Ef2)</i>.
2	<p>Presentazione di dati insufficienti a supporto delle richieste di deroga dallo studio di bioequivalenza in accordo alla classificazione <i>Biopharmaceutics Classification System (BCS-waiver)</i>. Mancata osservazione dei requisiti previsti dalla linea guida <i>ICH M9 Guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers</i> EMA/CHMP/ICH/493213/2018.</p>

Farmacocinetica:

Modulo 5

N°	Casistica
1	Per i parametri farmacocinetici primari, intervalli di confidenza al 90% del rapporto delle medie geometriche di test e reference fuori dal range di accettabilità previsto dalle linee guida in materia.
2	Non conformità alle linee guida prodotto specifiche (<i>Product-Specific Bioequivalence Guidance - PSGs</i>), pubblicate sul sito EMA, contenenti raccomandazioni in merito al disegno di studio ed ai criteri rilevanti per la dimostrazione della bioequivalenza; mancata considerazione delle PSGs anche in versione draft, espressione del progresso scientifico e delle posizioni espresse nei competenti gruppi di lavoro europei.
3	Batch size del medicinale test non in linea con quanto previsto dalla linea guida <i>Guideline on the investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **</i> al paragrafo 4.1.2.
4	Mancata <i>compliance</i> al paragrafo 4.1.8 della linea guida <i>Guideline on the investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**</i> "Reasons for exclusion" con particolare riferimento all'esclusione dallo studio di soggetti sulla base dell'analisi statistica o per ragioni puramente farmacocinetiche.
5	Assenza di documentazione essenziale nel modulo 5 e mancato rispetto dell' <i>electronic Common Technical Document (eCTD)</i> in particolare per quanto attiene al report analitico, spesso non conforme ai paragrafi 8.1 e 8.2 della linea guida EMA <i>Guideline on bioanalytical method validation</i> EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**, successivamente aggiornati dal paragrafo 8.2. <i>Documentation for validation and bioanalytical reports</i> della

	linea guida ICH <i>Guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis</i> EMA/CHMP/ICH/172948/2019.
6	Dati di convalida del metodo analitico parziali o del tutto assenti. In particolare assenza dei dati di stabilità a lungo termine a copertura dell'intero periodo di stoccaggio (dal giorno di prelievo del primo campione plasmatico all'ultimo giorno di analisi dei campioni <i>unknown</i>).
7	<p>Assenza della seguente documentazione utile alla verifica della conformità GCP/GLP degli studi clinici di bioequivalenza/biodisponibilità[#]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autodichiarazione, firmata dallo Sperimentatore Principale e dal Promotore dello studio, di conformità delle diverse fasi dello studio alle normative e linee guida europee ed internazionali GCP (ICH E6 GCP); - Autodichiarazione, firmata dal Responsabile dello studio bioanalitico e dal Promotore dello studio, di aderenza dello studio bioanalitico ai principi delle GCP e GLP; - Elenco, con date di conduzione ed esiti, delle ispezioni condotte presso i siti analitici e clinici coinvolti negli studi di PK presentati a supporto della domanda di AIC; - <i>Monitoring visit report</i> degli studi di bioequivalenza, con i riferimenti del monitor e relativo curricula vitae. <p>[#]<i>Sebbene non costituisca un'obiezione maggiore di per sé, la mancanza di tale documentazione, in caso di coesistenza di ulteriori criticità dello studio, potrebbe portare alla necessità di condurre un'ispezione studio-specifica ai fini della verifica della compliance GCP/GLP.</i></p>

Clinica:

Modulo 5

N°	Casistica
1	Nell'ambito della base giuridica 10(a): assenza di letteratura che dimostri che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nella Comunità Europea da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza per l'indicazione terapeutica e alla posologia in domanda.
2	Nell'ambito della base giuridica 10(a): assenza di rassegne non cliniche e/o cliniche che giustificano eventuali differenze tra il prodotto in domanda e i prodotti studiati in letteratura.
3	Nell'ambito della base giuridica 10(b): mancata applicazione della <i>Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products</i> (EMA/CHMP/158268/2017) in accordo allo specifico scenario identificato e delle relative linee guida EMA patologia-specifiche (<i>Clinical efficacy and safety guidelines</i>).