

Farmacologia regolatoria – registrazione dei farmaci

- Base legale delle procedure registrative
 - Tipologia di domanda
 - Domanda completa
 - Domanda semplificata
- Procedure registrative
 - Procedura nazionale pura
 - Procedure europee
 - Mutuo riconoscimento
 - Decentrata
 - Procedura centralizzata
- Variazioni dell'AIC

Base legale delle procedure registrative

- Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)
- Direttiva 2001/83/CE
 - Tipologia completa (Art. 8, comma 3)
 - Tipologie semplificate
 - Medicinali generici (Art. 10)
 - Domanda bibliografica (Art. 10 bis)
 - Domanda per associazioni fisse (Art. 10 ter)
 - Domanda basata sul consenso all'uso del dossier (Art. 10 quater).

Tipologia completa Art. 8, comma 3

(in conformità all'Allegato I)

- Dati amministrativi
- Dati tecnici sul medicinale
- Dati relativi all'uso del medicinale
- Risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e cliniche
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), Foglio Illustrativo (FI) e modello confezionamento.

Tipologia completa Art. 8, comma 3

- Dichiarazione conformità sperimentazioni cliniche eseguite fuori EU (direttiva 2001/20/CE)
- Certificazione “responsabile” FVG
- Descrizione sistema FVG e sistema gestione rischi
- Copia AIC ottenuta in altro Stato membro o in Paese terzo e eventuali dinieghi

Allegato I Direttiva 2001/83/CE

- Dossier di registrazione: insieme dei documenti e informazioni strutturati in conformità dell'Allegato I
- 5 moduli
 - Modulo 1: dati amministrativi
 - Modulo 2: riassunti qualità, non clinica e clinica
 - Modulo 3: informazioni chimiche, farmaceutiche, biologiche
 - Modulo 4: relazioni studi non clinici
 - Modulo 5: relazioni studi clinici

Formato comune a tutte le aree ICH

Common Technical Document (CTD)

- Il dossier di registrazione strutturato in 5 moduli prende il nome di *Common Technical Document*, CTD
- Il formato, contenuto e sistema di numerazione dei 5 moduli è definito nel volume 2B dell'EudraLex "*Presentation and Content of the Dossier*"
- Eudralex è la raccolta delle regole che governano i prodotti medicinali in EU

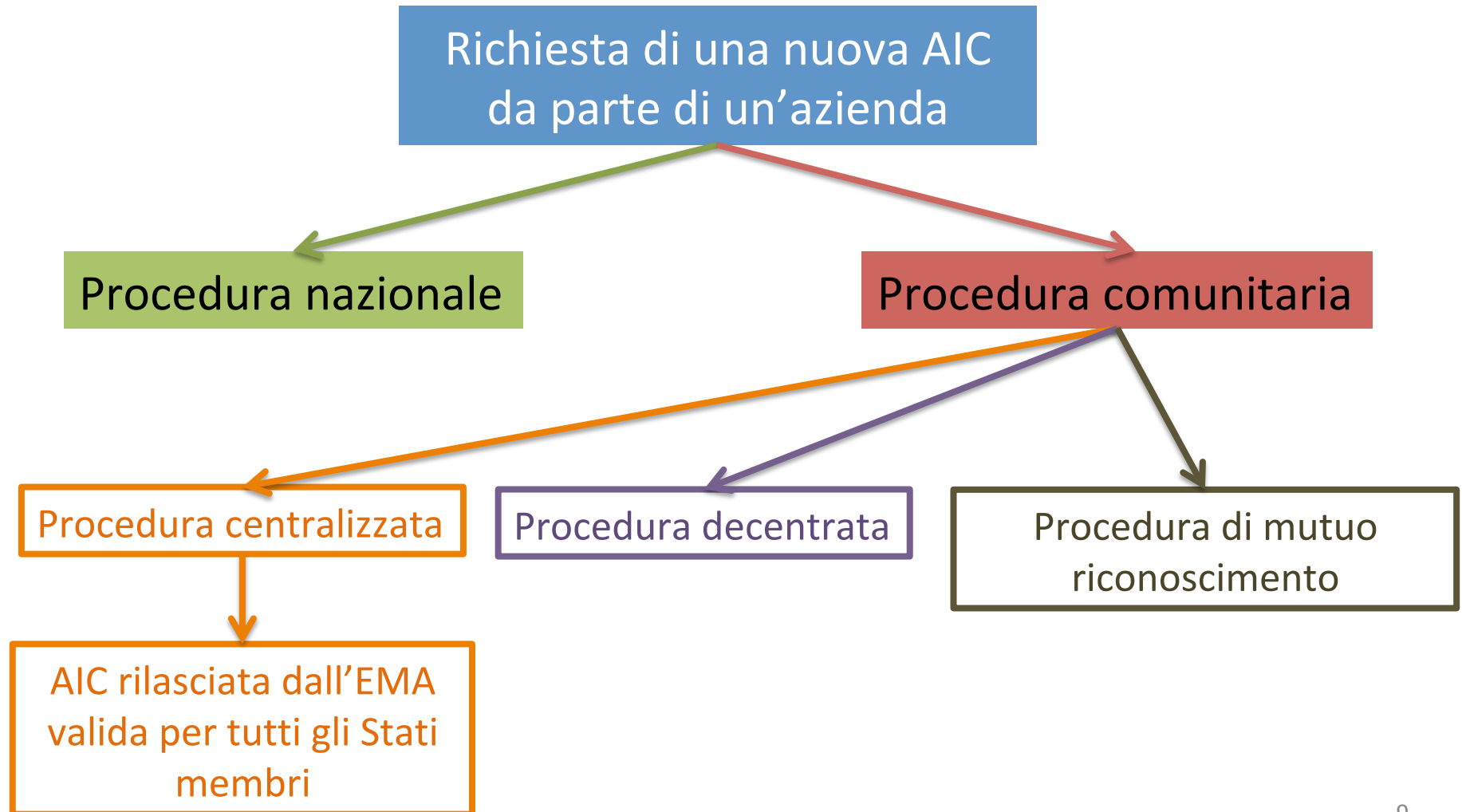
Requisiti per particolari categorie di medicinali

- Allegato I – Parte III definisce i requisiti specifici del dossier per:
 - Medicinali di origine biologica
 - Derivati dal plasma
 - Vaccini
 - Radiofarmaci e precursori
 - Medicinali omeopatici
 - Medicinali a base di erbe
 - Medicinali orfani

Requisiti per medicinali per terapie avanzate

- Allegato I – Parte IV definisce i requisiti specifici del dossier per:
 - Medicinali per terapia cellulare somatica
 - Medicinali per terapia genica
 - Prodotti ingegneria tissutale

Procedure per l'immissione in commercio dei nuovi farmaci



Direttiva 2001/83/EC

- AIC è rilasciata da Autorità Competente **nazionale**
- Recepita in Italia con Dlvo 219/2006
- Normativa di riferimento per procedure:
 - Nazionale pura
 - Europee (mutuo riconoscimento/decentrata)

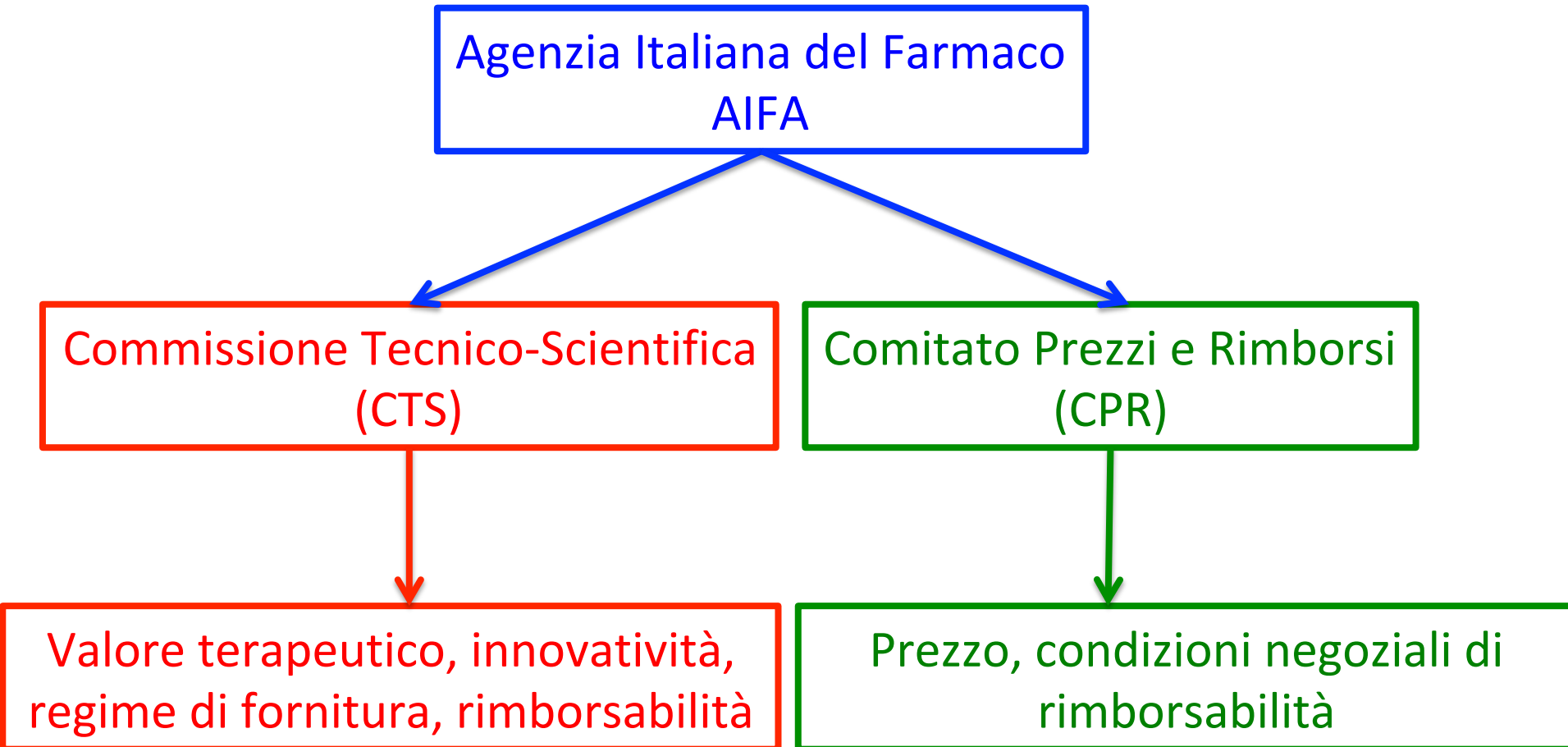
Regolamento 726/2004

- AIC è rilasciata da Autorità Competente **centrale** (Commissione Europea)
- Normativa di riferimento per la procedura centralizzata
- Direttamente applicabile in ciascuno degli Stati Membri

Procedura nazionale pura

- AIC valida esclusivamente sul territorio italiano
- Domanda presentata ad AIFA che la valuta con il supporto della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS)
- AIC nazionale rilasciata da AIFA
- Non applicabile se:
 - I medicinali rientrano nello scopo obbligatorio della procedura centralizzata
 - Lo stesso dossier è già stato valutato o in corso di valutazione in altro stato membro (mutuo riconoscimento/decentrata)

Organismi di valutazione nazionali



AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

- Ente pubblico, sotto la direzione e la vigilanza del Ministero della Salute e dell'Economia
- Autorevolezza e autonomia supportate da due Commissioni tecnico-scientifiche composte da esperti (esterni) di comprovata e documentata esperienza nel settore:
 - Commissione Tecnico-Scientifica (CTS)
 - Comitato Prezzi e Rimborso (CPR)

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

- Commissione Tecnico-Scientifica:
 - Attività connesse alle domande di AIC di nuovi medicinali (rischio/beneficio, costo/efficacia)
- Comitato Prezzi e Rimborso:
 - Attività connessa alla rimborsabilità dei farmaci

Sottomissione della domanda

- Il richiedente presenta ad AIFA una domanda corredata di tutte le informazioni e i documenti in accordo alla normativa (Direttiva 2001/83/CE recepita dal Dlvo 219/2006)
- AIFA adotta le proprie determinazioni entro 210 giorni dalla ricezione di una domanda valida

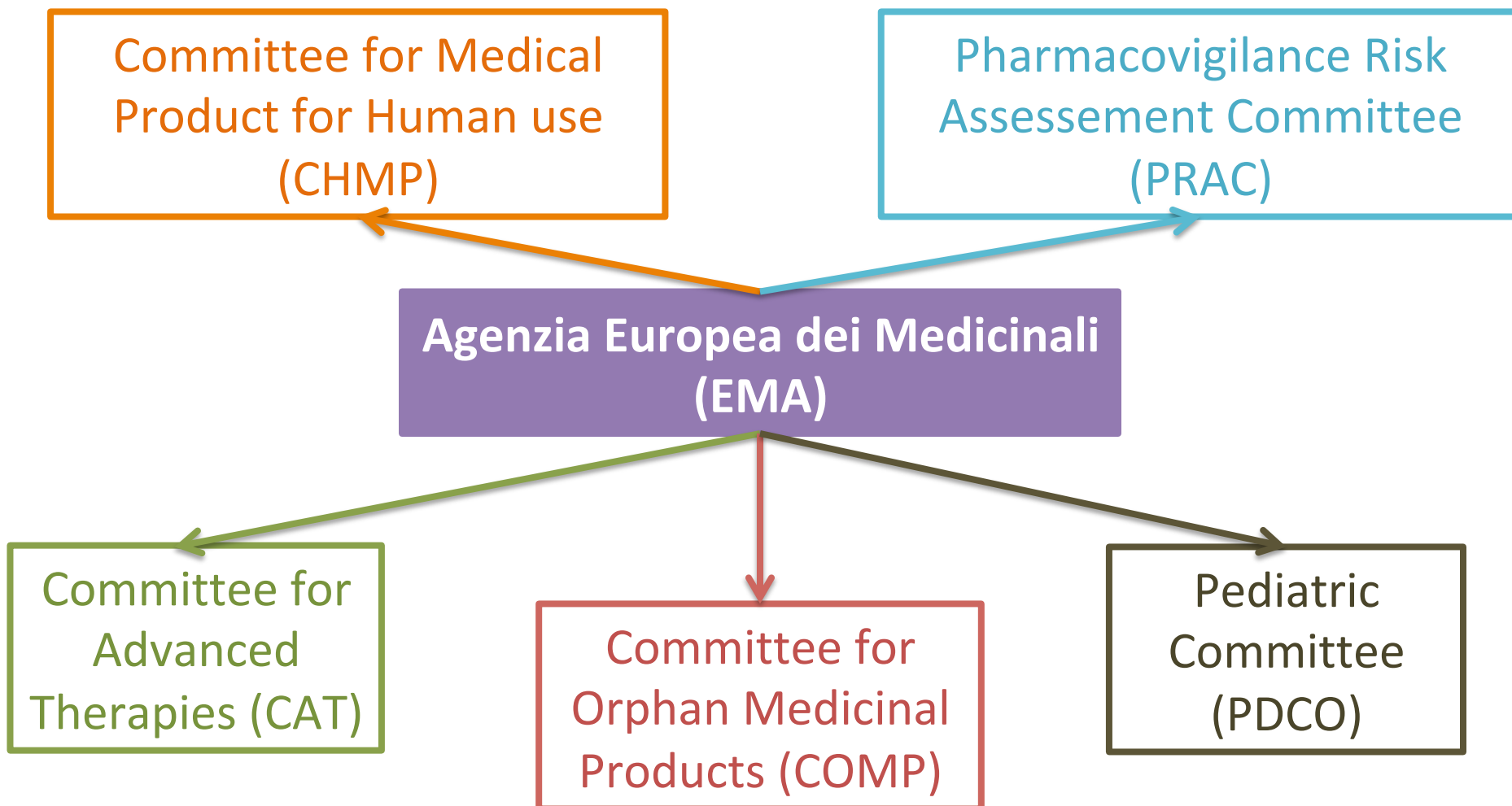
Sottomissione della domanda

- Validazione della domanda
- Istruttoria
- Parere della CTS ➔ *assessment report*
- Ratifica da parte del Consiglio di Amministrazione (Determinazione di AIC)
- Notifica al titolare, allegando RCP, FI, etichettatura
- L'estratto della Determinazione di AIC è pubblicato nella Gazzetta Ufficiale
- Prezzo e rimborsabilità

Sottomissione della domanda

- AIC in circostanze eccezionali rilasciata solo per ragioni obiettive e verificabili riportate nell'Allegato I, Parte II del Dlvo 219/2006
- Diniego dell'AIC:
 - Rapporto rischio/beneficio non favorevole
 - Efficacia terapeutica non sufficientemente documentata
 - Medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata
 - Il richiedente può presentare opposizione

Organismo di valutazione europeo



Procedure registrative europee

- AIC nazionale in più Stati membri della CE, scelti dal richiedente
- Domanda basata sullo stesso dossier in ciascuno degli Stati membri in cui si vuole ottenere AIC
- Valutazione effettuata da Autorità Competente di uno Stato Membro di Riferimento (RMS) e riconosciuta da uno o più Stati membri interessati (Concerned Member States, CMSs)

Procedure registrative europee

- Procedura di mutuo riconoscimento (MRP)
- Procedura decentrata (DCP)
- Si differenziano per lo stato autorizzativo del medicinale al momento della domanda

Procedura di mutuo riconoscimento (MRP)

- Il medicinale ha già ottenuto l'AIC in uno Stato membro che assume il ruolo di Reference Member State (RMS)
- Il titolare sottomette la domanda negli Stati membri in cui vuole ottenere l'AIC – Concerned Member States (CMSs) – che riconoscono l'AIC già rilasciata da RMS
- Uso ripetuto della MRP

Procedura decentrata (DCP)

- Il medicinale non è mai stato autorizzato in nessun Stato membro
- Il richiedente sceglie lo Stato membro che avrà il ruolo di RMS
- La domanda è sottomessa contemporaneamente nel RMS e nei CMSs in cui vuole ottenere l'AIC

Procedura centralizzata

- Unica AIC comunitaria valida contemporaneamente in tutti gli Stati membri della CE
- Unica domanda di autorizzazione all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)
- Valutazione tramite *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) che tiene in considerazione le raccomandazioni del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC)
- AIC rilasciata da Commissione Europea in qualità di Autorità Competente centrale (*EC decision*)

Procedura centralizzata

- E' obbligatoria per:
 - Medicinali derivanti da procedimenti biotecnologici
 - Medicinali per terapie avanzate:
 - Terapia cellulare somatica
 - Terapia genica
 - Prodotti ingegneria tissutale
 - Medicinali orfani
 - Medicinali contenenti una nuova sostanza attiva[^] per il trattamento di: AIDS, cancro, disordini neurodegenerativi, diabete, malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie, malattie virali

[^] non autorizzata nella CE alla data 20/11/2005 di entrata in vigore del regolamento 726/2004

Procedura centralizzata

- E' opzionale per:
 - Qualsiasi altro medicinale che non rientra nelle categorie precedenti e **può** essere autorizzato secondo procedura centralizzata **se** soddisfa una delle seguenti condizioni:
 - Contiene una nuova sostanza attiva
 - Costituisce un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico o il rilascio di un'autorizzazione centralizzata è nell'interesse dei pazienti

Procedura centralizzata

- Attività precedenti la sottomissione
 - *Scientific advice*
 - *Letter of intent*
- Esito della ammissibilità alla procedura centralizzata
 - Rapporteur/Co-Rapporteur
 - Product Team
 - CHMP
 - PRAC
- Presentazione della domanda
- Validazione della domanda
- Avvio della procedura: EMA assicura il rilascio di un parere entro 210 gg dall'inizio della procedura (esclusi i clock-stop)
- Valutazione
- Eventuale riesame: entro 15 gg comunicare l'intenzione, entro 60 gg richiedere il riesame

Procedura centralizzata

- A procedura conclusa la Commissione Europea adotta una decisione definitiva che viene pubblicata nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea ed include la data di autorizzazione e il numero di iscrizione nel registro comunitario
- In seguito all'adozione della EC Decision L'EMA pubblica l'EPAR (*Electronic Public Assessment Report*) sul proprio sito web
- L'EPAR è il CHMP *Assessment Report* privo delle informazioni commerciali a carattere riservato e contiene un sommario comprensibile per il pubblico
- Prima della commercializzazione in Italia, deve essere stabilito il regime di fornitura, il prezzo e le condizioni per la eventuale rimborsabilità a carico del SSN

Classi di rimborsabilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN)

Classi di rimborsabilità	
Fascia A	Rimborsati dal SSN con o senza Nota AIFA [^] (con o senza Piano Terapeutico)
Fascia H	Rimborsati dal SSN e dispensabili in ambito ospedaliero o in strutture assimilabili
Fascia C	Non rimborsati dal SSN
Fascia C non negoziata (Cnn)	Medicinali automaticamente inseriti in questa classe dopo aver ricevuto l'AIC in attesa della negoziazione di prezzo/rimborso

[^] le Note AIFA limitano la rimborsabilità di alcuni medicinali sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura, in modo da garantirne un uso appropriato. La Nota consente il rimborso nelle sole condizioni rilevanti e per quei pazienti con maggiore necessità. Sono periodicamente revisionate per adattarsi alle nuove evidenze scientifiche

Sistemi di accesso accelerato – *unmet clinical needs*

Conditional marketing authorization (CMA) EMA

- Possibile finché non siano disponibili dati a conferma del rapporto beneficio/rischio a supporto di una normale autorizzazione
- Validità annuale rinnovabile

Approval under exceptional circumstances EMA

- Farmaci per patologia molto rare

Breakthrough therapy FDA

- Quando le evidenze cliniche preliminari indicano un possibile sostanziale miglioramento di un endpoint clinicamente significativo (morbilità irreversibile, mortalità, sintomi gravi)

Adaptive licensing EMA & FDA

- Meccanismi gradualali e progressivi di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci per importanti unmet medical needs
- Periodica rivalutazione del profilo beneficio/rischio nella fase post-marketing.

Meccanismi di accesso rapido attivi in EU o USA

Meccanismi di accesso rapido

Accelerated Approval (AA)	FDA/USA
Priority review	FDA/USA
Fast track	FDA/USA
Breakthrough therapy	FDA/USA
Conditional Marketing Authorization (CMA) [^]	EMA/EU
Approval under exceptional circumstances	EMA/EU
Accelerated assesement	EMA/EU
Adaptive licensing	EMA/FDA

[^] utilizzata da BioNTech e Pfizer per la domanda di autorizzazione per il vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 presentata all'EMA

LINK UTILI

- Sito EMA, sezione dedicata alle procedure regolatorie per i medicinali per uso umano
<https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information>
- Sito CMDh, sezione dedicata ai medicinali per uso umano <http://www.hma.eu/cmdh.html>
- Sito commissione Europea, sezione dedicata all'EudraLex
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en