



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI
SCIENZE FARMACEUTICHE

Prof. Paola Minghetti

Facoltà di scienze del farmaco

Università degli Studi di Milano



Requisiti fondamentali di un medicinale

QUALITA'

SICUREZZA

EFFICACIA

... in aggiunta ...

Sostenibilità economica



“La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti (omissis)”

(art. 32, Costituzione della Repubblica italiana)

MEDICINALE

Tutela della Salute
Pubblica

Ottenimento cure a
carico dello Stato

Compatibilità,
economicità dell'
assistenza farmaceutica



Tutela della Salute
Pubblica

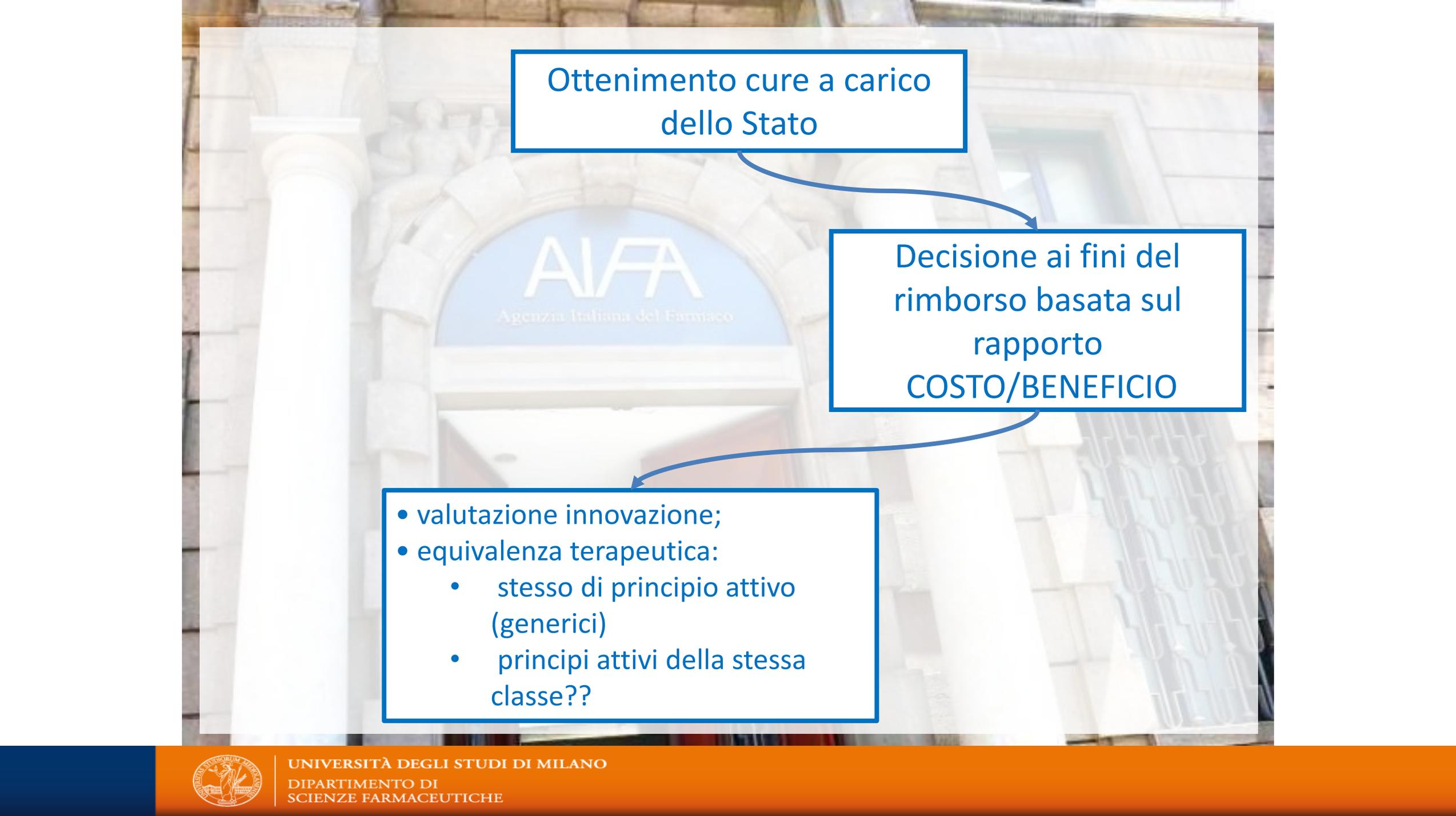
Valutazione qualità
efficacia e sicurezza

- regolamenti e direttive UE
(65/65/CEE, 2001/83/CE ...)
- linee guida EMA

AP (AIFA)
AIC (AIFA/EMA)

Valutazione positiva
rapporto RISCHIO/BENEFICIO





Ottenimento cure a carico
dello Stato

Decisione ai fini del
rimborso basata sul
rapporto
COSTO/BENEFICIO

- valutazione innovazione;
- equivalenza terapeutica:
 - stesso di principio attivo (generici)
 - principi attivi della stessa classe??



Requisiti fondamentali di un medicinale

Per i medicinali di origine industriale i requisiti
sono assicurati mediante:

**Autorizzazione
alla produzione
(AP)**

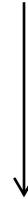
Qualità

**Autorizzazione
all'immissione in commercio
(AIC)**

**Qualità Sicurezza
Efficacia**



L'autorizzazione alla produzione (AP) è sempre necessaria

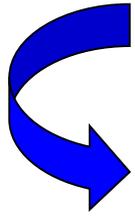


affinché un medicinale industriale possa legittimamente essere commercializzato: **l'azienda produttrice deve essere in possesso dell'autorizzazione preventiva alla produzione (AP)** rilasciata in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

(art. 50, Dlvo 219/06)



MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE



con AIC

- nome di fantasia non confondibile con la denominazione comune,
- denominazione comune o scientifica accompagnata da un marchio o dal nome del titolare dell'AIC

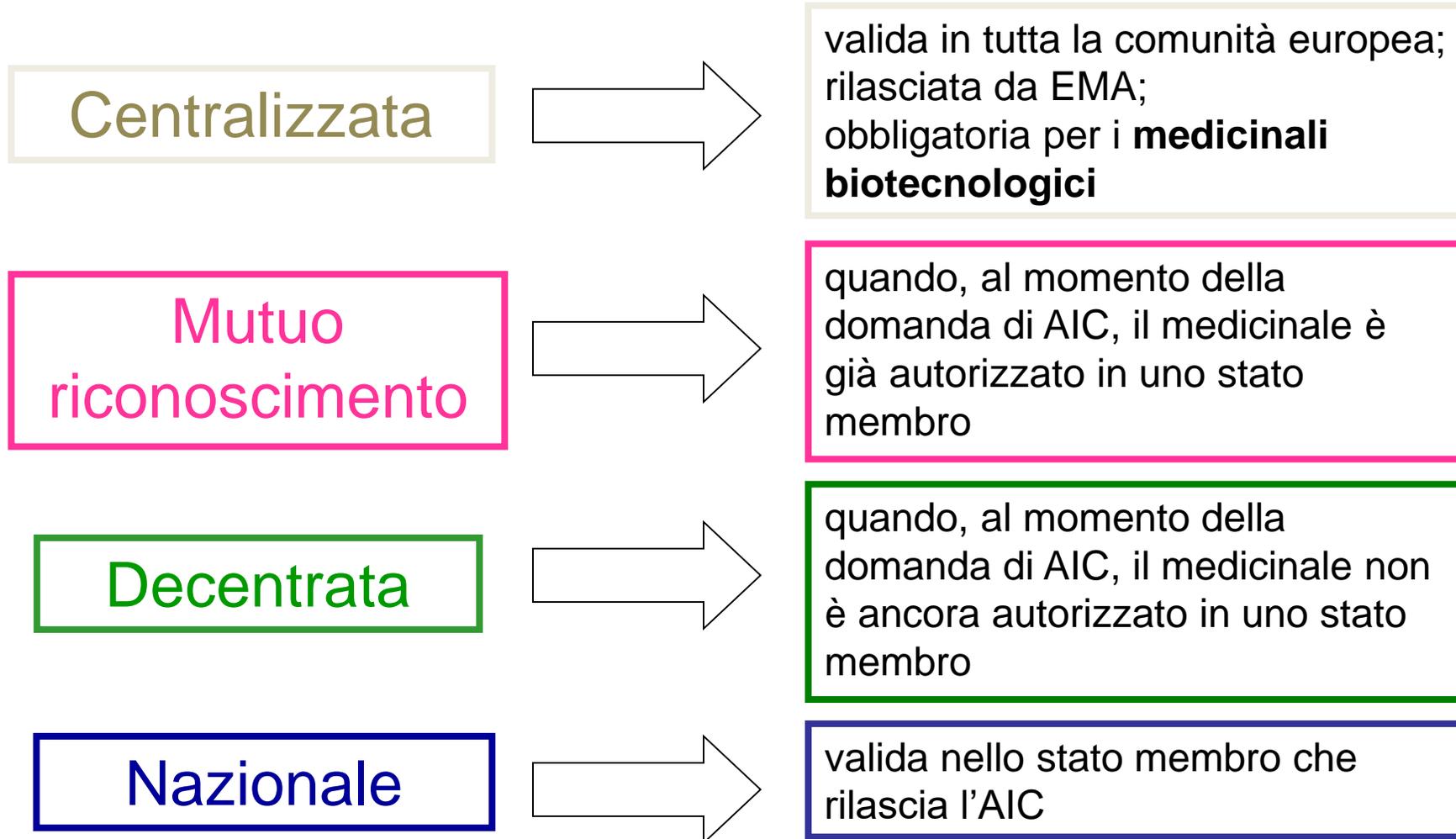


senza AIC

- medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo (art. 3);
- medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità (art. 5)



Procedure di ottenimento dell'AIC



Common Technical Document (CTD)

MODULO 1	Informazioni amministrative
MODULO 2	Riassunti
MODULO 3	Informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche (Qualità)
MODULO 4	Relazioni non cliniche (Sicurezza)
MODULO 5	Relazioni sugli studi clinici (Efficacia)



AIC CENTRALIZZATA

Evaluating a marketing-authorisation application under the centralised procedure can take up to 210 days, not counting clock stops when applicants have to provide additional information.



Early access to medicines





Early Access Programs



AIC
circostanze
eccezionali

Procedura di
valutazione
accelerata

AIC
condizionata

Compassionate
Use Programs
(CUP)

Named Patient
Programs (NPP)

Art. 14(9)
Reg. CE 726/04

Reg. CE 507/06

Art. 83(1)
Reg. CE 726/04

Art. 5
Dir. 2001/83/CE

EMA regulatory tools

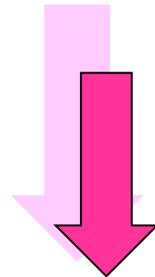
National regulatory tools





AIC CENTRALIZZATA condizionata

Nel caso di determinate categorie di medicinali, l'AIC può essere rilasciata a condizione che il richiedente ottemperi a determinati obblighi specifici.



Questa autorizzazione è prevista per
la procedura centralizzata
(art. 14, c. 7 del Regolamento CE n. 726/2004)

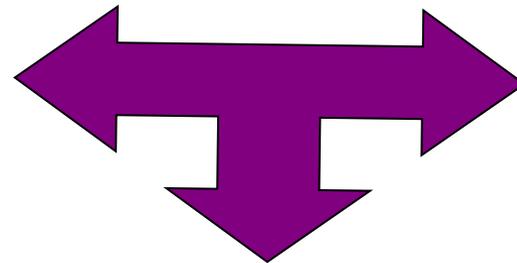




AIC CENTRALIZZATA condizionata

Questa procedura si può applicare ai medicinali appartenenti ad una delle seguenti categorie:

Medicinali designati come medicinali orfani



Medicinali da utilizzare in situazioni di emergenza in risposta a minacce per la salute pubblica

Medicinali destinati al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali





AIC CENTRALIZZATA condizionata

È un'autorizzazione basata su dati meno completi di quelli normalmente richiesti, ma deve comunque risultare dalla documentazione

un **rapporto rischio/beneficio positivo**.



L'AIC condizionata è rilasciata prima che tutti i dati siano disponibili.

In genere **mancano i dati clinici**.

Essa non è tuttavia destinata a rimanere condizionata a tempo indeterminato!!





AIC CENTRALIZZATA condizionata

L'AIC condizionata può essere

richiesta
dall'azienda che
intende
immettere il
medicinale sul
mercato

proposta dal
comitato per i
medicinali per
uso umano





AIC CENTRALIZZATA condizionata

L'AIC condizionata viene rilasciata quando sono rispettate tutte le seguenti condizioni:

- Il rapporto rischio/beneficio del medicinale è positivo;
- Il richiedente può in seguito fornire i dati clinici completi;
- Il medicinale risponde ad esigenze mediche insoddisfatte;
- I benefici per la salute pubblica superano il rischio inerente al fatto che occorrono ancora dati supplementari.





AIC CENTRALIZZATA condizionata

Ha validità di un anno.

Il titolare nel frattempo ha l'obbligo di:

- completare gli studi in corso per fornire i dati clinici e di soddisfare gli altri obblighi che possono essere stati imposti al momento del rilascio dell'autorizzazione;
- **Presentare periodici reports aggiornati, su richiesta o al massimo ogni sei mesi.**





AIC CENTRALIZZATA condizionata

Dopo il periodo di un anno l'AIC condizionata può essere rinnovata annualmente.

La richiesta di rinnovo deve essere presentata al massimo sei mesi prima della sua scadenza.

Il comitato (CHMP) valuta la domanda di rinnovo tenendo conto degli obblighi specifici contenuti nell'autorizzazione e del calendario per soddisfarli.





TEMPI PER IL RINNOVO

Giorno 1	Inizio della valutazione
Giorno 40	Invio del report del RMS al CMS
Giorno 60	Prima discussione del CHMP <ul style="list-style-type: none">■ Se non ci sono problemi rilevanti : adozione dell'opinione del CHMP■ Se ci sono problemi rilevanti: stesura di una lista dei problemi + possibile decisione di concedere una spiegazione orale al titolare dell'autorizzazione condizionata
Giorno 70	Risposta del titolare riguardo ai problemi rilevati
Giorno 80	Revisione dei report
Giorno 90	Spiegazione orale da parte del titolare (se applicabile) Decisione del CHMP





AIC CENTRALIZZATA condizionata

Dopo la presentazione di una domanda di rinnovo, l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata resta valida finché la Commissione non abbia adottato una decisione a norma dell'art. 10 del reg. 726/04.



Si segue l'iter finale della procedura centralizzata





AIC CENTRALIZZATA condizionata

Quando gli obblighi specifici sono stati soddisfatti, il comitato può in qualsiasi momento rilasciare l'AIC di cui all'articolo 14, comma 1 del Regolamento (CE) n. 726/2004



Rilascia in automatico l'AIC,
senza instaurare alcun tipo di procedimento





AIC CENTRALIZZATA condizionata

Medicinal Product	Therapeutic area	International non-proprietary name (INN) / common name	MA	Revision
Sirturo	Tuberculosis, Multidrug-Resistant	bedaquiline	2014	2018
Venclyxto	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell	venetoclax	2016	2018
Pixuvri	Lymphoma, Non-Hodgkin	pixantrone dimaleate	2012	2018
Lartruvo	Sarcoma	olaratumab	2016	2018
Ocaliva	Liver Cirrhosis, Biliary	obeticholic acid	2016	2018
Caprelsa	Thyroid Neoplasms	vandetanib	2012	2018
Holoclar	Stem Cell Transplantation, Corneal Diseases	[human corneal epithelial cells]	2015	2017
Zalmoxis	Hematopoietic Stem Cell Transplantation [...]	[allogeneic T cells genetically modified]	2016	2018
Bavencio	Neuroendocrine Tumors	avelumab	2017	2018
Crysvita	Hypophosphatemia, Familial [...]	burosumab	2018	2018
Cometriq	Thyroid Neoplasms	cabozantinib	2014	2018
Ninlaro	Multiple Myeloma	ixazomib	2016	2018
Natpar	Hypoparathyroidism	parathyroid hormone	2017	2018
Rubraca	Ovarian Neoplasms	rucaparib	2018	2018
Adcetris	Lymphoma, Non-Hodgkin, Hodgkin Disease	brentuximab vedotin	2012	2018
Bosulif	Leukemia, Myeloid	bosutinib	2013	2018
Deltyba	Tuberculosis, Multidrug-Resistant	delamanid	2014	2018
Translarna	Muscular Dystrophy, Duchenne	ataluren	2014	2018



Orphan medicine



Antineoplastic agent





AIC CENTRALIZZATA

“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

L'AIC può essere rilasciata
in circostanze eccezionali
a condizione che il richiedente istituisca
meccanismi specifici, in particolare concernenti la
sicurezza del medicinale
e
informi le autorità competenti **in merito a qualsiasi**
incidente collegato all'impiego del medicinale

ART. 14, c. 8, Reg. 726/04





AIC CENTRALIZZATA

“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

SI APPLICA AI MEDICINALI DI CUI ALL'ART. 3 DEL
REGOLAMENTO 726/04





AIC CENTRALIZZATA

“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

L'AIC viene rilasciata



- ❑ ragioni obiettive e verificabili;
- ❑ motivi previsti dall'allegato I della direttiva 2001/83/CE

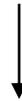




AIC CENTRALIZZATA

“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Allegato I della direttiva 2001/83/CE



Quando, **per talune indicazioni terapeutiche**, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sulla **qualità, l'efficacia e la non nocività del medicinale** nelle normali condizioni di impiego in quanto:





AIC CENTRALIZZATA

“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Allegato I della direttiva 2001/83/CE



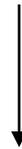
- i casi per i quali sono indicati i medicinali di cui trattasi **sono tanto rari** che il richiedente non può essere ragionevolmente obbligato a fornire informazioni complete;
- il grado **di sviluppo della scienza non consente** di dare le informazioni complete;
 - i principi **di deontologia medica generalmente ammessi vietano** di raccogliere tali dati informativi





AIC CENTRALIZZATA
“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Allegato I della direttiva 2001/83/CE



**VIENE RILASCIATA L’AIC
MA
ALLE SEGUENTI:**





AIC CENTRALIZZATA

“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Allegato I della direttiva 2001/83/CE

CONDIZIONI

- A) Il richiedente porta a termine un **determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente**; in base ai risultati ottenuti si procederà ad una nuova valutazione del profilo effetti positivi/negativi;
- B) Il medicinale considerato deve essere venduto **solo su prescrizione medica e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico**, possibilmente in ambiente ospedaliero, nel caso; nel caso di radiofarmaci la somministrazione può essere eseguita unicamente da una persona debitamente autorizzata





AIC CENTRALIZZATA

“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Allegato I della direttiva 2001/83/CE

CONDIZIONI

- C) Il foglio illustrativo unito al medicinale e tutte le altre informazioni di carattere sanitario **debbono richiamare l'attenzione del medico curante sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati**, non esistono ancora sufficienti elementi di informazioni sul medicinale considerato.





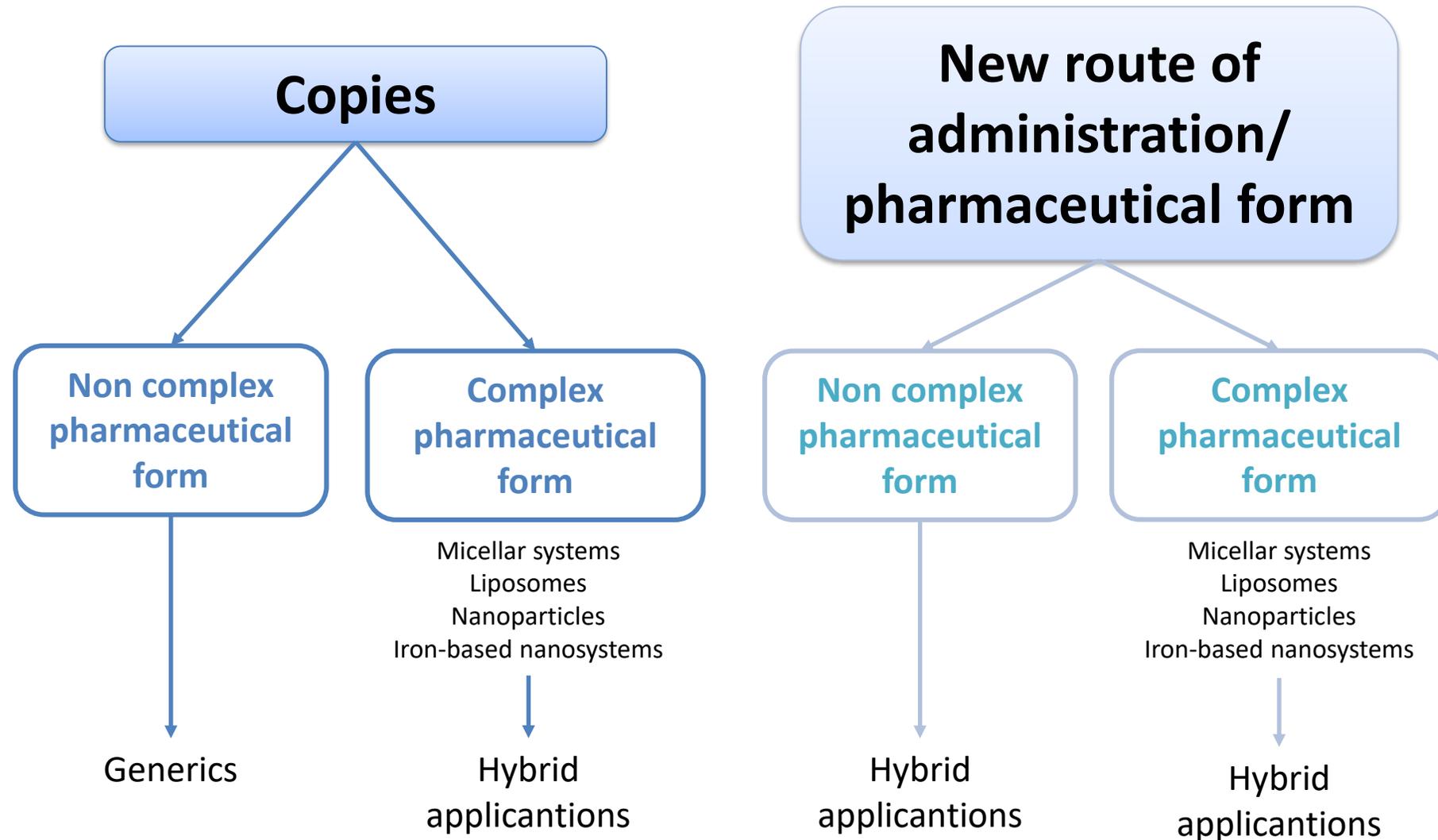
AIC CENTRALIZZATA

“CIRCOSTANZE ECCEZIONALI”

Prima di richiedere la procedura per “circostanze eccezionali” occorre sottoporre all’EMA **una richiesta accompagnata dalla documentazione comprovante** la necessità di utilizzo di tale procedura, almeno 4-6 mesi prima dalla domanda di AIC



Old small molecules in new medicinal products



Medicinale Biosimilare

Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni

art. 10, comma 7 DLvo n. 219/06



Equivalenza terapeutica e sostituibilità

La sostituibilità fra due medicinali è oggi ammessa se attuata tra prodotti ricompresi nelle **liste di trasparenza**: un elenco dei medicinali bioequivalenti corredato dal prezzo di rimborso della classe, pubblicato nel sito web dell'AIFA e periodicamente aggiornato

SUL TERRITORIO

- Il farmacista può sostituire quanto prescritto dal medico dispensando un medicinale, scelto tra quelli ricompresi nell'elenco avente prezzo più basso.
- Se il paziente non accetta la sostituzione o il medico la vieta espressamente il paziente sarà tenuto a corrispondere la differenza di prezzo.



Equivalenza terapeutica e sostituibilità biosimilari

Con la Legge di stabilità 2017 (Legge n. 232/2016), per la prima volta in Italia una norma sancisce il divieto esplicito di sostituzione per i medicinali biosimilari.

Prima della Legge di stabilità 2017 la possibilità di sostituzione da parte del farmacista non era di fatto ammessa, in quanto nessun biosimilare è stato inserito da AIFA nelle liste di trasparenza.



AIFA Position Paper - Il Farmaci Biosimilari (2018)

prodotto farmaceutico **intercambiabile**: un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica» (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).

sostituibilità: riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

sostituibilità automatica (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

Determina AIFA 20 aprile 2018, n. 629



AIFA Position Paper - Il Farmaci Biosimilari (2018)

la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione al paziente sull'uso dei biosimilari

Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento.

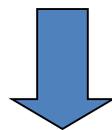
Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura.

Determina AIFA 20 aprile 2018, n. 629



AIFA Position Paper - Il Farmaci Biosimilari (2018)

in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili



non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale



l'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso

Determina AIFA 20 aprile 2018, n. 629



Grazie per l'attenzione

