

LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE E I PRINCIPI DI ACCESSO AL FARMACO

Pasquale Pierimarchi

Febbraio / Novembre 2015



ARGOMENTI DELLA PRESENTAZIONE

1. Quadro regolatorio europeo
2. Struttura e funzioni delle Agenzie Regolatorie
3. Procedure autorizzative dei farmaci
4. Basi legali delle domande di AIC
5. Dall'AIC all'accesso al farmaco



ARMONIZZAZIONE DELLA LEGISLAZIONE FARMACEUTICA



La Commissione Europea ha adottato misure normative per armonizzare in tutti gli stati membri le disposizioni sui medicinali :

Direttiva 2001/83/CE e successive Direttive di modifica recepite in Italia con il
Decreto Legislativo n. 219 del 2006



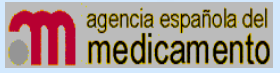
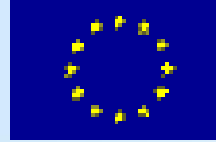
AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI EMA

Istituzione e funzioni

- L'EMA è stata istituita nel 1993 mediante il regolamento N. 2309/93/CE
- È un organo decentrato dell'Unione Europea con sede a Londra
- Il suo compito principale è di tutelare e promuovere la sanità pubblica e la salute degli animali
- L'EMA è responsabile della valutazione scientifica delle domande di autorizzazione europea di immissione in commercio per i medicinali.



Il network di EMA



AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI

Struttura organizzativa

- **Comitati scientifici**

- CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
- CVMP: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
- COMP: Committee for Orphan Medicinal Products
- HPMC: Herbal Medicinal Products Committee
- PDCO: Paediatric Committee
- CAT: Committee for Advanced Therapies

- **Gruppo di coordinamento**

- CMDh: Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures - Human
- CMDv: Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures - Veterinary

- **Gruppi di lavoro**



CODICE COMUNITARIO DEI MEDICINALI

OBIETTIVO: TUTELA DELLA SALUTE DEI PAZIENTI

Direttiva 2001/83/CE e s.m.i.

- Nessun medicinale può essere commercializzato se non è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio dall'EMA e/o dalle Agenzie nazionali
- L'iter autorizzativo prevede la valutazione del medicinale secondo delle regole e dei regimi di controllo standardizzati
- Il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce la qualità, la sicurezza e l'efficacia



TIPOLOGIE DI PROCEDURE AUTORIZZATIVE

- **Procedura centralizzata**
 - AIC valida simultaneamente in tutti i paesi dell'Unione Europea
- **Procedura di mutuo riconoscimento**
 - AIC vale nei Paesi coinvolti nella procedura
- **Procedura decentrata**
 - AIC vale nei Paesi coinvolti nella procedura
- **Procedura nazionale**
 - AIC vale nel contesto nazionale in cui si effettua la domanda



PROCEDURA CENTRALIZZATA

Tipologie

- *Procedura di AIC completa*
- *Procedura per circostanze eccezionali*
- *Procedura di AIC condizionata*

Comitato di riferimento: CHMP

- Organo internazionale, costituito da un componente effettivo, più un membro per ciascun paese dell'Unione Europea
- È responsabile dell'elaborazione dei pareri relativi alle valutazioni scientifiche dei medicinali per uso umano prima e dopo l'autorizzazione



PROCEDURA CENTRALIZZATA

È obbligatoria per

- Medicinali biotecnologici
- Medicinali per il trattamento delle malattie rare

Nuovi principi attivi per il trattamento delle seguenti patologie:

- HIV
- Cancro
- Neurodegenerative
- Diabete
- Autoimmuni
- Virali

È facoltativa per

- Medicinali che siano giudicati innovativi sul piano terapeutico, scientifico o tecnologico
- Prodotti considerati importanti per l'interesse del paziente o della comunità
- Generici di specialità approvate per procedura centralizzata



STEP PRINCIPALI DELLA PROCEDURA CENTRALIZZATA

- L'EMA incarica due membri del CHMP, definiti *Rapporteur e CoRapporteur*
- Rapp e Corapp preparano gli *Assessment Report* ovvero una sintesi del dossier di valutazione
- Le opinioni sono discusse collegialmente con tutti i membri del CHMP
- **Parer finale del CHMP**
- **Decisione finale Commissione Europea**



PROCEDURA CENTRALIZZATA

PUNTI CHIAVE

Iter regolatorio di valutazione

- Concessione di 1 AIC valida in tutti gli stati membri dell'Unione Europea
- L'iter procedurale ha una durata di 210 giorni
- Definizione della denominazione del medicinale
- Stampati identici in tutta l'Unione Europea
- Trasparenza delle procedure: pubblicazione dell'Europeana Public Assessment Report



EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT

Trasparenza delle procedure

- L'EPAR è il documento che descrive secondo quali criteri il CHMP ha valutato il medicinale e formulato le raccomandazioni su come impiegarlo
- La redazione dell' European Public Assessment Report (EPAR) è effettuata al termine della procedura di autorizzazione
- È disponibile on-line sul sito dell'EMA e della Commissione Europea
- Comprende la sezione relativa agli stampati:
 - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - Foglio illustrativo
 - Etichettatura



PROCEDURA PER CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Regolamento CE n. 726/2004

Requisiti

L'Applicant deve dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sulla qualità, l'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni di impiego in quanto:

- **Patologie talmente rare** 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



PROCEDURA PER CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

Regolamento CE n. 2001/83

Condizioni per il rilascio dell'AIC

- L'Applicant si impegna a portare a termine un determinato programma di studi entro tempi prestabiliti
- **Il medicinale considerato deve essere venduto solo su prescrizione medica**
- Il foglio illustrativo unito al medicinale e tutte le altre informazioni di carattere sanitario debbono richiamare l'attenzione del **medico sul fatto che non esistono ancora sufficienti elementi di informazioni sul medicinale considerato.**



PROCEDURA DI RILASCIO AIC CONDIZIONATA

Regolamento CE n. 507/2006

- È un'autorizzazione basata su dati incompleti di quelli normalmente richiesti, ma comunque un **rapporto rischio/beneficio positivo**.
- Essa non è tuttavia destinata a rimanere condizionata a tempo indeterminato

È applicabile per

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



PROCEDURA DI RILASCIO AIC CONDIZIONATA

Condizioni per il rilascio

- 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.

Il titolare ha l'obbligo di:

- Completare gli studi in corso per fornire i dati clinici;
- Presentare reports periodici, su richiesta o al massimo ogni sei mesi.



DIFFERENZE TRA LE PROCEDURA DI RILASCIO AIC CONDIZIONATA E IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

AIC CONDIZIONATA	AIC IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI
È previsto che l'Applicant fornisca i dati mancanti che implica la conversione ad una procedura di autorizzazione completa	Si presume che l'Applicant non potrà fornire dei dati completi



PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO E DECENTRATA

Comitato di riferimento

- **CMDh**: gruppo di Coordinamento delle Procedure Decentrate e di Mutuo riconoscimento
- Gruppo in seno all'EMA composto da un rappresentante di ciascun stato membro.
- Esamina tutte le questioni concernenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in due o più Stati membri,
- Considera le questioni oggetto di divergenza e facilita il raggiungimento di un accordo tra gli Stati Membri
- Facilita la soluzione delle situazioni di tipo procedurale, regolatorio, scientifico che derivano da procedure di mutuo riconoscimento e decentrate



PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO

Direttiva 2001/83/CE

La procedura di **mutuo riconoscimento** (MRP) si basa sul principio dell'estensione di un'AIC

Viene così definita un'AIC rilasciata da uno Stato Membro e riconosciuta da altri Stati membri

Per ottenere l'AIC, l'Applicant presenta in tali Stati una domanda basata su un dossier identico.

È applicabile per

- I medicinali già autorizzati in uno Stato membro
- Medicinali per i quali non è obbligatoria la procedura centralizzata



PROCEDURA DECENTRATA

La procedura decentrata è applicabile :

- **Quando il medicinale non è stato preventivamente autorizzato in uno Stato membro**
- La domanda è presentata contemporaneamente nello Stato di riferimento e in uno o più Paesi della Comunità europea
- Tutti i medicinali per i quali la centralizzata non è obbligatoria
- Le autorità competenti sono gli stati Membri (RMS e CMS)
- La base per il riconoscimento dell'autorizzazione resta sempre il rapporto di valutazione dello Stato Membro di riferimento



ITER PROCEDURALE DECENTRATA

Prima fase Nazionale

- Presentazione della prima domanda di autorizzazione in uno stato membro
- L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) emana parere positivo e concede l'AIC
- L'AIFA, che per prima ha valutato ed autorizzato il medicinale sarà considerata lo Stato Membro di Riferimento (RMS) della procedura per l'estensione a livello europeo
- L'RMS è il punto di riferimento della procedura

L'Applicant richiede l'estensione dell'AIC in uno o più stati membri



ITER PROCEDURALE

Seconda fase Europea

- Il titolare dell'AIC chiede al RMS di preparare un rapporto di valutazione (Assessment Report) del medicinale.
- L'Assessment Report e gli stampati sono trasmessi agli Stati membri interessati
- Gli Stati Membri approvano l'Assessment Report, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano lo Stato membro di riferimento.
- Qualora uno Stato membro sollevi obiezioni i punti di disaccordo nella valutazione dei singoli Stati interessati vengono discussi dal CMDh per raggiungere un accordo



PROCEDURA NAZIONALE

È applicabile per

- Medicinali non autorizzabili secondo la procedura centralizzata
- Medicinali generici
- Medicinali da autorizzare secondo le procedure di mutuo riconoscimento o decentrata
- Medicinali omeopatici e vegetali
- Variazioni di medicinali già autorizzati che possono riguardare modifiche ad esempio del processo produttivo, nuove indicazioni etc.



CONFRONTO TRA LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE

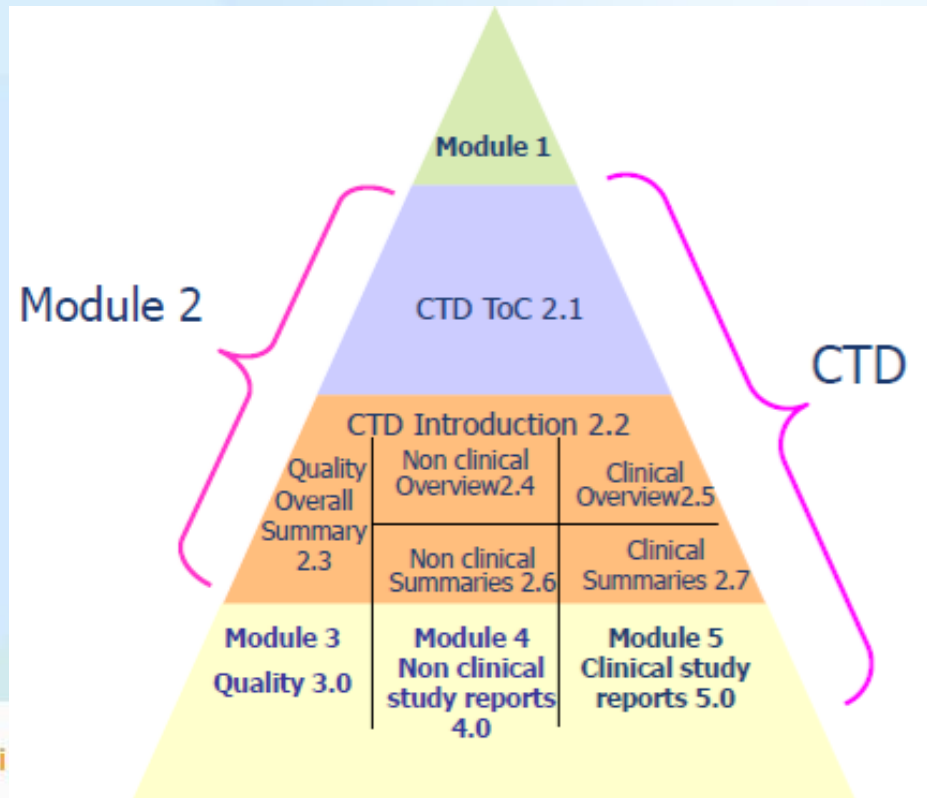
PROCEDURA	STATI MEMBRI COINVOLTI	TEMPISTICHE	ORGANISMI INTERESSATI
CENTRALIZZATA	Tutti gli stati dell'Unione Europea	210	<ul style="list-style-type: none">• EMA• Commissione Europea• Stati membri
MUTUO RICONOSCIMENTO	Almeno due stati membri	90	<ul style="list-style-type: none">• Stati membri• EMA (CMDh)
DECENTRATA	Almeno due stati membri	210	<ul style="list-style-type: none">• Stati membri• EMA (CMDh)
NAZIONALE	Solo lo stato in cui è stata presentata la domanda	210	<ul style="list-style-type: none">• Autorità nazionale



STRUTTURA DEL COMMON TECHNICAL DOCUMENT

Requisiti necessari per l'approvazione di un medicinale

- Modulo 2: riassunti dei dati dei moduli 3,4 e 5
- Modulo 3: dati chimico-farmaceutici (processo di produzione etc..)
- Modulo 4: risultati della sperimentazione preclinica
- Modulo 5: dati della sperimentazione clinica e rapporto rischio/beneficio



TIPOLOGIE DI DOMANDE

D.Lgs 219/2006 e s.m.i

- Domande **complete** che prevede la presentazione di un dossier completo
- Domande **semplificate** per medicinali generici (Bioequivalenza)
- Domande **bibliografiche** (prodotti herbal Valeriana)
- Domande di **associazioni fisse**
- Norme speciali applicabili ai *medicinali omeopatici e ai medicinali di origine vegetale* di uso tradizionale (solo Modulo 3)



BASE LEGALE DELLE AIC

TIPOLOGIA DI DOMANDA	TIPOLOGIA DI MEDICINALE	QUALITÀ	SICUREZZA	EFFICACIA
COMPLETA	Qualsiasi farmaco che non ha mai ottenuto un'AIC	Dati originali	Dati originali	Dati originali
SEMPLIFICATA	Generici	Dati originali	Studio di bioequivalenza	
BIBLIOGRAFICHE	Qualsiasi farmaco già autorizzato	Dati originali	Estrapolate dalla letteratura scientifica	
ASSOCIAZIONI FISSE	Qualsiasi associazione di principi attivi	Dati originali	Dati originali e se pertinente anche bibliografici	



DAL CTD AGLI OPERATORI SANITARI

- Tutte le informazioni contenute nel CTD sono riportate in forma semplificata negli stampati:
 - **Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)**
 - Foglio Illustrativo
 - Etichettatura del medicinale
- L'obiettivo è di fornire i dati rendendoli fruibili agli operatori sanitari
- Medici e farmacisti acquisiscono le informazioni e le trasferiscono al paziente nel modo più corretto e comprensibile



IL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- L'RCP riporta le peculiarità del medicinale necessarie per comprendere e prescrivere il medicinale secondo le condizioni per le quali è stato sviluppato ed approvato
- L'obiettivo è trasferire tutte le conoscenze acquisite sul medicinale agli operatori sanitari
- La conoscenza di tali informazioni si rivela uno degli step fondamentali per **ottimizzare il processo di prescrizione**
- L'acquisizione delle informazioni relative al profilo di safety, di efficacia o ad eventuali impieghi in popolazioni speciali è di **primaria importanza per il ruolo del medico**



ALCUNI ESEMPI

Appropriatezza prescrittiva

Cascata prescrittiva

Farmaci anti-Parkinson e antipsicotici



Polifarmacoterapia



SPESA FARMACEUTICA

Interazioni farmacologiche

ACE/FANS



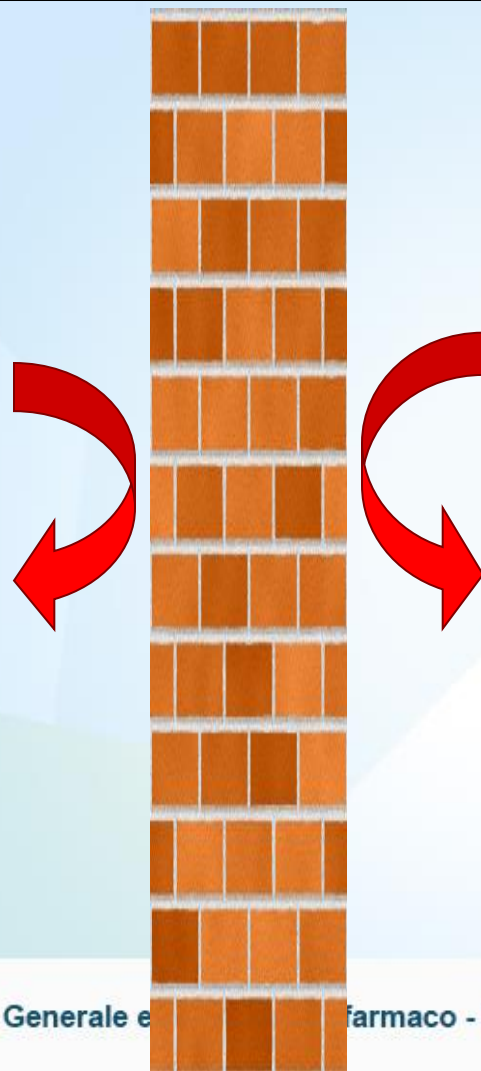
28 Member States - 28 Pharma Systems

- 1 unico sistema di autorizzazione

(Procedura Centralizzata, Mutuo riconoscimento, Decentrata)

- Unica legislazione EU

- Metodologia ben definita



- 28 differenti sistemi di P&R

- Legislazioni nazionali

- Metodologie differenti



Le sfide regolatorie

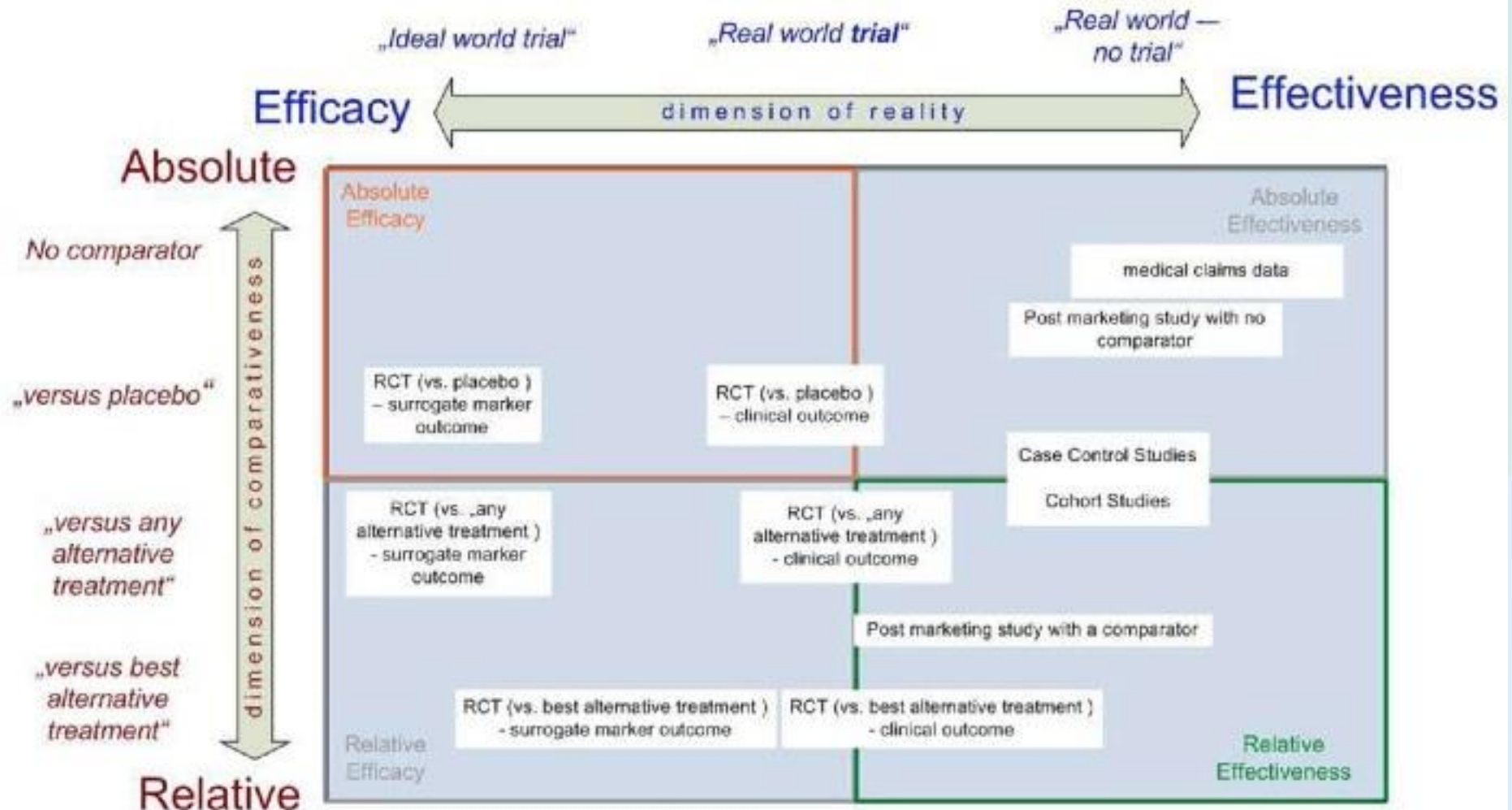
Garantire l'accesso ai nuovi trattamenti mediante un *approccio adattivo* nel corso della valutazione.

Riadattare il modello tradizionale di P&R alla luce dei *nuovi scenari europei* e della *metodologia di HTA*.

Garantire l'accesso alle *terapie* sempre più *personalizzate* rispettando la *sostenibilità del budget*.



Il gap tra *efficacy* ed *effectiveness*



L'approccio di HTA nell'attuale sistema

- ❑ L'iter registrativo, basandosi su studi clinici rivolti a popolazioni campione, spesso non soddisfa le esigenze di definizione del *place in therapy* e del valore clinico del farmaco.
- ❑ Le analisi di HTA condotte dall'AIFA sono finalizzate a supportare il processo decisionale svolto dalla *Commissione Tecnico Scientifica* e dal *Comitato Prezzi e Rimborso* ai fini della definizione del prezzo e della rimborsabilità del farmaco.
- ❑ L'HTA viene quindi utilizzato sia nella fase di pre-marketing che nella fase di ri-valutazione del *place in therapy* del farmaco.



DALL'AIC ALL'ACCESSO AL FARMACO

In seguito al rilascio dell'AIC, l'accesso reale al farmaco è subordinato alla definizione del processo di negoziazione del prezzo e della rimborsabilità.

Ruolo dell'AIFA

- il Comitato Prezzi e Rimborsi (CPR) svolge l'attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci
- la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) esprime parere definitivo circa il prezzo e la classificazione del medicinale ai fini della rimborsabilità.

	Rimborsabilità	Definizione Prezzo
Classe A	SI	Contrattato
Classe C	NO	Libero (monitoraggio)
Classe C/SOP/OTC	NO	Libero
Classe Cnn	NO	Libero



PROCEDURA DI NEGOZIAZIONE DEL PREZZO

Obblighi dell'azienda

- Rapporto comparativo costo/efficacia
- Altri elementi di interesse per il SSN

Procedura condotta sulla base dei seguenti criteri:

- Analisi costo/efficacia del medicinali
- Prezzi in altri Stati Membri dell'UE
- Prezzo dei medicinali appartenenti alla medesima categoria terapeutica
- Numero dei potenziali pazienti e previsioni del mercato
- Grado di innovazione terapeutica

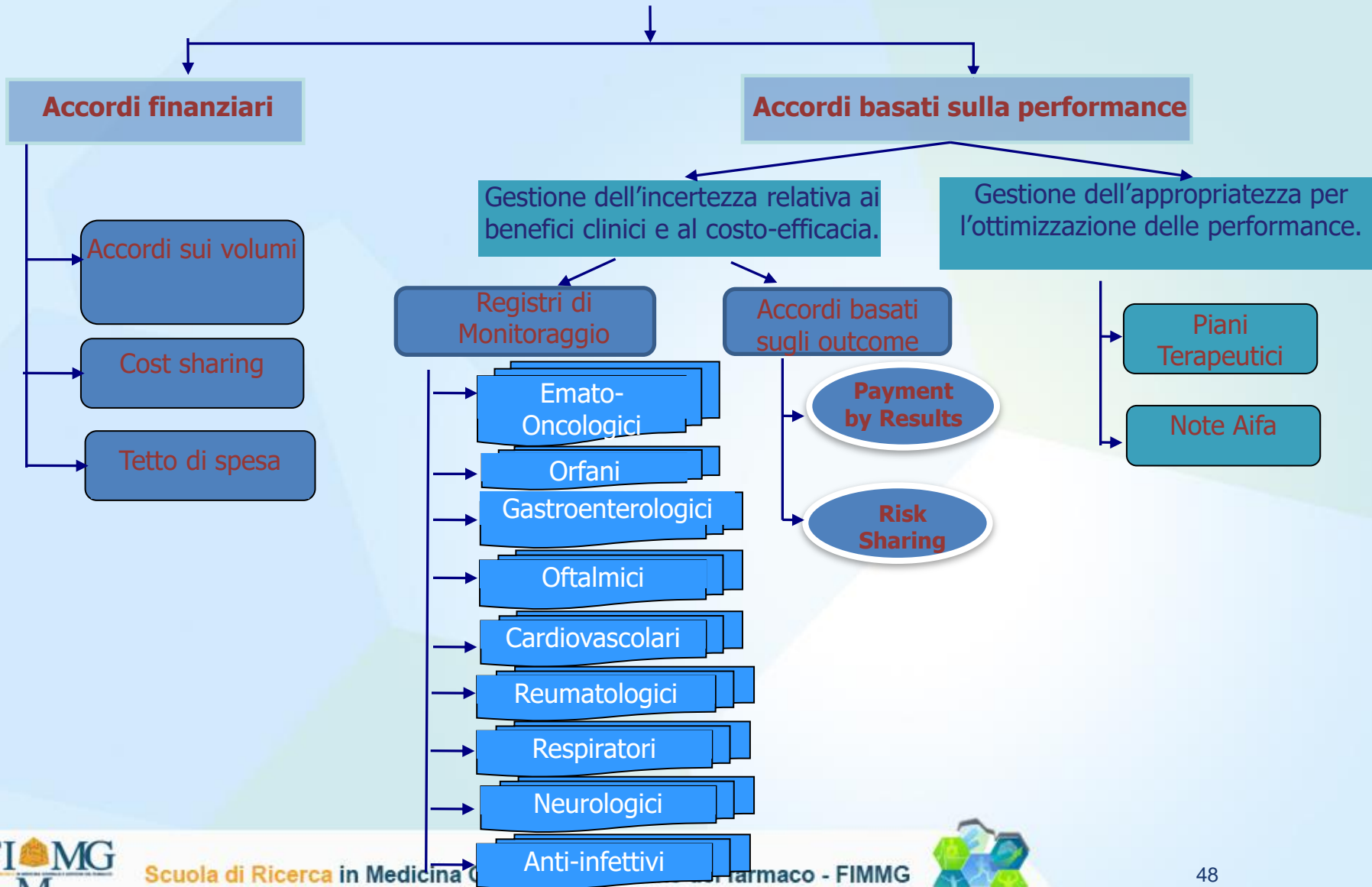


- In un contesto sanitario caratterizzato sempre più da restrizioni di risorse economiche, è fondamentale utilizzare degli strumenti di gestione che consentano ai policy maker e agli operatori sanitari di valutare i risultati conseguiti ed intervenire in modo adeguato.
- Il settore farmaceutico dispone di alcuni strumenti macro e micro economici che garantiscono:
 - **al SSN**, il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dei farmaci attraverso la verifica dei risultati di efficacia clinica e di sicurezza; il risparmio dei costi relativi ai pazienti non-responder alle terapie farmacologiche; la raccolta di dati clinici relativi alla pratica clinica quotidiana.
 - **al paziente**, l'accesso ai nuovi trattamenti disponibili sulla base dei criteri di eleggibilità clinica e di successiva rispondenza al trattamento effettuato.



Managed Entry Agreements

Accordi di rimborso condizionato



MODALITÀ DI RIMBORSO CONDIZIONATO



Nuovi scenari nel processo di R&D dei farmaci: l'adaptive licensing

**Sviluppo
clinico**

**Accesso
al
mercato**

**Real world data/
appropriatezza
prescrittiva**

**Nuove evidenze
disponibili**

**Early
dialogues/
Scientific
Advice**

**Schemi
di rimborso
condizionato
(MEAs)**

**Registri di
monitoraggio**

**Rivalutazione/
rinegoziazione**



