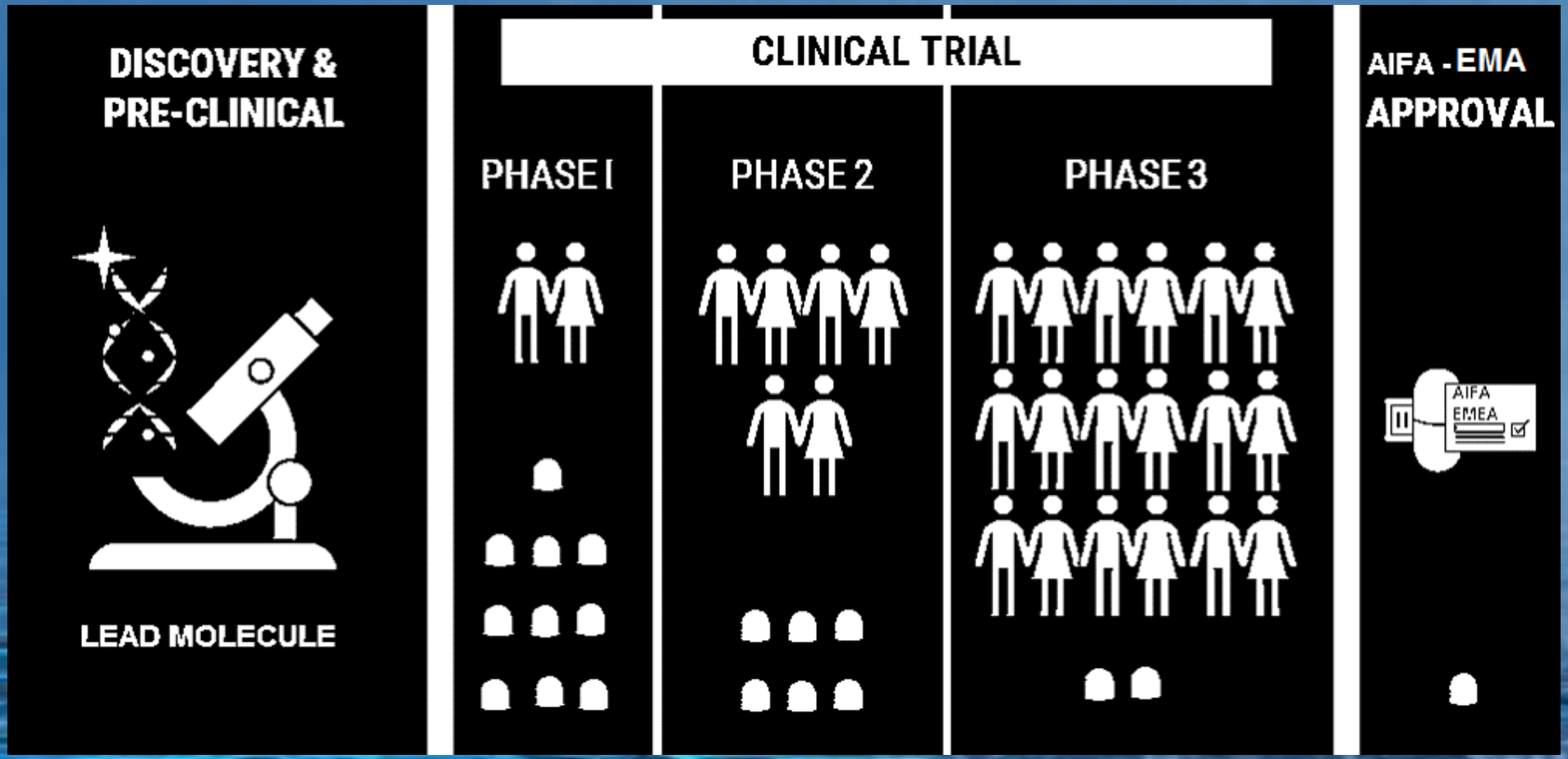
LA RISORSA FARMACO: IL CICLO DI VITA… CHE ALLUNGA LA VITA

Napoli 6-7 dicembre 2019 Università Federico II – Facoltà di Farmacia

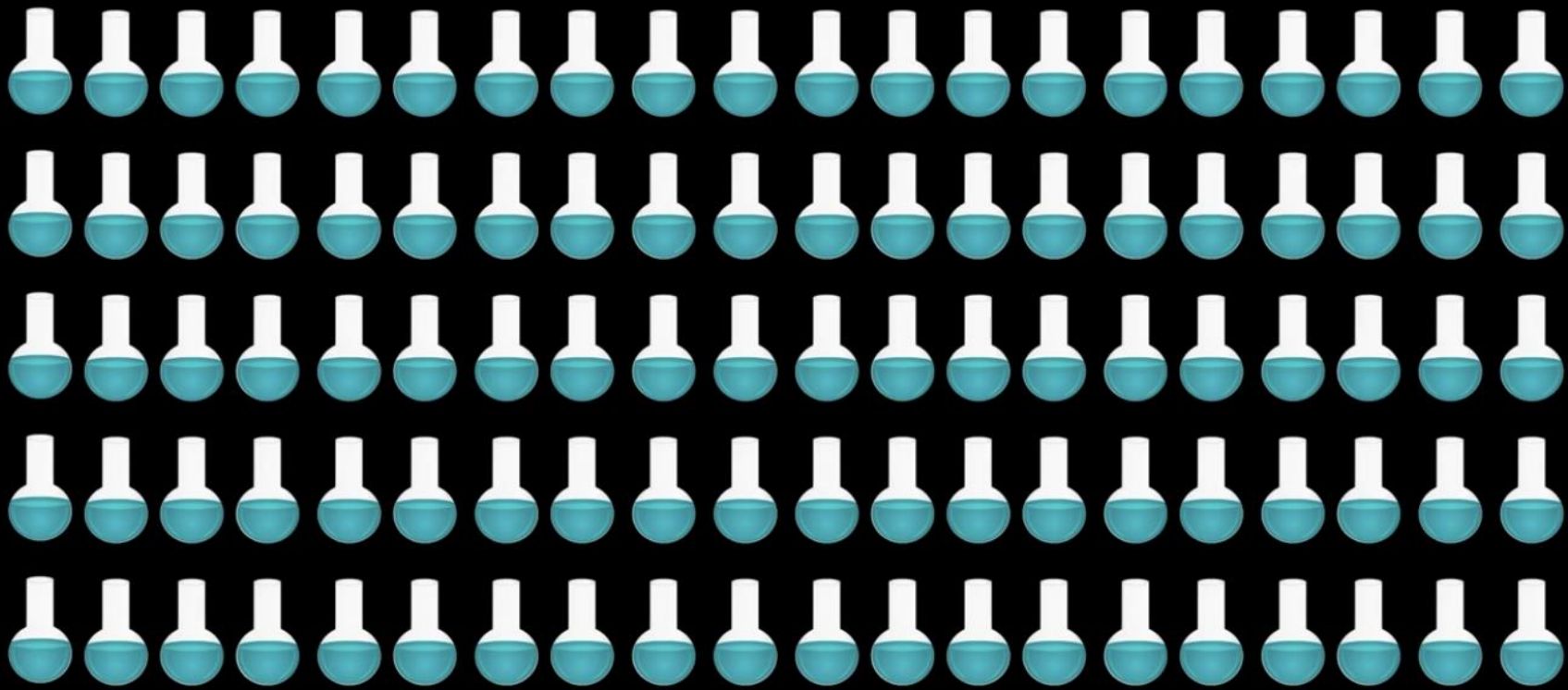
OTTENERE L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DELLA NUOVA SPECIALITÀ FARMACEUTICA (AIC)

Dr.ssa Stefania Cascone
Dipartimento Farmaceutico- ASL Na3Sud
s.cascone@aslnapoli3sud

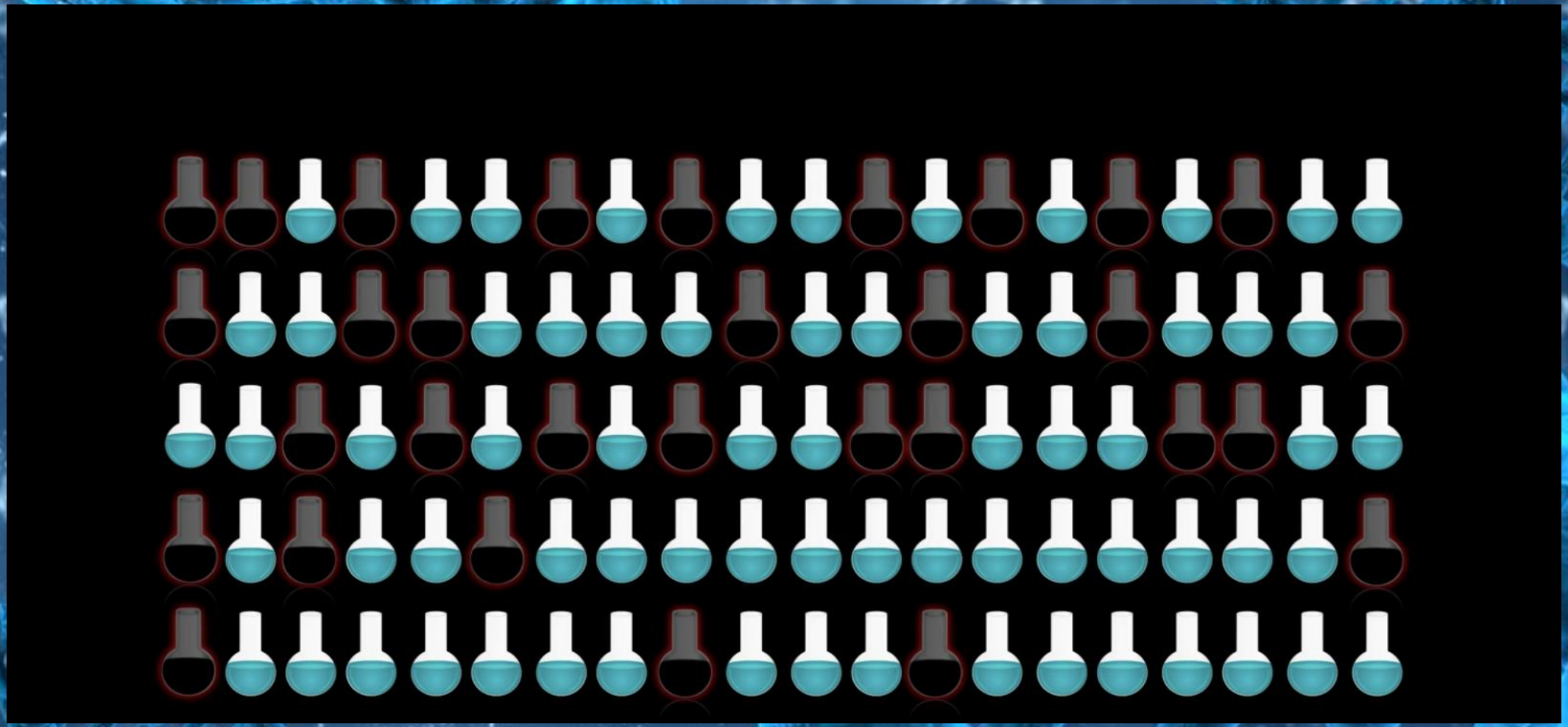
CLINICAL TRIALS PROCESS



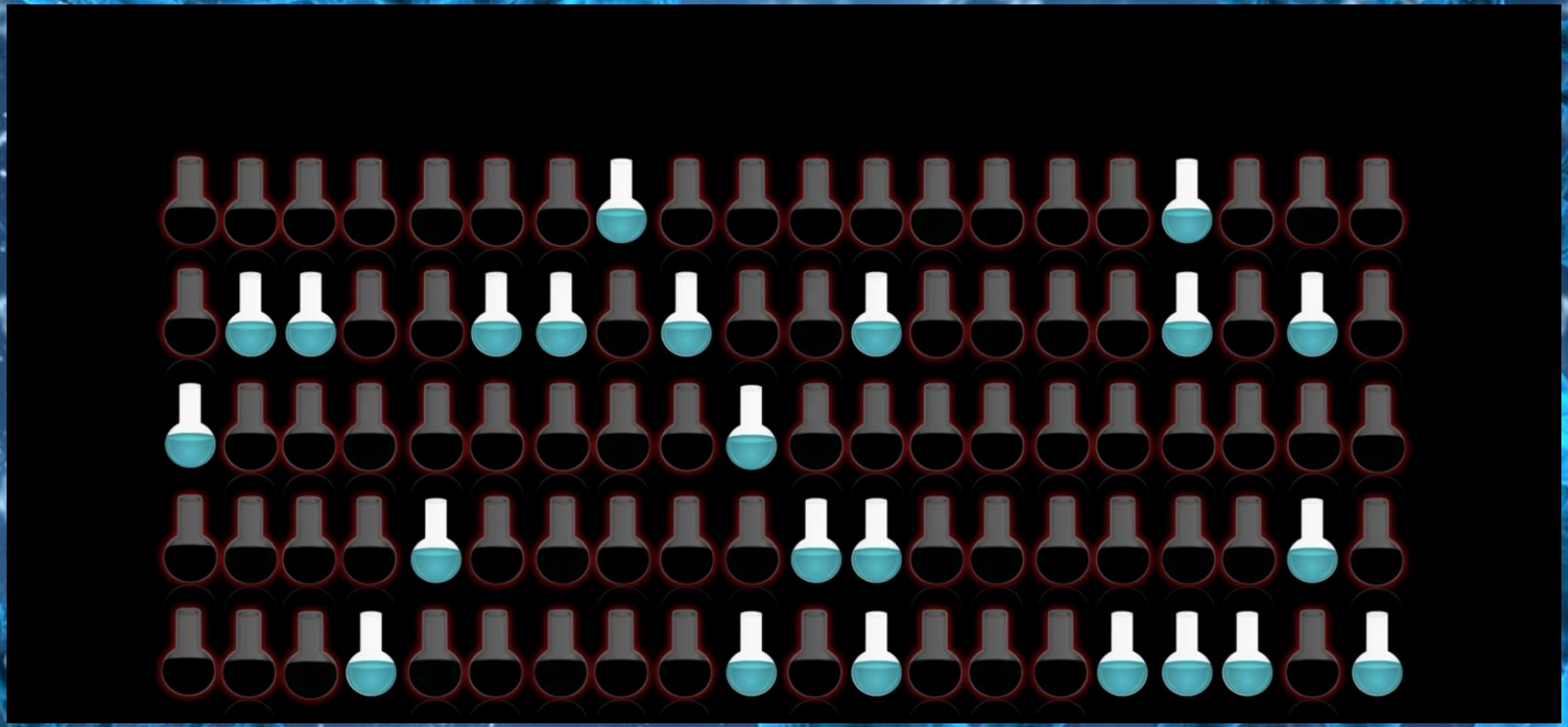
Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud



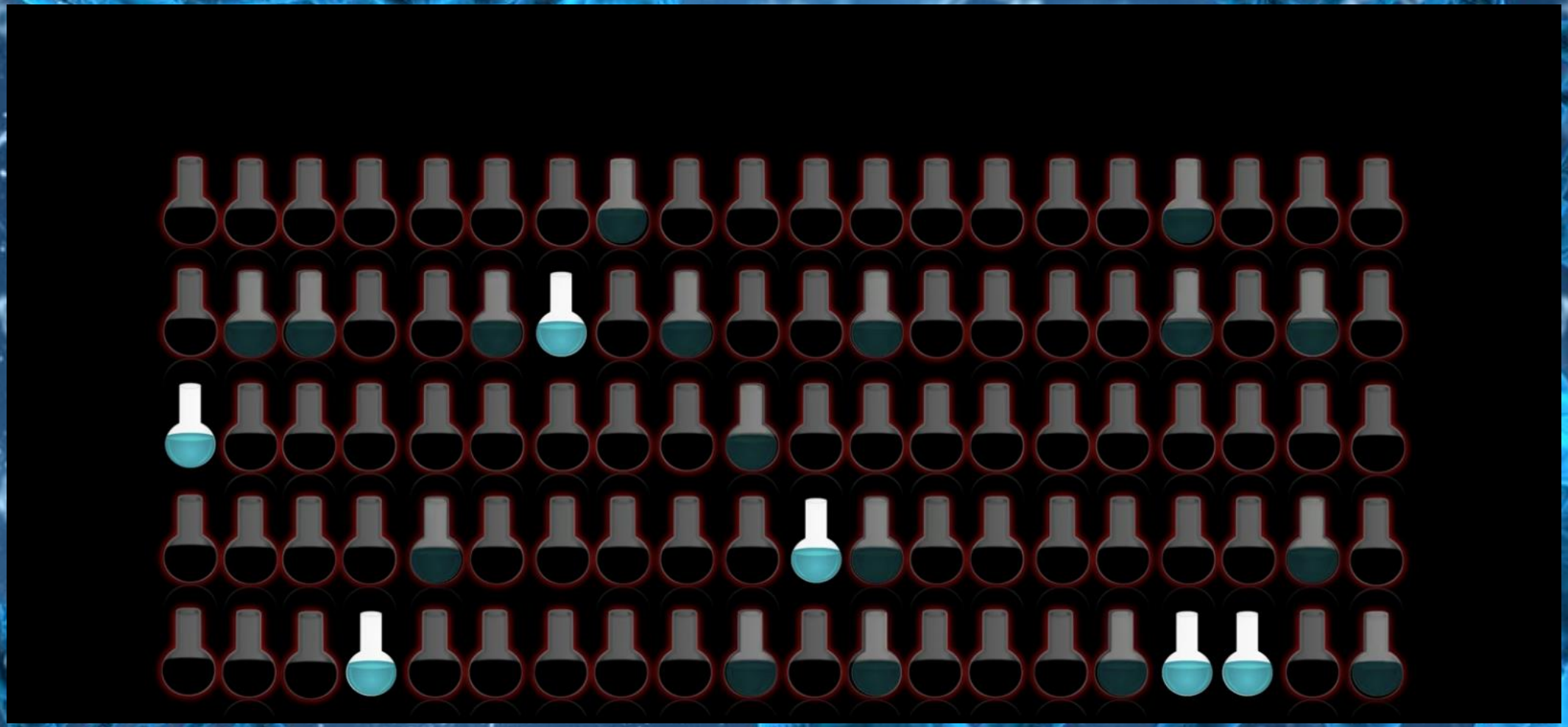
Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud



Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud



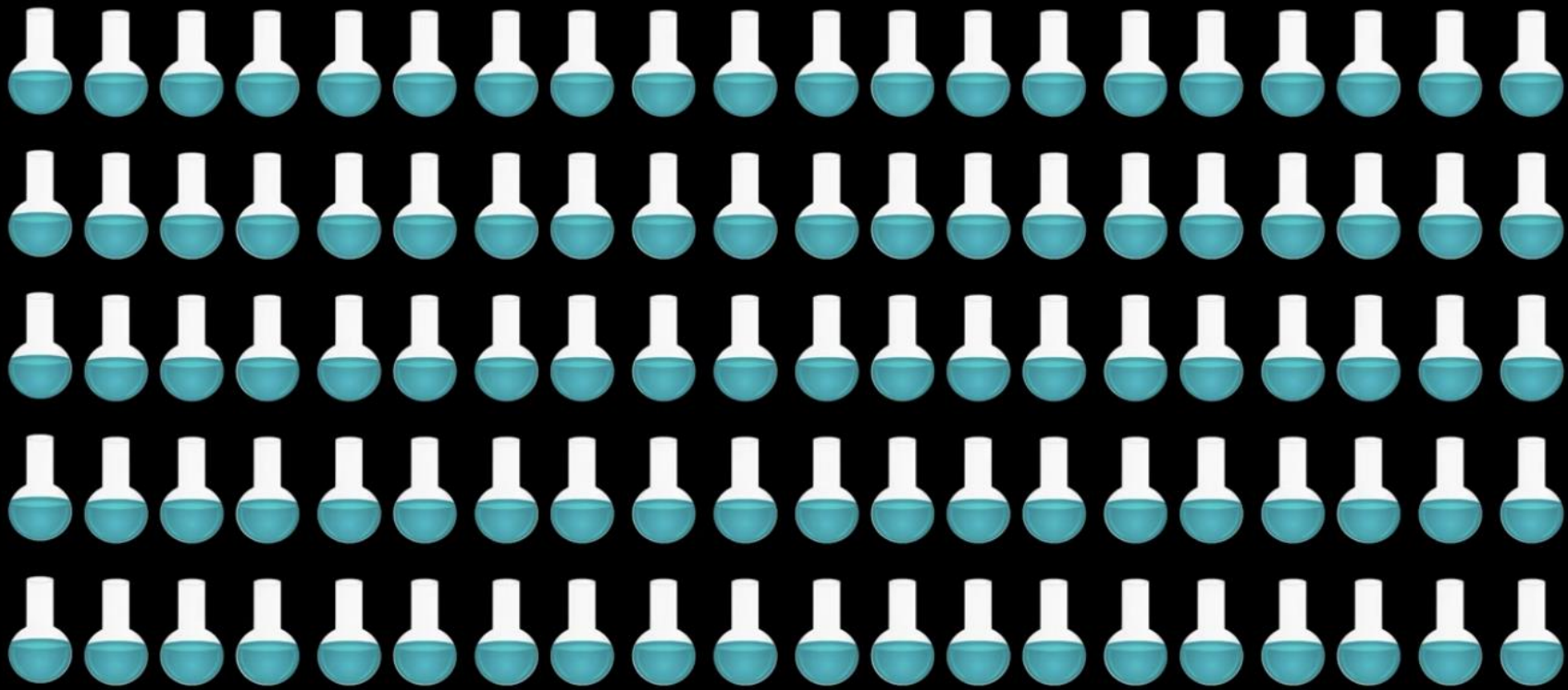
Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud



Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

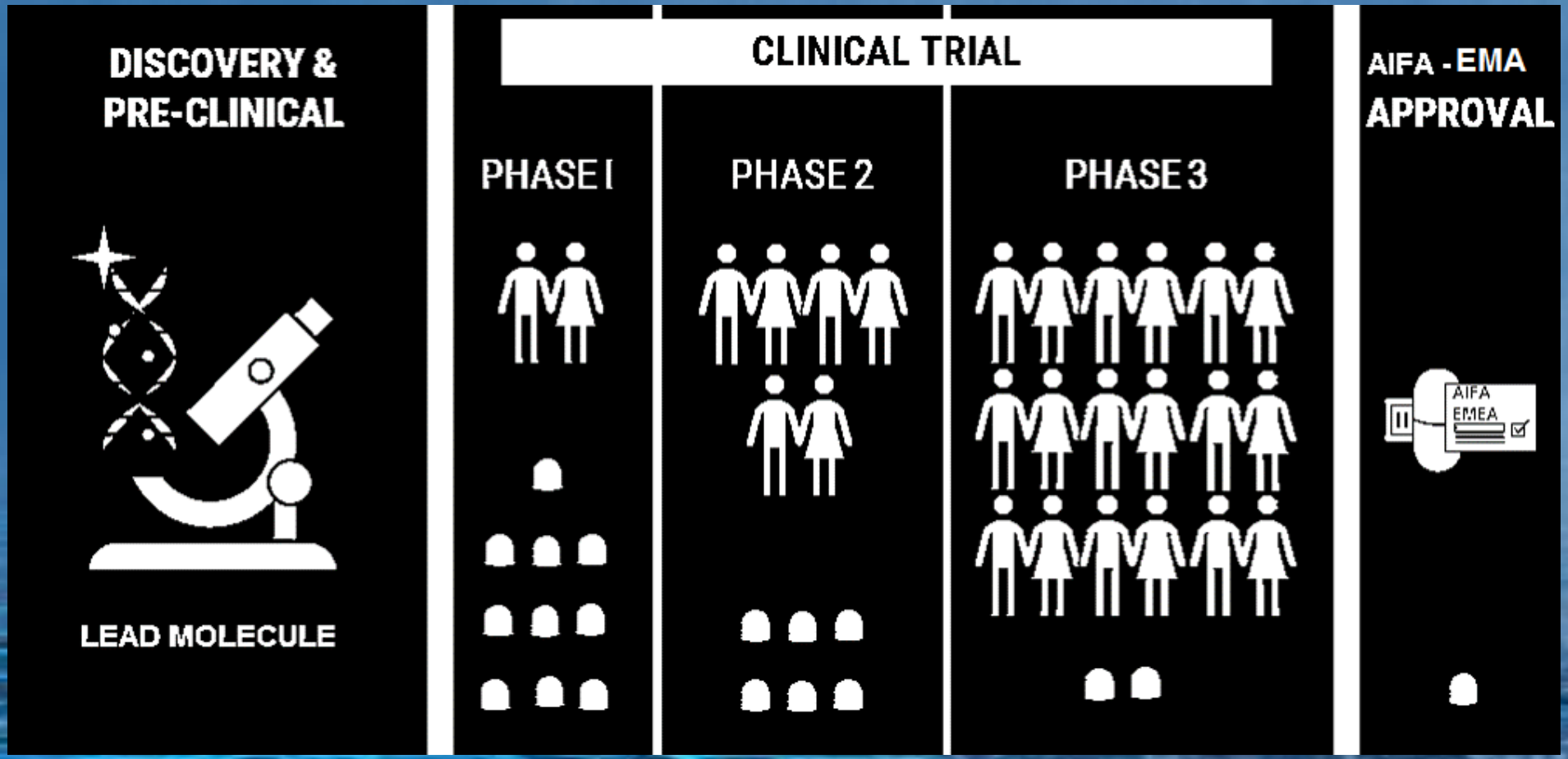
UN SOLO NUOVO PROMETTENTE FARMACO SPERIMENTALE

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud



Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

CLINICAL TRIALS PROCESS



Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

CLINICAL TRIALS PROCESS

STUDI PRE-CLINICI

STUDI IN VITRO: sostanze in Provetta con colture cellulari o microrganismi per prime valutazioni di efficacia

STUDI IN VIVO: somministrazioni su animali per valutare livello di tossicità su organismi complessi . Valutazione schema LADME

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

CLINICAL TRIALS PROCESS

FASE I (studi di tossicità)

VOLONTARI SANI

SCOPO: prime valutazioni su sicurezza e tollerabilità
valutazione tossicità, effetti collaterali , profilo beneficio/rischio

Pochi centri – numero limitato volontari - divisi in più gruppi con diversi dosaggi

1/3 dei FARMACI scartati in questa Fase

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

CLINICAL TRIALS PROCESS

FASE II (studi terapeutici-esplorativi)

VOLONTARI AFFETTI DA PATOLOGIA SPECIFICA

SCOPO: dimostrare non tossicità ed attività nuovo ***p.a.*** sperimentale valutare migliore dose per fase successiva

Più centri – numero maggiore volontari - divisi in più gruppi diversi dosaggi + placebo

STUDI IN CIECO e DOPPIO CIECO

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

CLINICAL TRIALS PROCESS

FASE III (studi terapeutici-confermatori)

VOLONTARI AFFETTI DA PATOLOGIA SPECIFICA

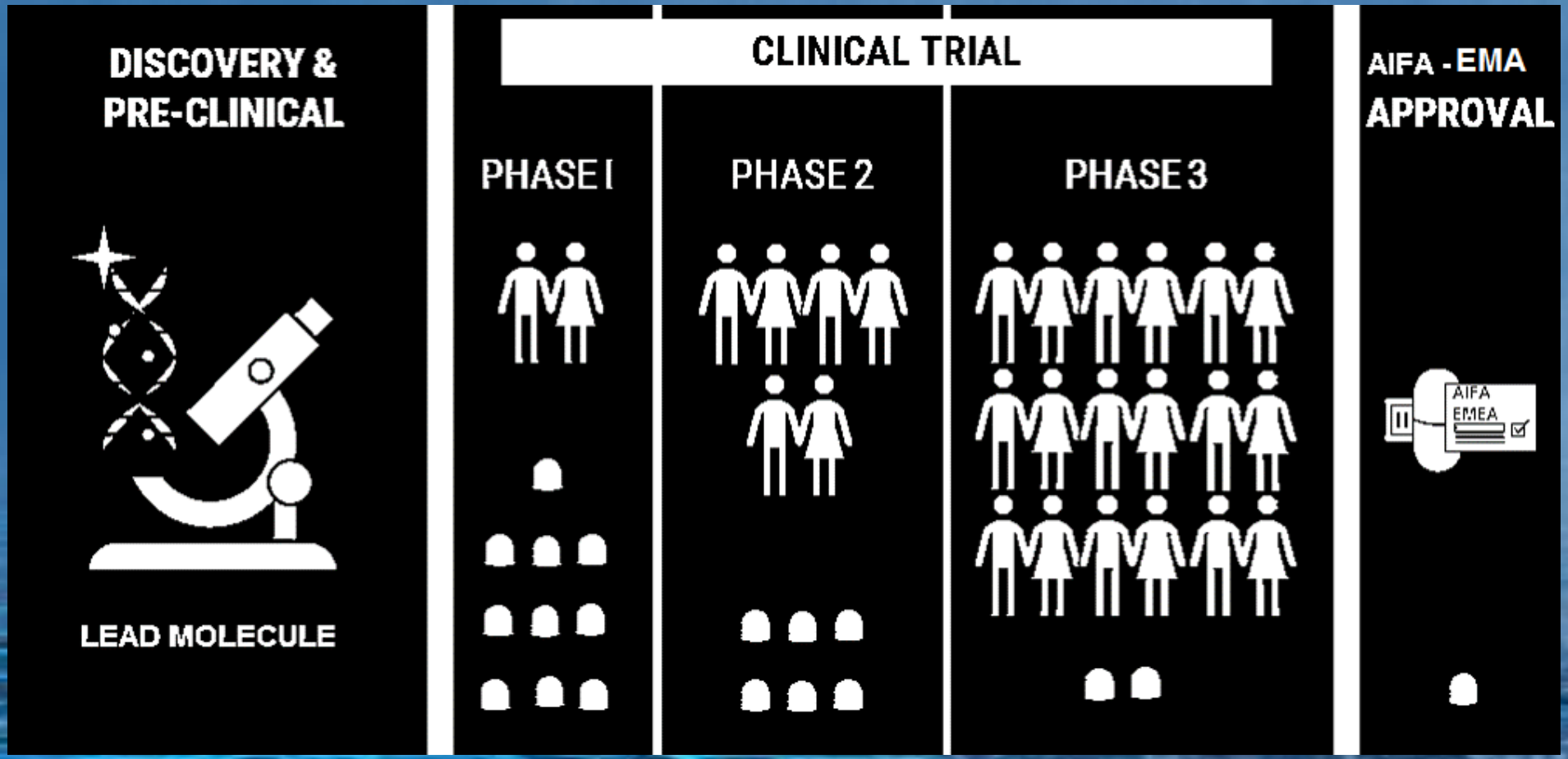
SCOPO: valutazioni definitive su attività terapeutica
confronto con placebo, con altri Farmaci già in commercio

Molti centri – centinaia o migliaia di volontari - divisi in gruppi random con placebo – farmaco di controllo – farmaco sperimentale

STUDI CONTROLLATI RANDOMIZZATI

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

CLINICAL TRIALS PROCESS



Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

Tutela della salute pubblica

VALUTAZIONE rapporto **RISCHIO**/BENEFICIO

QUALITÀ, SICUREZZA, EFFICACIA

Regolamenti, Direttive, Linee guida europee (es. 2309/93/CEE, 2001/83/CE)

Decreto L.vo 219/2006
Decreto Legge 158/2012 - Capo III

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

Cure a carico SSN

VALUTAZIONE rapporto **COSTO/BENEFICIO**

compatibilità economica

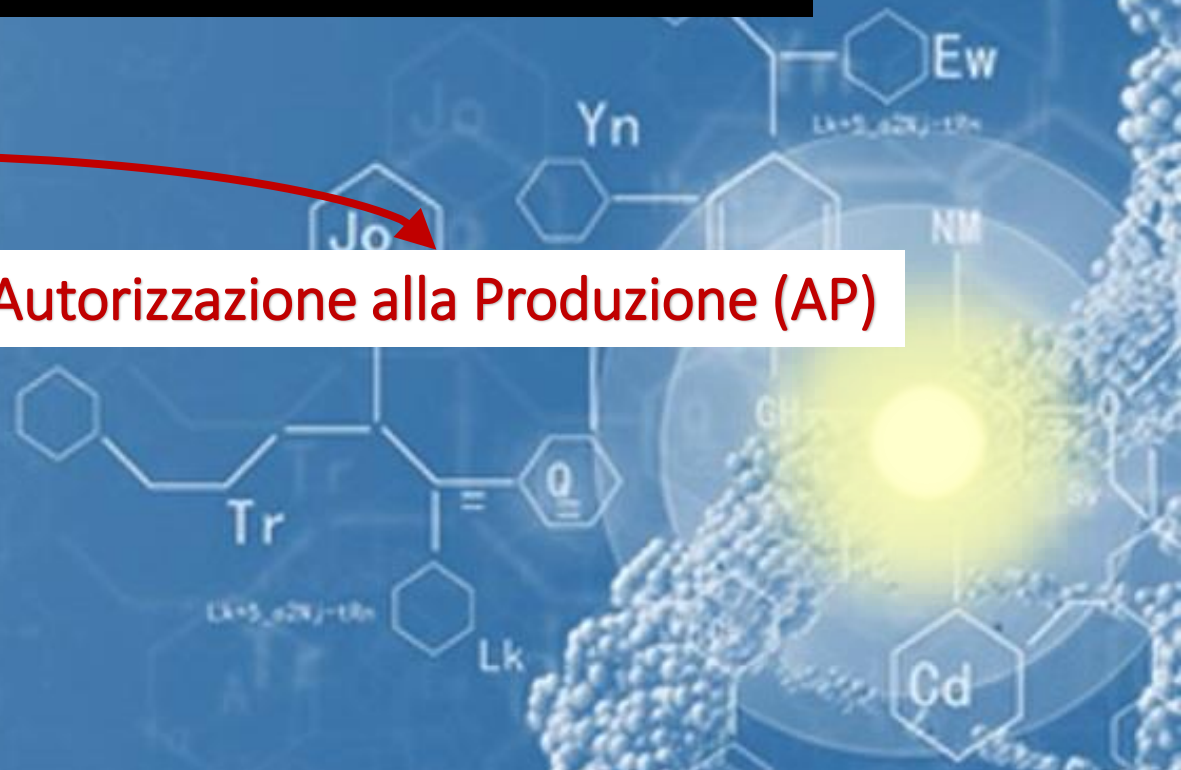
Valutazione innovazione terapeutica, equivalenza terapeutica con p.a. già in commercio, ecc.

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

REQUISITI FONDAMENTALI DI UN MEDICINALE

QUALITA'

Autorizzazione alla Produzione (AP)



Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

Autorizzazione alla Produzione (AP)

Affinché un medicinale industriale possa legittimamente essere prodotto ai fini della commercializzazione, 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)

Direttiva n. 2001/83/CE:
contiene un codice comunitario sui medicinali per uso umano,
definisce i requisiti che devono essere soddisfatti
durante la fase di sviluppo, produzione e controllo dei medicinali

G.M.P.
Norme che garantiscono la Qualità farmaceutica,
pre-requisito indispensabile per definire un farmaco Sicuro ed Efficace

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

REQUISITI FONDAMENTALI DI UN MEDICINALE

QUALITA'

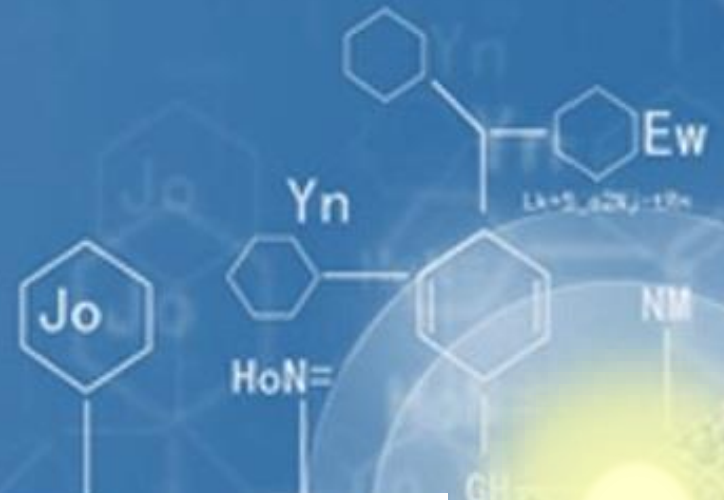
SICUREZZA

EFFICACIA

Autorizzazione alla Produzione (AP)

Autorizzazione all'immissione in Commercio (AIC)

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud



Tutti i Farmaci, per essere immessi legalmente sul mercato nello Spazio economico europeo (SEE), devono avere un'A.I.C. (Autorizzazione all'Immsione in Commercio)
ovvero una M.A .(Marketing Authorisation)

Autorizzazione all'immissione in Commercio (AIC)

Obiettivo dell'AIC (MA) è garantire la rapida disponibilità per i cittadini di Farmaci di elevata

QUALITA', SICUREZZA ed **EFFICACIA**

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

REQUISITI FONDAMENTALI DI UN MEDICINALE

QUALITA'

SICUREZZA

EFFICACIA

Autorizzazione alla Produzione (AP)

Autorizzazione all'immissione in Commercio (AIC)

.....SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

AUTORITA' COMPETENTI

AUTORITA' NAZIONALI competenti (NCA) sono agenzie governative nazionali responsabili di:

- valutare le Richieste di Autorizzazione AIC (Marketing Authorisation Application)
- garantire l'AIC per i medicinali immessi nei rispettivi mercati

ALCUNI ESEMPI….

Italia - AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

Francia -ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Mèdicament et des produits de santè

Belgio - AFMPS (Agence Fèdèrale des Medicaments et des Produits de Santè)

Spagna - AGEMED (Agencia Española de Medicamentos y Productos)

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

AUTORITA' COMPETENTI

AUTORITA' EUROPEA: European Medicines Agency (EMA):

Coordina la VALUTAZIONE SCIENTIFICA delle richieste AIC
PROCEDURE CENTRALIZZATE

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCESSO DI REGISTRAZIONE DEI FARMACI - AIC

procedura nazionale → AIC nazionale (valida solo nello stato membro che la rilascia) es. AIC Italia

procedure comunitarie

- AIC Centralizzata (coinvolge tutti i paesi europei)
- AIC di Mutuo Riconoscimento (coinvolge parte dei paesi membri, in momenti diversi)
- AIC Decentrata – Simultanea (coinvolge parte dei paesi membri simultaneamente)

Importazione parallela → AIC semplificata (D.M. 29/08/1997, Linea guida europea COM 2003/839)

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

procedura nazionale → AIC Italia

AIFA

Decreto L.vo 219/2006
Decreto Legge 158/2012 - Capo III

CTS
Commissione Tecnico Scientifica (organismo valutatore)

ISS
Supporto esperti ISS

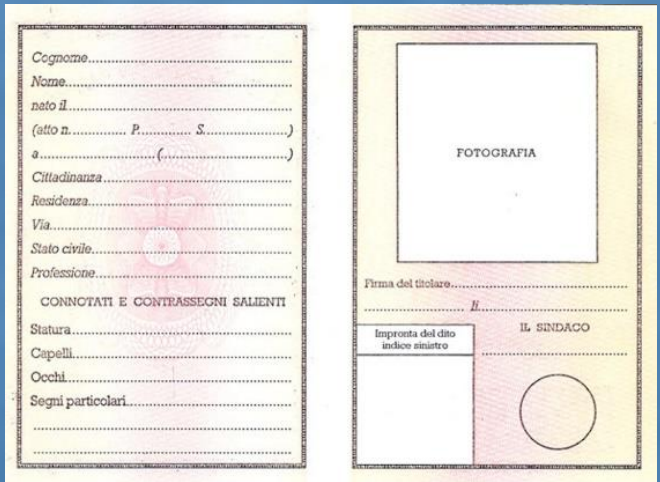
Valutazioni necessarie per assicurare i requisiti di **sicurezza ed efficacia** su ciascun farmaco destinato ad essere immesso sul mercato italiano:

- Valutazioni chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche
- Esame dei risultati delle ricerche condotte dall'Azienda produttrice del farmaco

Le Valutazioni si protraggono per **l'intero ciclo di vita del farmaco** e, in particolare, per ogni successiva modifica dell'AIC (es. estensioni di ***indicazioni terapeutiche***)

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

procedura nazionale → AIC Italia



Nel momento in cui l'***AIC*** è concessa, diventa la **Carta di Identità** del farmaco

Stabilisce:

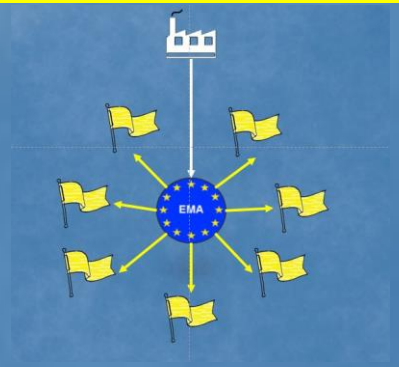
- Nome del medicinale;
- Composizione;
- Descrizione del metodo di fabbricazione;
- Indicazioni Terapeutiche, Controindicazioni e Reazioni Avverse;
- Posologia, Forma farmaceutica, Modo e Via di somministrazione;
- Misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione e per la somministrazione ai pazienti;
- RCP (Riassunto delle caratteristiche del prodotto);
- Modello dell'imballaggio esterno;
- Foglio illustrativo;
- Valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente.

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

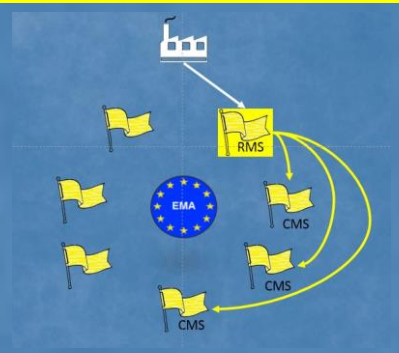
procedure comunitarie

AIC Centralizzata (coinvolge tutti i paesi europei)

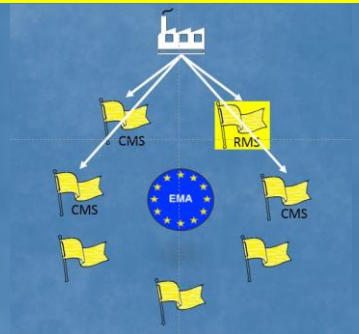
- AIC normale
- AIC condizionata
- AIC circostanze eccezionali



AIC di Mutuo Riconoscimento (coinvolge parte dei paesi membri, in momenti diversi)



AIC Decentrata – Simultanea (coinvolge parte dei paesi membri simultaneamente)



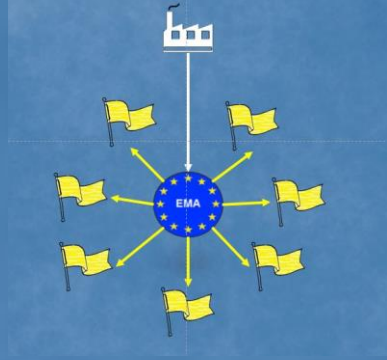
Titolo II Regolamento CE n. 726/2004

Direttive n. 2001/83/CE n. 2004/27/CE
Recepite in Italia dal D.Lvo n. 219/06
titolo III Capo IV

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

AIC CENTRALIZZATA



È valida in tutti i paesi UE:
Prevede una denominazione unica del medicinale ed è **obbligatoria per:**

-Farmaci orfani
-Farmaci derivati da procedimenti biotecnologici
-Farmaci per il trattamento delle seguenti patologie:

- tumori
- diabete
- malattie neuro-degenerative
- HIV ed altre malattie virali
- malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie

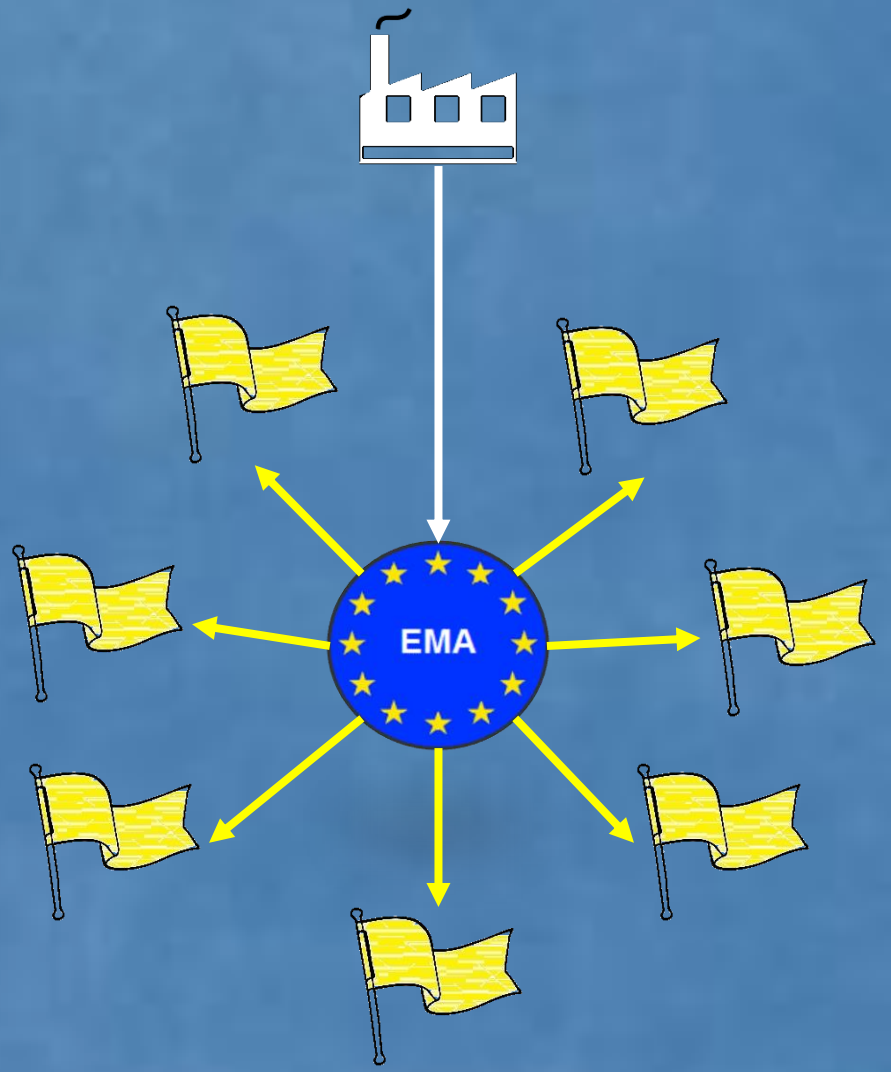
accesso facoltativo per altre categorie di medicinali:

- Farmaci contenenti un'indicazione completamente nuova e che costituiscono un'importante innovazione
- Nuovi Farmaci derivati dal sangue o dal plasma umano
- Farmaci che contengono una nuova sostanza attiva la cui utilizzazione non era autorizzata al 01.01.1995 da nessuno Stato membro

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

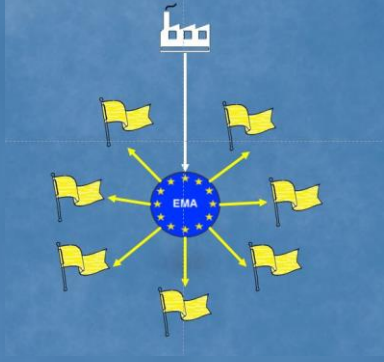
AIC CENTRALIZZATA



Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

AIC CENTRALIZZATA



Invio M.A.A.

Marketing Authorisation Application

EMA

CHMP

Committee for Human Medicinal Products

PARERE + EPAR (European Public Assesment Report)

European Commission

DECISIONE

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

AIC CENTRALIZZATA

Per ogni medicinale autorizzato con AIC centralizzata:

- Iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali *(Community Register of Medicinal Products*) consultabile on -line sul sito web della Commissione Europea
- Attribuzione AIC comunitario
- Redazione dell'EPAR (Relazione Pubblica Europea di Valutazione)

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

AIC CENTRALIZZATA

Tempistica procedura "normale"

Tempistica procedura "accellerata"

Per medicinali di elevato interesse per la salute pubblica, in particolare sotto il profilo dell'innovazione terapeutica, per i quali esiste un bisogno clinico non soddisfatto e non siano disponibili alternative terapeutiche, può essere applicata, su motivata richiesta dell'azienda farmaceutica, la procedura di valutazione accelerata in cui i tempi previsti per il parere del CHMP si riducono a 150 giorni (il Giorno 120 della procedura normale diventa il Giorno 90).

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

AIC CENTRALIZZATA

AIC Condizionata

Rilasciata pur non essendo disponibili dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia
Subordinata a specifiche condizioni (obblighi post-autorizzativi per l'azienda farmaceutica).

Si può applicare a medicinali:

Regolamenti CE n. 141/2000
e n. 207/2006

- da utilizzare in situazioni di emergenza in risposta a minacce per la salute pubblica;
- designati orfani;
- impiegati per il trattamento di malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali.

L'azienda farmaceutica dovrà presentare ulteriori dati in un arco di tempo predefinito in modo da confermare la positività del rapporto rischio/beneficio del medicinale basata sui dati preliminari già disponibili.
validità annuale
Il rinnovo dipende dall'esito della valutazione degli ulteriori dati forniti a completamento del profilo di efficacia e sicurezza del medicinale

Potrà essere convertita in approvazione normale quando l'azienda farmaceutica avrà completato gli obblighi imposti dal CHMP

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

AIC CENTRALIZZATA

AIC Circostanze Eccezionali

Rilasciata quando non è possibile raccogliere dati clinici completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale a causa di alcuni fattori quali ad esempio la rarità della patologia, il grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche, i principi deontologici ecc…

Prevede **specifiche misure di minimizzazione del rischio** definite dal **CHMP** e dal **PRAC** (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza) per individuare rapidamente qualsiasi evento avverso o incidente connesso alla somministrazione del farmaco.

validità annuale

E' soggetta a rivalutazione annuale e **potrebbe non essere mai convertita** in approvazione normale.

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

AIC CENTRALIZZATA

Nazionalizzazione dell'AIC centralizzata

Commercializzazione in Italia

AIFA: entro 60 giorni dalla data di pubblicazione della sintesi della DECISIONE della Commissione Europea nella Gazzetta Ufficiale UE, viene emesso il provvedimento di classificazione nella sezione dedicata ai medicinali non ancora valutati ai fini della rimborsabilità a carico SSN →classe Cnn (classe C non negoziata, art. 12, comma 5 della Legge 189/2012).

Comitato Prezzi e Rimborsi (**CPR**): svolge l'attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci e le determinazioni vengono poi sottoposte alla valutazione CTS per il parere definitivo

Commissione Tecnico Scientifica (**CTS**): esprime parere definitivo circa il prezzo e la classificazione del medicinale ai fini della rimborsabilità

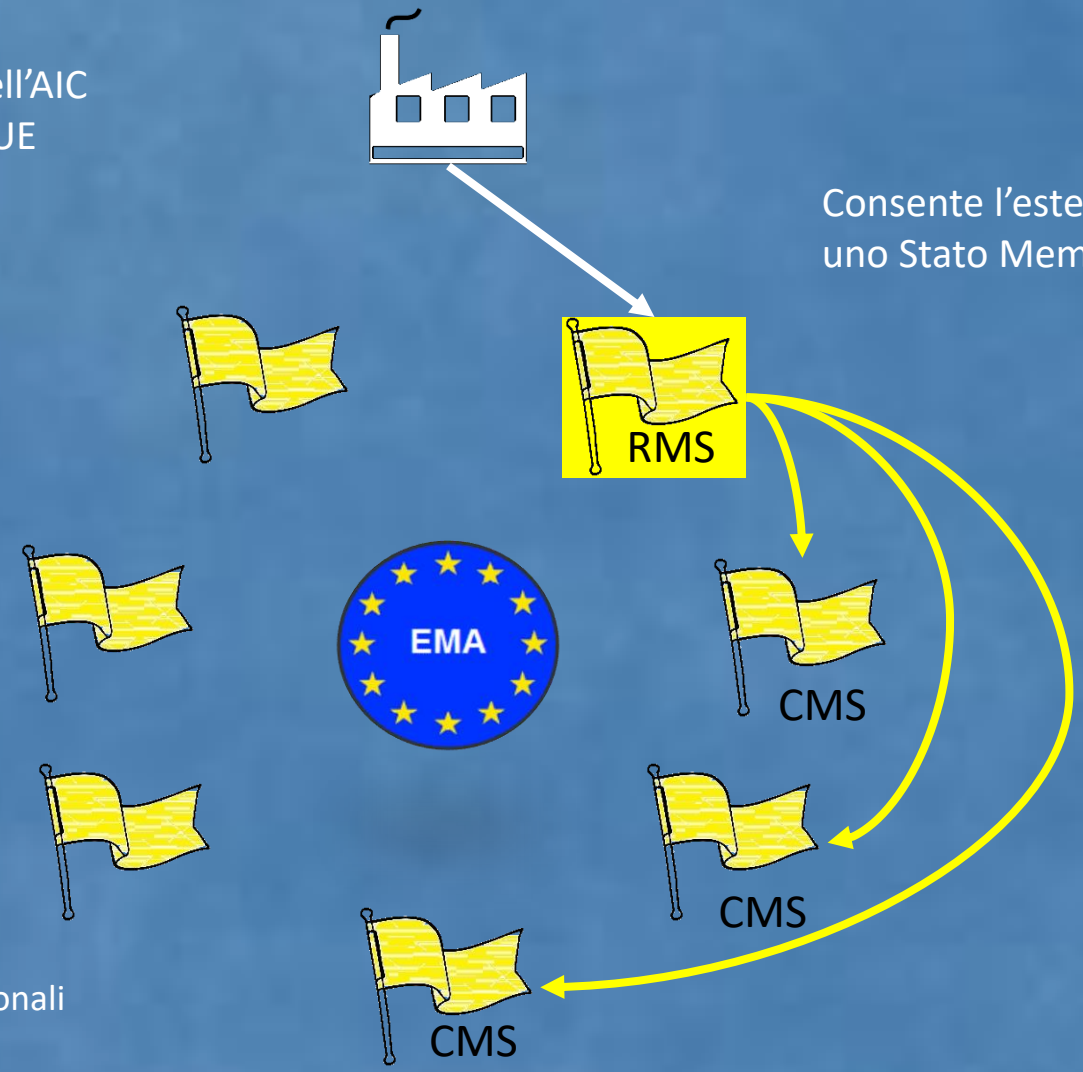
Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

MUTUO RICONOSCIMENTO

Meccanismo di riconoscimento reciproco dell'AIC di un farmaco tra diversi paesi membri dell'UE

Consente l'estensione di una AIC concessa da uno Stato Membro a uno o più paesi dell'UE

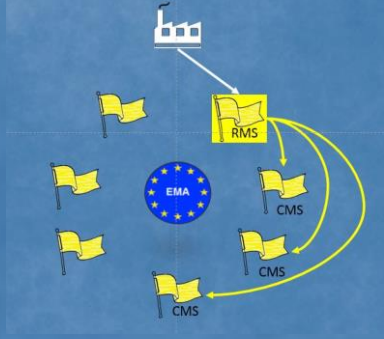


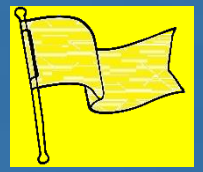
può essere utilizzato soltanto per i farmaci tradizionali (molto utilizzata per i generici)

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

MUTUO RICONOSCIMENTO





RMS: Reference Member State = *Stato di Riferimento*

Predispone il Rapporto di Valutazione scientifica (Assesment Report) che sarà sottoposto ad accettazione da parte degli altri paesi interessati dell'UE.

CMS: Concerned Member States = *Paesi Interessati*

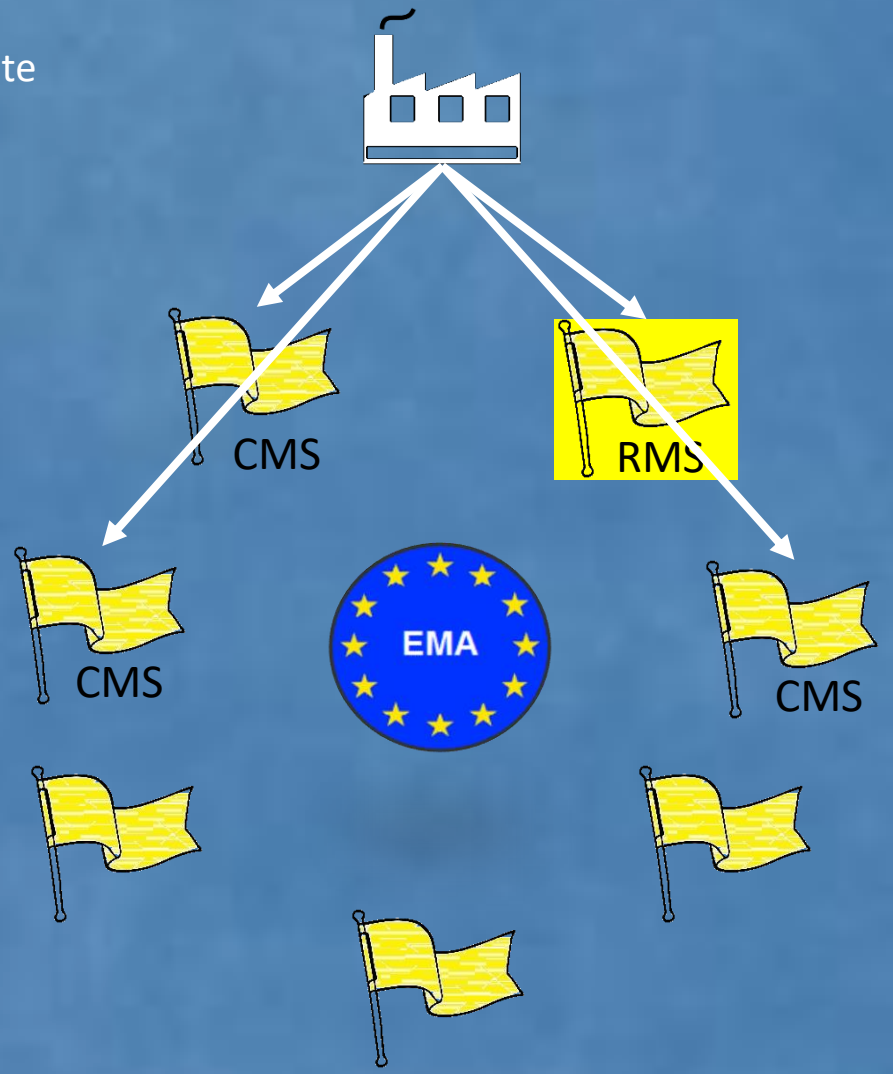
Richiedono l'estensione dell'autorizzazione, approvano il Rapporto di Valutazione scientifica del RSM (sulla base della documentazione già presentata a quest'ultimo) ed il Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

PROCEDURA EUROPEA

SIMULTANEA-DECENTRATA

Domanda presentata contemporaneamente
nello Stato di riferimento (RMS)
e in uno o più Paesi della CE (CMS)



Il carattere vincolante delle procedure autorizzative comunitarie è limitato alla registrazione del farmaco
e non riguarda la rimborsabilità, materia delle singole autorità nazionali.

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

Importazione parallela → AIC semplificata (D.M. 29/08/1997, Linea guida europea COM 2003/839)

L'Autorizzazione all'Importazione Parallela (AIP) di un medicinale per uso umano viene concessa sulla base di una procedura "semplificata" rispetto a quella di AIC

Decreto Ministeriale del 29 agosto 1997:
procedure per l'immissione in commercio in Italia di medicinali provenienti da uno Stato dell'Unione europea (UE) o dello Spazio Economico Europeo (SEE).

AIFA

I medicinali di importazione parallela devono :

- Avere una ***AIC*** valida rilasciata dall'autorità competente del Paese di provenienza
- Essere **identici o essenzialmente analoghi** ad un prodotto che ha già ricevuto l'AIC in Italia.

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

Importazione parallela → AIC semplificata (D.M. 29/08/1997, Linea guida europea COM 2003/839)

AIFA

l'AIFA rilascia l'AIP con attribuzione di un codice ***AIC*** specifico per la singola confezione da importare da un Paese UE/SEE.

L'AIFA:

-valuta il dossier di richiesta dell'AIP

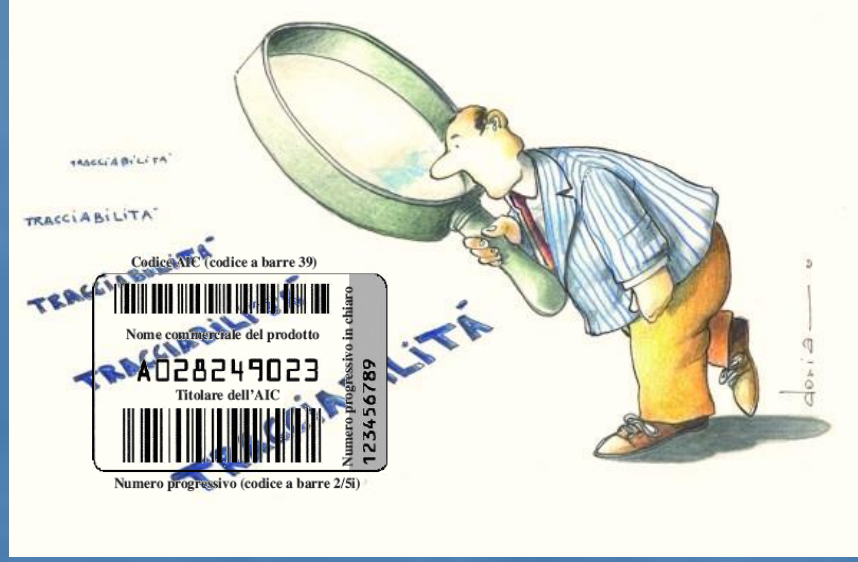
-acquisisce la "scheda tecnica" dal paese di esportazione per verificare la identicità o la sovrapponibilità del prodotto commercializzato all'estero con quello registrato in Italia

-segue la fase del post-authorisation

Per i prodotti autorizzati con procedura centralizzata la valutazione della domanda di distribuzione parallela è condotta dall'EMA che rilascia un "Notice for Parallel Distribution" con indicazione del/i Paese/i di origine e di destinazione. Sulla base di tale documento, l'AIFA rilascia l'AIP con propria determinazione.

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

Progetto Tracciabilità del Farmaco.



Misura di tutela della salute pubblica
realizzata attraverso l'adozione di un particolare sistema di etichettatura detto TARGATURA
(basato su bollini numerati che identificano ogni singola confezione di medicinale)
e la creazione di una BANCA DATI centrale.

I bollini vengono "letti" ad ogni passaggio della catena distributiva (azienda, grossista, distributore, ecc.)
e la loro posizione comunicata alla Banca Dati centrale.

Obiettivi:

- poter sapere in qualsiasi momento dove si trova una confezione di medicinale, sia essa negli ospedali, nelle farmacie o, addirittura, a casa di un paziente
- essere un efficace strumento per favorire l'appropriatezza delle prescrizioni e i consumi dei medicinali
- contrastare frodi e traffici illegali e per identificare con maggiore facilità eventuali confezioni di medicinali contraffatti.

Attraverso i dati raccolti con la "Tracciabilità" l'AIFA e il Ministero della Salute possono:

- conoscere meglio lo stato di salute del Paese
- ottenere informazioni preziose relative all'andamento delle patologie più rilevanti

Infatti, i dati sul consumo di farmaci in una determinata area geografica rispecchiano la presenza di patologie e l'intensità con cui le stesse si manifestano, ed evidenziano l'esistenza di variazioni rispetto agli anni precedenti o ad altre zone.

Dr.ssa Stefania Cascone
ASL Na3 Sud

LA RISORSA FARMACO: IL CICLO DI VITA… CHE ALLUNGA LA VITA

Napoli 6-7 dicembre 2019 Università Federico II – Facoltà di Farmacia

Grazie per l'attenzione…..

Dr.ssa Stefania Cascone
Dipartimento Farmaceutico- ASL Na3Sud
s.cascone@aslnapoli3sud