



Procedure di approvazione e *adaptive licensing*

Jelena Ivanovic

15/05/2023



UNIVERSITÀ
di **VERONA**

**Master universitario di secondo livello in
FARMACOVIGILANZA, FARMACOEPIDEMOLOGIA,
FARMACOECONOMIA E REAL WORLD EVIDENCE**

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* Jelena Ivanovic, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

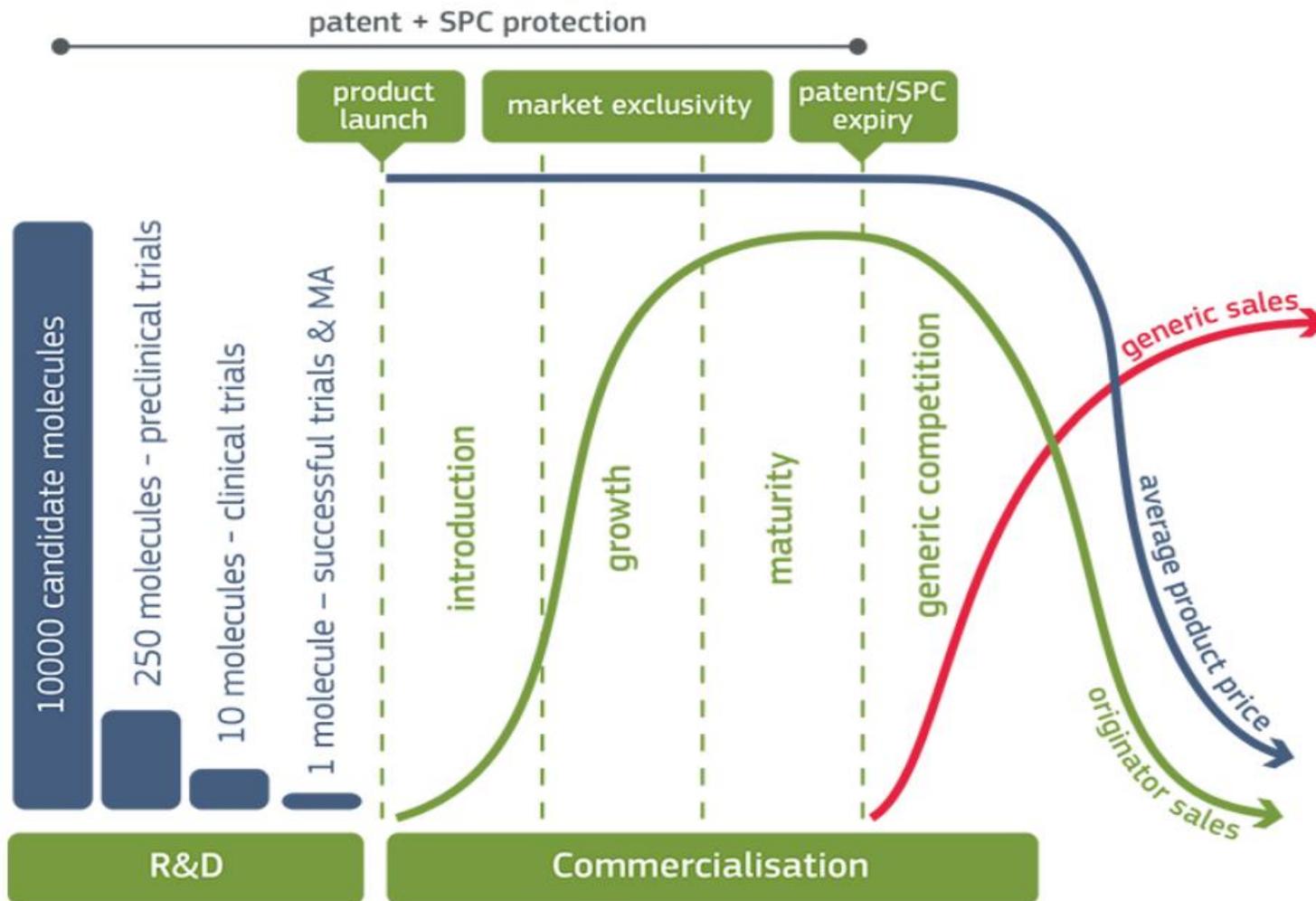
N.B. Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva.

Panoramica degli argomenti

- ✓ Ciclo di vita del farmaco
- ✓ Medicinali nella *pipeline* globale e *Horizon Scanning*
- ✓ Procedure di autorizzazione:
 - centralizzata
 - nazionale
 - mutuo riconoscimento
 - decentrata
- ✓ L'accesso semplificato/precoce
- ✓ *L'Adaptive licensing/Adaptive pathways*
- ✓ Riferimenti normativi (trasversale)



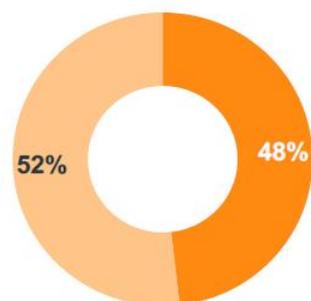
Il ciclo di vita di un medicinale



+ 10 000 medicinali nella pipeline globale

The pipeline is highly innovative, with half being new substances and cell and gene therapies gradually gaining importance

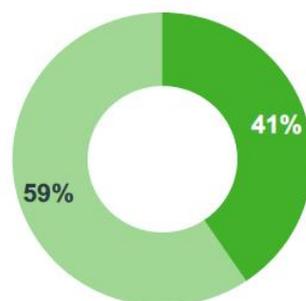
Indication expansions vs new products



■ New product
■ Indication expansion

Source: IQVIA Launch Pipeline Database June 2020, active trials phase 2-3 for 56 pharmaceutical companies

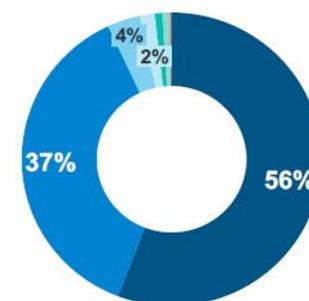
Orphan vs non-orphan drugs



■ Orphan drugs
■ Non-orphan drugs

Source: IQVIA Launch Pipeline Database June 2020, active trials phase 2-3 for 56 pharmaceutical companies

Key categories



■ Biological
■ Small molecule
■ Cell therapy
■ Diagnostic
■ Radiation therapy
■ Biomarker identification
■ Vaccine
■ Gene therapy

Source: Clarivate Analytics Cortellis, Aug 2020

~1,5%

- Quasi il 50% delle terapie in sviluppo sono nuovi medicinali;
- Il 40% riguarda i farmaci orfani.
- Oltre il 90% sono biologici e piccole molecole;
- Il numero dei prodotti per terapie avanzate è in costante crescita.

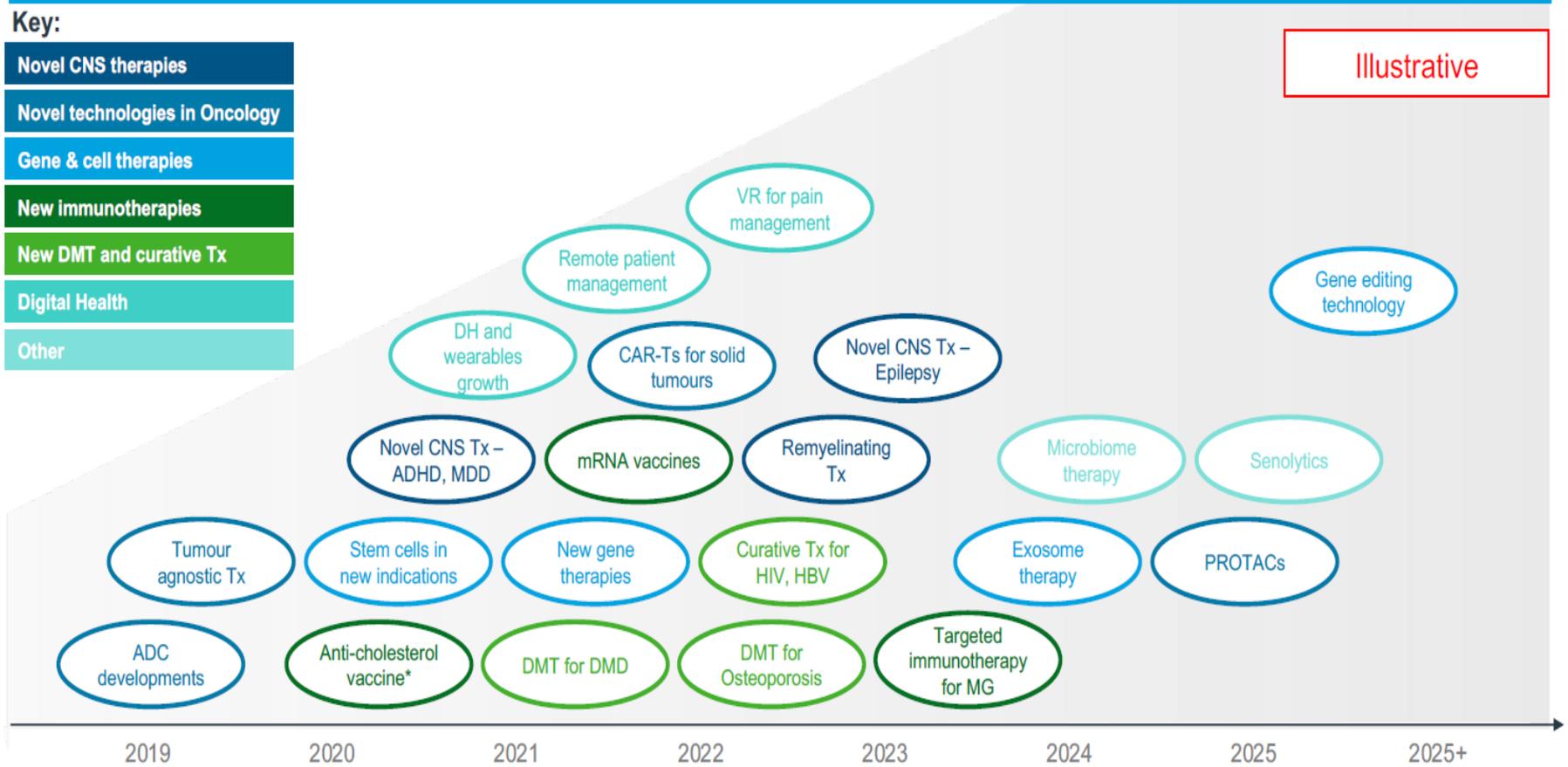
Horizon Scanning

High-level overview of new innovation areas coming to the market in the 5-year perspective

Key:

- Novel CNS therapies
- Novel technologies in Oncology
- Gene & cell therapies
- New immunotherapies
- New DMT and curative Tx
- Digital Health
- Other

Illustrative



Abbreviations: Disease modifying therapies (DMTs), therapies (Tx), Digital health (DH), virtual reality (VR), central nervous system (CNS), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), major depressive disorder (MDD), human immunodeficiency virus (HIV, hepatitis B virus (HBV), Proteolysis Targeting Chimeras (PROTAC), Chimeric antigen receptor T cells (CAR-Ts), antibody drug conjugate (ADC), Myasthenia Gravis (MG) - [link](#) to glossary Source: IQVIA analysis



- Il Rapporto Horizon Scanning dell’AIFA - informazioni sui nuovi medicinali e sulle nuove terapie, che hanno ricevuto un parere positivo dell’EMA nel 2021 o che potrebbero averlo negli anni successivi;
- Horizon Scanning dell’ AIFA permette di identificare e valutare precocemente nuovi medicinali e nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già autorizzati;
- Focus sulle terapie con potenziale impatto significativo sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) – cosiddette *disruptive therapies* (spesso si tratta di trattamenti innovativi e personalizzati);
- Tali terapie potrebbero richiedere un impegno da parte dell’Agenzia e del SSN nella definizione di strategie idonee per garantire l’accesso ai cittadini.

Horizon Scanning. Anno 2022 Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2022. disponibile al:
<https://www.aifa.gov.it/-/horizon-scanning-scenario-dei-medicinali-in-arrivo-.aifa-pubblica-il-rapporto-2022>

Horizon Scanning 2022

Autorizzati dall'EMA nel 2021

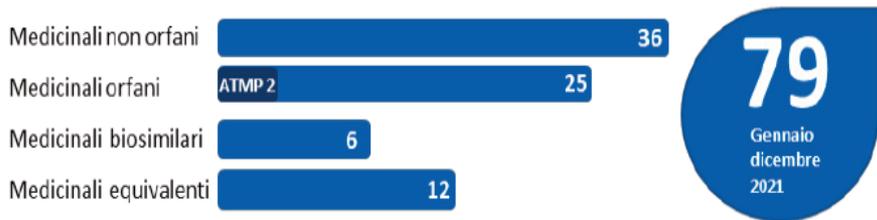
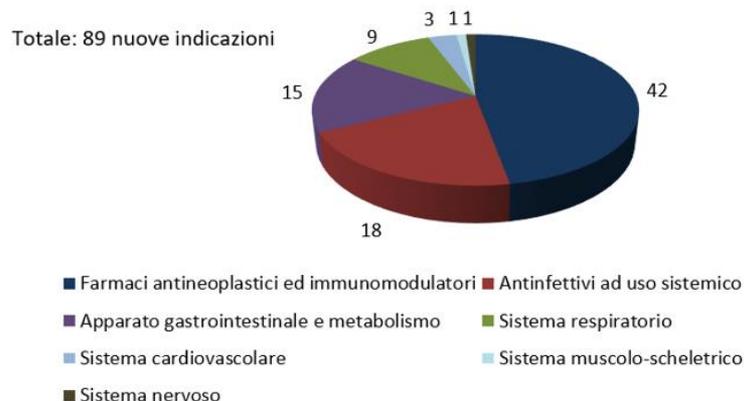


Figura 1.10 Nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già autorizzati con parere positivo dell'EMA nel 2021 per ATC.



In valutazione dell'EMA nel 2022

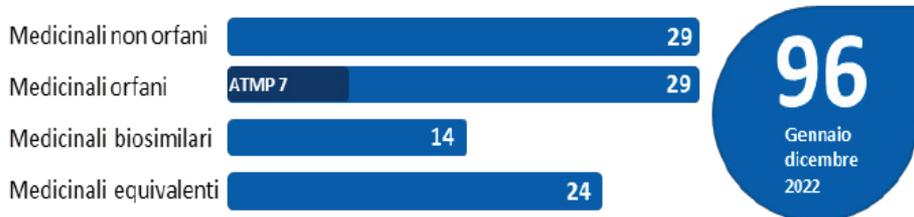
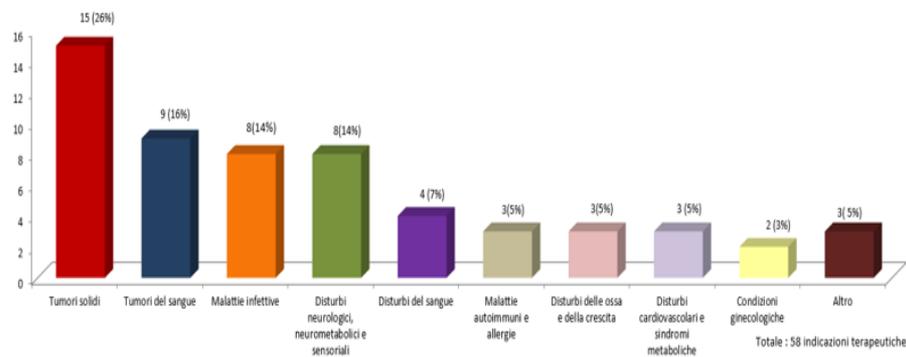
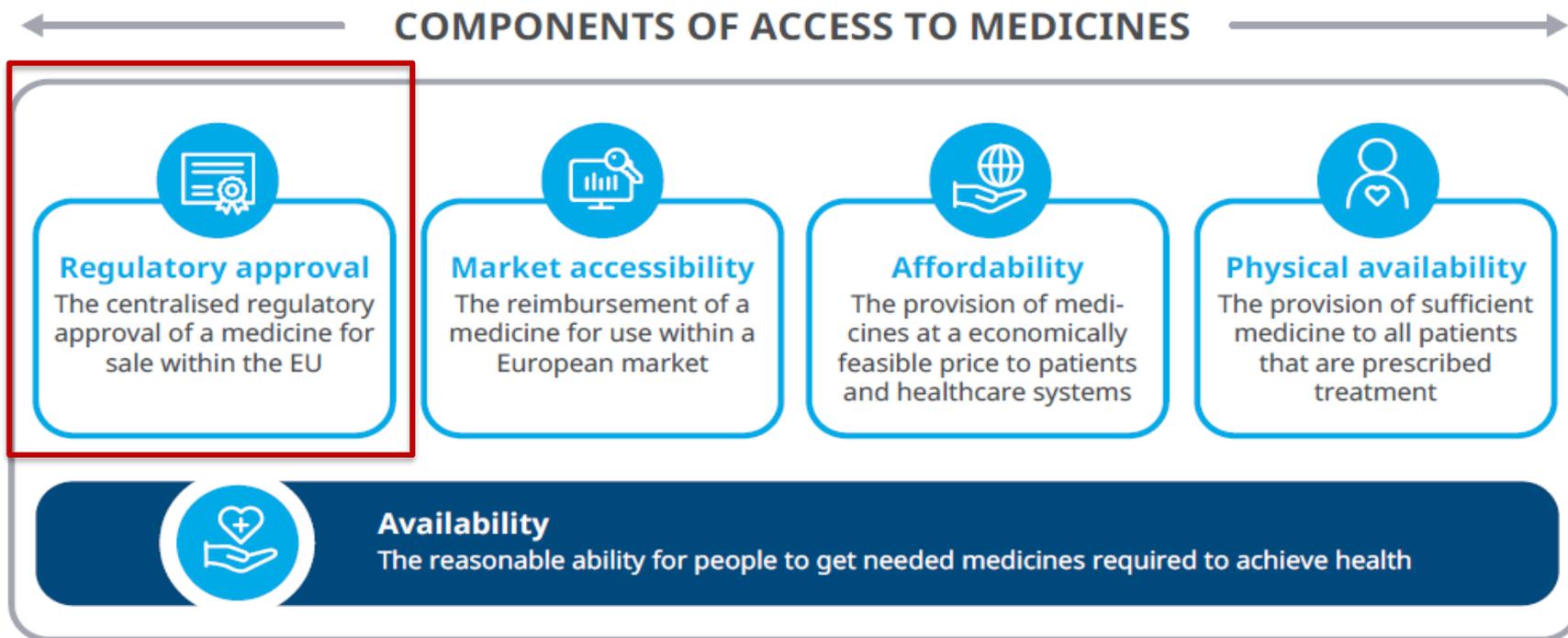


Figura 2.8 Indicazioni terapeutiche in valutazione e con parere EMA atteso nel 2022 per area terapeutica.



Percorsi di accesso ai medicinali

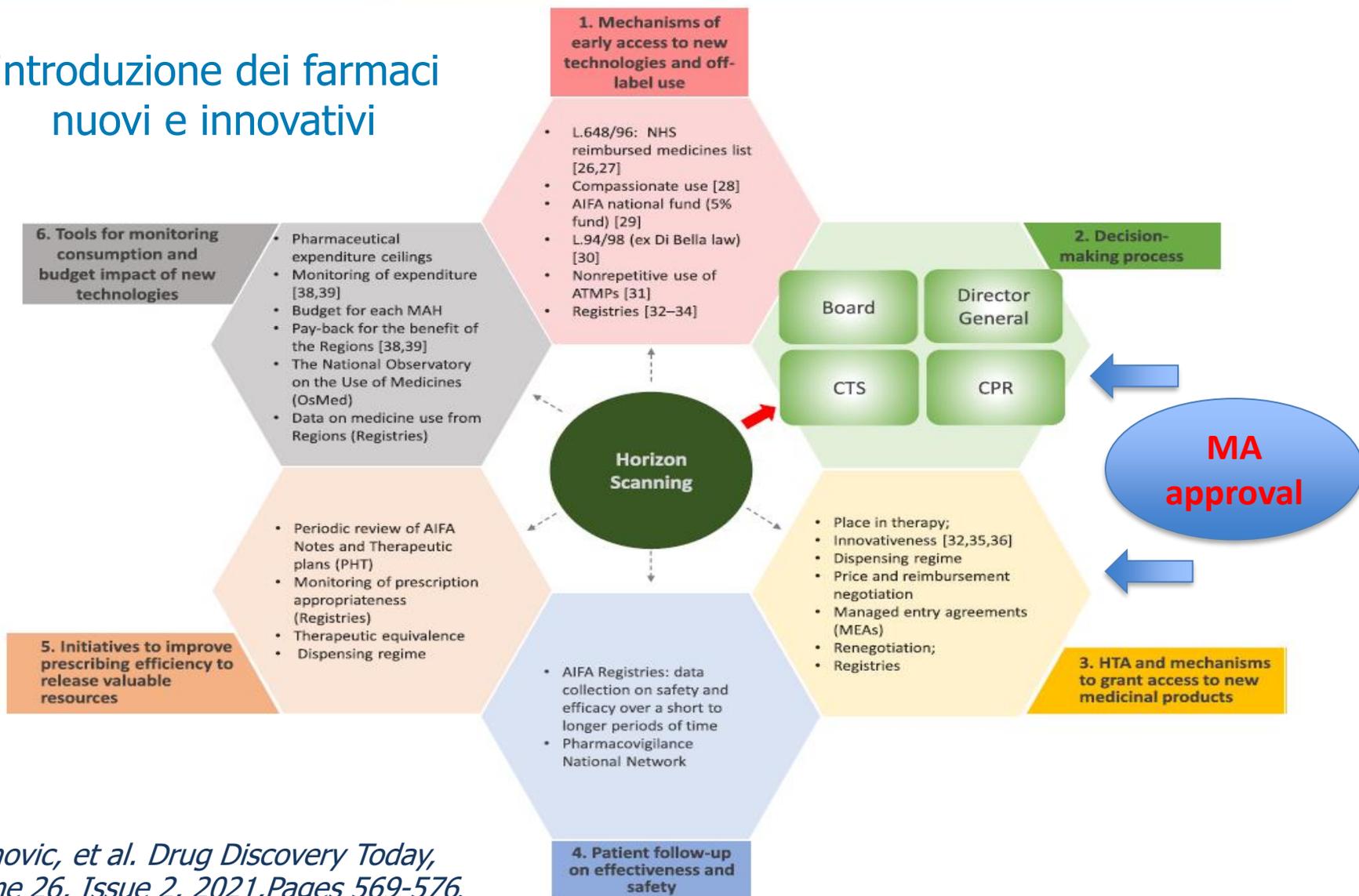


Fonte: IQVIA - Perspectives on the Availability of Innovative Medicines: Building on the Patients W.A.I.T. indicator

EUDRALEX https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en Volume 2

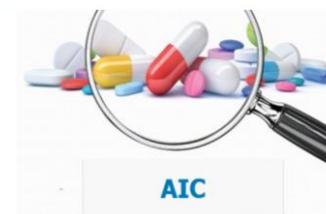
- Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use Volume 2A

l'introduzione dei farmaci nuovi e innovativi



J Ivanovic, et al. Drug Discovery Today, Volume 26, Issue 2, 2021, Pages 569-576.

Autorizzazione dei farmaci



- Le procedure previste dalla normativa europea/nazionale per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) dalle Autorità Regolatorie sono le **procedure comunitarie e la procedura nazionale**.
- Le **procedure comunitarie dell'AIC** sono:
 - ✓ Procedura centralizzata
 - ✓ Procedura di mutuo riconoscimento
 - ✓ Procedura decentrata
- L'AIC viene rilasciata a seguito di una **valutazione scientifica** dei requisiti di **qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale**.



Agenzie regolatorie

Agenzia Europea – EMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Agenzie Nazionali



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Agenzia Italiana del Farmaco Art. 48 Legge 326/2003
Regolamento AIFA G.U. n. 22 del 28 gennaio 2015

Procedure di autorizzazione

PROCEDURA	STATI MEMBRI COINVOLTI	TEMPI DI DEFINIZIONE	ORGANISMI INTERESSATI
CENTRALIZZATA	Tutti gli Stati dell'UE	210 gg (max) Acc. 150 gg (max)	EMA, Commissione UE, Stati Membri
MUTUO RICONOSCIMENTO	RMS CMSs	90 gg	RMS- CMSs, CMD (referral) EMA (arbitrato)
DECENTRATA	RMS CMSs	210 gg	RMS- CMSs, CMD (referral) EMA (arbitrato)
NAZIONALE	Solo lo Stato in cui è presentata la domanda	210 gg	Autorità Nazionale

Diverse tipologie di procedure autorizzative

Medesimi **requisiti**: qualità, sicurezza ed efficacia

Medesimo **approccio**: benefit/risk

Medesimo **scopo**: salute dei pazienti

AIC

Prima della presentazione della domanda

Potere consultivo dell'EMA per tutte le procedure di ottenimento dell'AIC

Parere scientifico

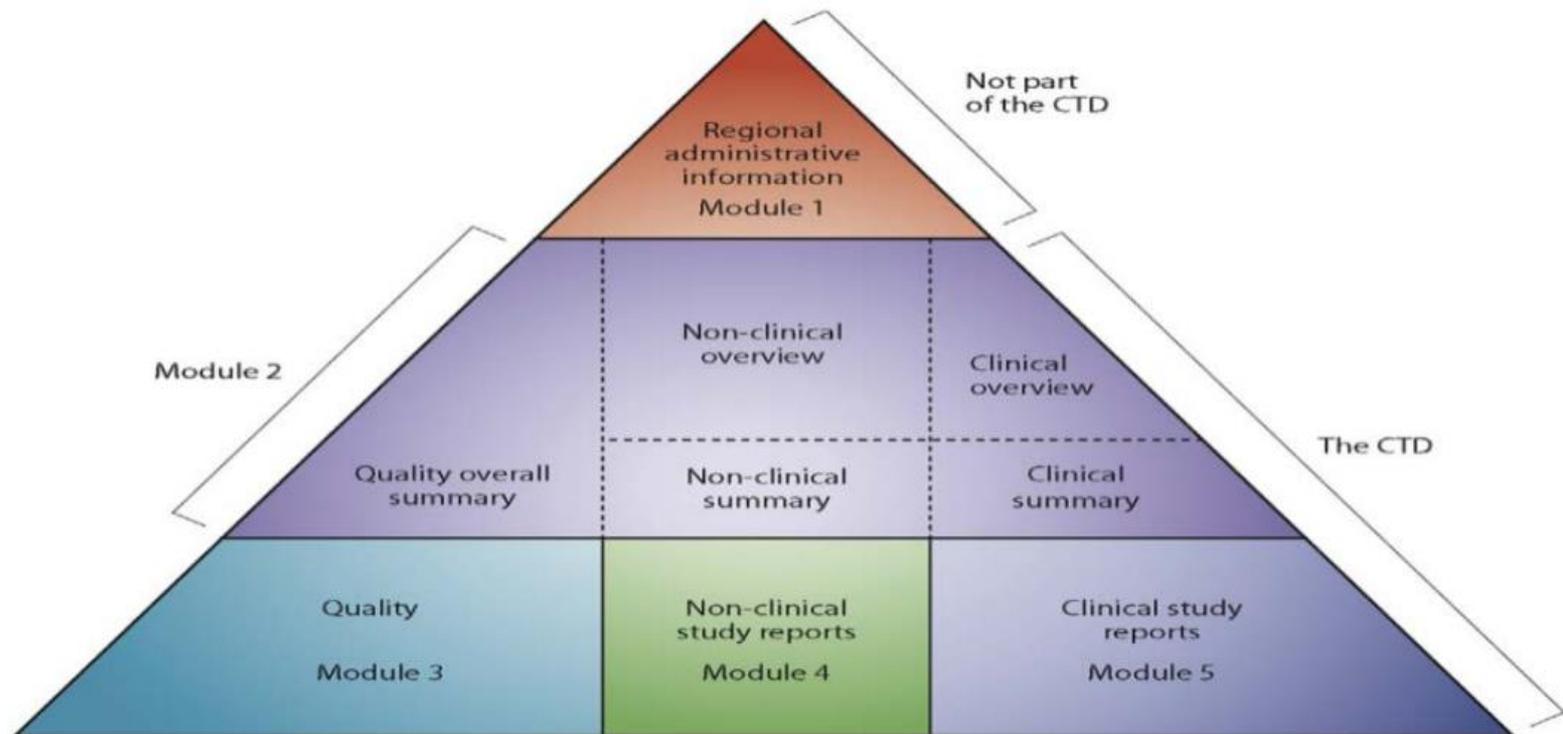
- Centrato sulle **strategie di sviluppo** (non sui dati a supporto di un'AIC);
- Non vincolante né per l'autorità, né per il richiedente;
- Aiuta a garantire che vengano eseguiti test e studi appropriati al fine di ridurre o evitare obiezioni durante la valutazione di una domanda di AIC.

Assistenza al protocollo

- Una forma speciale di consulenza scientifica disponibile **per lo sviluppo di medicinali orfani** designati per le malattie rare che può essere richiesta sia prima della presentazione di una domanda di AIC, sia durante la fase successiva all'autorizzazione.
- La procedura da seguire è simile a quella del parere scientifico.

Modalità di presentazione delle domande di AIC, variazioni, rinnovi e ASMF

Common Technical Document (CTD)



Procedures for marketing authorisation Volume 2B - Presentation and content of the dossier (Notice to Applicant, incorporating the Common Technical Document (CTD) Volume 2C - Regulatory Guideline

CTD (Common Technical Document)

Format approvato a livello internazionale utilizzato:

- per la presentazione di domande di registrazione dei medicinali in Europa, USA e Giappone (regioni ICH);
- per tutte le tipologie di domande di registrazione (sia "full" che "abridged");
- per tutte le categorie di medicinali (inclusi radiofarmaci, vaccini, herbals etc...).

Scopo

- armonizzare differenti approcci alla revisione dei dati ;
- salvaguardare tempo e risorse;
- facilitare la revisione da parte delle agenzie regolatorie;
- migliorare la comunicazione.

Rif. Notice to Applicants vol. 2B - Presentation and content of the dossier

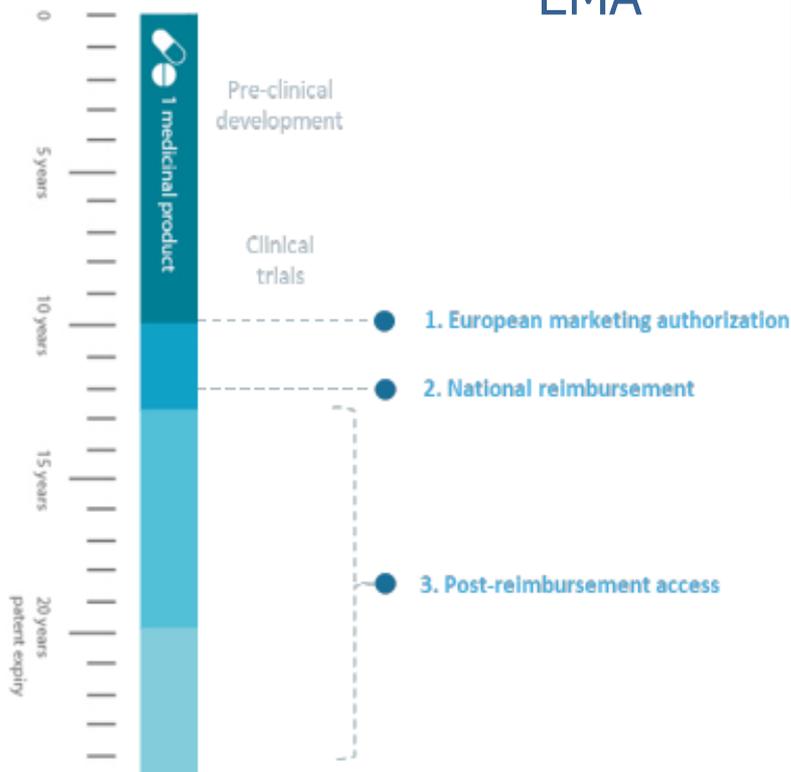
Procedura **centralizzata**

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP-Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'EMA effettua una valutazione scientifica della domanda e formula un parere relativo alla concessione dell'AIC.



Regolamento (CE) 726/2004

EMA



Milestone 1: European marketing authorization

A European marketing authorization is granted when the European Medicine Agency (EMA) positively evaluated:

- ✓ Quality: Is the quality of the manufacturing process up to standards?
- ✓ Safety: Is the therapy safe?
- ✓ Clinical efficacy: Is the therapy effective?

This regional authorization takes away the requirement to seek marketing authorization for new medicines from each member state separately.

Milestone 2: National reimbursement

European countries need to make evidence-based decisions on public healthcare expenditures. To inform reimbursement decisions for innovative oncology therapies, typical questions that need to be answered by national HTA bodies are:

- ✓ Medical need: Does this therapy address a health need?
- ✓ Relative clinical effectiveness: Is it more effective than current therapies?
- ✓ Cost-effectiveness: Is the price a good reflection of the added value?
- ✓ Budget impact: Can we afford the overall costs of this therapy?

This is done separately by each country. How countries make these decisions varies, leading to significant disparities in patient access throughout Europe.

Milestone 3: Post-reimbursement access

Once reimbursed, innovations must reach the people they are intended for and must be used well. This requires:

- ✓ Administration: Finalization of administrative procedures and allocation of budget
- ✓ Integration: Adequate health system infrastructure and oncology care pathways
- ✓ Prescription: Prescriber awareness
- ✓ Use: Patient access to the right expertise (geographical, financial, awareness)

La procedura centralizzata per l'approvazione di un medicinale nell'UE consente:

- Un'unica AIC valida nell'UE - 1 tassa per l'EMA;
- Attribuzione di un numero di AIC comunitario;
- Un nome di fantasia;
- Un'etichettatura comune: tutte le lingue dell'UE;
- Massimo termine per la valutazione: 210 giorni di calendario;
- Peer review;
- Sistema trasparente (es. Rapporti di valutazione pubblica europea).

Migliore utilizzo delle risorse (rete di esperti dell'UE)

- Opinioni scientifiche condivise;
- Informazioni armonizzate per medici/pazienti;
- Accesso quasi contemporaneamente per circa mezzo miliardo di cittadini europei.

Rules governing medicinal products in the EU

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

- La **Direttiva 2001/83/CE** (successivamente modificata dalla Direttiva 2004/27/CE e dalla Direttiva 2010/84/UE e Regolamenti 1235/2010 e 520/2012 che modificano il Titolo IX – Farmacovigilanza) - normativa relativa ai medicinali per uso umano;
- Recepita in Italia con il **Decreto Legislativo 219/2006 (codice comunitario)** e successivi emendamenti: L. 248/2006, D.P.R. n. 86/2007, D.L.vo 274/2007 e relativo errata corrige (G.U. 9/4/2008 n. 84), Legge n. 189 del 8 novembre 2012 (conversione D.L. Balduzzi);
- Regolamento **CE 726/2004** relativo alla Procedura centralizzata ;
- Procedura centralizzata condizionata- Regolamento **CE 507/2006**;
- Procedura centralizzata medicinali orphani –Regolamento **CE 141/2000**;
- Regolamento **1234/2008** relativo alle Variazioni all’AIC (in vigore dal 1/01/2010)

Quando è obbligatoria la procedura centralizzata?

E' **obbligatoria** per le seguenti classi di medicinali:

- derivati da procedimenti biotecnologici (anticorpi monoclonali, ormoni polipeptidici, emoderivati ricombinanti);
- terapie avanzate (genica, cellulare somatica, di ingegnerizzazione tissutale);
- designati orfani (farmaci utilizzati per patologie rare);
- contenenti nuove sostanze attive per il trattamento di specifiche patologie quali sindrome da immunodeficienza acquisita, cancro, malattie neurodegenerative, diabete, patologie autoimmuni, altre disfunzioni immunitarie e malattie di origine virale.

Quando la procedura centralizzata è facoltativa?

E' **facoltativa** per le seguenti classi di medicinali:

- contenenti nuove sostanze attive per il trattamento di patologie diverse da quelle sopra menzionate;
- contenenti sostanze attive note che siano giudicati innovativi sul piano terapeutico, scientifico o tecnologico (es. nuova indicazione terapeutica, nuova forma farmaceutica);
- generici o ibridi (equivalenti e biosimilari non biotecnologici) di medicinali centralizzati già autorizzati;
- di interesse a livello comunitario (es. generici di un medicinale autorizzato a livello nazionale, vaccini pandemici).

- Il CHMP dell'EMA valuta la documentazione, verifica il rapporto beneficio/rischio ed esprime un parere entro massimo 210 giorni.
- Il CHMP è composto da rappresentanti di ciascuno Stato membro e da esperti selezionati sulla base di specifiche competenze scientifiche.



- I. Attività preliminari**, il richiedente ha l'opportunità di discutere con l'EMA di aspetti regolatori e scientifici 6-7 mesi prima dell'inoltro della domanda. Decisione sulla registrazione accelerata;
- II. Presentazione e validazione del dossier**, la data preliminarmente concordata con l'EMA e collegata al programma di riunioni del CHMP;
- III. Valutazione scientifica**, deve essere completata entro 210 giorni non compreso il tempo impiegato dal richiedente a rispondere alle domande del CHMP (modalità accelerata, in 150 giorni);
- IV. Processo decisionale di rilascio di AIC** da parte della CE;
- V. Attività post autorizzazione.**

Procedura centralizzata

L'iter di valutazione prevede:

- Due Stati Membri che svolgono il ruolo di **(Co)Rapporteur** in modo indipendente tra di essi;
- Gli altri Stati membri - **commenti** alla valutazione dei (Co)Rapporteur;
- L'azienda farmaceutica ha la possibilità di rispondere alle richieste di **chiarimento** emerse dalla valutazione collegiale del CHMP;
- **Il parere espresso dal CHMP**, a maggioranza o all'unanimità, viene trasmesso alla Commissione europea per decisione finale sull'AIC del medicinale vincolante per tutti gli Stati membri.

Dopo il parere positivo del CHMP - CE

Novi medicinali e medicinali già approvati che hanno subito delle modifiche dell'AIC

60 giorni

Decisione Commissione europea

Notifica all'azienda

Registro Comunitario dei medicinali per uso umano

Gazzetta Ufficiale dell'UE

Modifiche dell'AIC
"minori"

Il parere direttamente applicabile

Decisione Commissione europea
entro 1 anno

Il ruolo della Commissione europea (CE)



- Un ruolo importante nella regolamentazione dei medicinali nell'UE;
- Sulla base di una valutazione scientifica dell'EMA, rilascia o rigetta, modifica o sospende L'AIC per i medicinali valutati tramite procedura centralizzata;
- Adotta provvedimenti validi per l'intera UE:
 - ✓ nel caso in cui venga individuato un problema per la sicurezza in relazione a un prodotto autorizzato a livello nazionale;
 - ✓ Qualora siano considerate necessarie misure di regolamentazione armonizzate in tutti gli Stati membri a seguito della valutazione da parte del PRAC dell'EMA.

European public assessment report - EPAR

Per ogni medicinale cui è stata rilasciata o negata l'AIC con la procedura centralizzata viene pubblicata sul sito web dell'EMA la Relazione pubblica europea di valutazione

EPARs are displayed on the EMA website using four different sections containing different components of the EPAR. The below table provides an overview:

Section	Type of information
Overview	Public-friendly overview in question-and-answer format.
Authorisation details	Key details about the product and the <u>marketing authorisation holder</u> .
<u>Product information</u>	<u>Package leaflet and summary of product characteristics</u> ; <u>labelling</u> ; list of all authorised presentations; pharmacotherapeutic group; therapeutic <u>indications</u> .
Assessment history	Public assessment report for the initial authorisation; public assessment report(s) for any <u>variation concerning major changes to the marketing authorisation</u> ; orphan maintenance assessment report or <u>withdrawal assessment report</u> (as of 17 January 2018); tabulated overview of procedural steps taken before and after authorisation.

Dopo il parere del CHMP - AIFA

Novi medicinali e medicinali già approvati che hanno subito delle modifiche dell'AIC

Ufficio procedure
centralizzate dell'AIFA

Le Agenzie Nazionali

Revisione linguistica
RCP, foglio illustrativo
ed etichettatura

Comprensibilità delle
informazioni per l'uso
sicuro del medicinale

Settore HTA dell'AIFA

Fase di «nazionalizzazione» dell'AIC

Conclusione del procedimento autorizzativo

Innovatività/Negoziazione del prezzo

Classificazione in fascia di rimborso

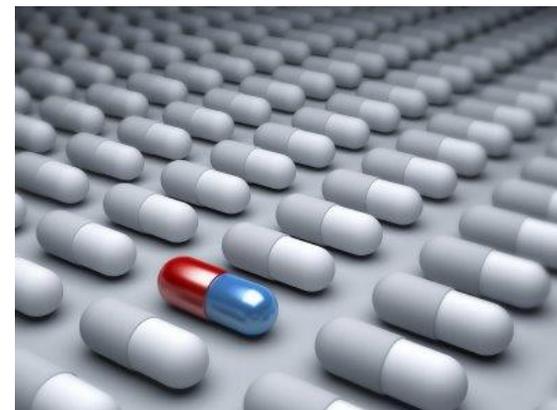
Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e Comitato Prezzi e Rimborso (CPR).

- Prima della commercializzazione del medicinale in Italia, l'AIFA stabilisce il regime di fornitura, le condizioni di rimborsabilità e il prezzo, avvalendosi della CTS e del CPR.
- CTS - attività connesse alle domande di AIC di nuovi medicinali - sia per procedura nazionale, sia comunitaria - determina il rapporto costo-efficacia e l'innovatività. Valuta ed esprime parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità.
- CPR - svolge funzioni di supporto tecnico-consultivo all'AIFA ai fini della contrattazione dei prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN.

La definizione di innovatività

- L'AIFA e la CTS valutano e conferiscono lo status di **innovatività** ai medicinali .
- La valutazione di tre elementi basilari: **bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza delle prove scientifiche** in supporto alla richiesta di innovatività.

•
L'AIFA - la valutazione tramite un modello unico per tutti i farmaci, ma consente, qualora si rendesse necessario, l'utilizzo di ulteriori indicatori specifici.



Criteria e il modulo per la
richiesta del
riconoscimento
dell'innovatività

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/Allegato2_modulo_richiesta_innovativit%C3%A0.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/Allegato_1_1.pdf

Sospensione e/o Revoca AIC

Direttiva 2001/83/CE

ARTICOLO 116 (SOSPENSIONE E/O REVOCA DELL'AIC)

Le autorità competenti degli Stati membri sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, allorché risulti che il medicinale è nocivo nelle normali condizioni d'impiego, allorché l'effetto terapeutico sia assente, o allorché il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'effetto terapeutico è assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici ... Omissis.

Procedura di autorizzazione **nazionale**



Riferimenti normativi

- La **Direttiva 2001/83/CE** (successivamente modificata dalla Direttiva 2004/27/CE e dalla Direttiva 2010/84/UE e Regolamenti 1235/2010 e 520/2012) - normativa relativa ai medicinali per uso umano;

[Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i.](#)

[Reg. \(CE\) 24 novembre 2008, n. 1234/2008](#)

[Reg. \(CE\) 3 agosto 2012, n. 712/2012](#)

Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use

[Linea guida per domande di nuova AIC \[1.07 Mb\] \[PDF\] >](#)

[Linee guida Active Substance Master File \[0.23 Mb\] \[PDF\] >](#)

Procedura nazionale – l'iter

- L'AIC rilasciata valida solo in Italia.
- L'AIFA - conformità della documentazione e la produzione secondo le norme di buona fabbricazione, che il principio attivo e altri costituenti siano idonei e che i metodi di controllo sono appropriati.
- Con la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'AIFA valuta dei dati inerenti alle caratteristiche chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche, al fine di assicurarne i requisiti di sicurezza ed efficacia.
- Valutazioni della prima AIC, si applicano per l'intero ciclo di vita del farmaco e per ogni successiva modifica dell'autorizzazione (estensioni di linea, estensioni di indicazioni terapeutiche, ecc.).
- Si conclude con la determina di autorizzazione e la pubblicazione sul sito AIFA degli stampati.

L'AIC

- Una AIC, ad esclusione di particolari eccezioni (previste a scopo precauzionale), ha una **validità di 5 anni**.
- l'Azienda **può chiedere un rinnovo dell'AIC 9 mesi prima della scadenza** della stessa. In caso di esito positivo, nella maggior parte dei casi, **l'autorizzazione ha validità illimitata**.
- Qualora l'Azienda **non venda nemmeno una singola confezione** del farmaco autorizzato **per 3 anni** di fila, l'AIC non risulterà più valida. In questo caso, che non si verifica di rado, si avvia una procedura chiamata "**sunset clause**" avente scopo di far decadere l'autorizzazione concessa in precedenza (d.lgs 219/06, art. 38, comma 5; <https://www.aifa.gov.it/sunset-clause>).

Art. 40. Diniego dell'autorizzazione

1. L'AIC è negata quando, dalla verifica dei documenti e delle informazioni di cui agli articoli 8, 9, 10, 11, 12 e 13, risulta che:

- a) il rapporto rischio/beneficio non è considerato favorevole;
- b) l'efficacia terapeutica del medicinale non è sufficientemente documentata dal richiedente;
- c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

2. L'autorizzazione è altresì negata se la documentazione o le informazioni presentate a sostegno della domanda non sono conformi agli articoli 8, 9, 10, 11, 12 e 13.

3. Il richiedente o il titolare dell'AIC è responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito.

4. Il diniego dell'autorizzazione, in ogni caso motivato, è notificato entro i termini di cui al comma 1 dell'articolo 29. L'interessato può presentare opposizione al provvedimento di diniego all'AIFA, che decide entro novanta giorni.

Procedura di autorizzazione di **mutuo riconoscimento (MRP) e decentrata**

L'AIFA svolge la valutazione amministrativa e tecnico-scientifica della documentazione presentata a supporto delle domande di AIC, di variazione e di rinnovo, sia nel ruolo di Stato di riferimento sia in quello di Paese Interessato.

Riferimenti normativi

- Direttiva 2004/27/CE del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano -Direttiva 2004/27/CE del 31.3.2004;
- Recepite dal Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;
- Questions & Answers sui processi autorizzativi relativi a procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Decentrate disponibile al:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1099847/Q&A_AAM_Rev_0.pdf

Non possono accedere alla MRP:

- I prodotti/medicinali che ricadono negli scopi della Procedura Centralizzata;
- I prodotti/medicinali ritirati dalla Procedura Centralizzata, e che abbiano avuto un'opinione negativa del CHMP (se tuttavia il dossier viene completato con nuovi dati, allora si considera che la domanda sia basata su di un nuovo dossier).



Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)*)

- Articolo 27 Direttiva 2001/83/EC;
- Composto da 1 membro + 1 *alternate* per ciascun Stato Membro (27 SM);
- Lo scopo di favorire l'armonizzazione nella valutazione e nella gestione delle procedure di nuova AIC e di variazioni dei medicinali, attraverso l'adozione di decisioni comuni da parte degli Stati Membri sulla base di criteri scientifici di qualità, sicurezza ed efficacia.
- In caso di posizioni divergenti, la questione viene sottoposta al CMDh, che coordina le attività di autorizzazione e farmacovigilanza di medicinali per uso umano, nell'ambito di queste procedure.

Ruolo **RMS** - gestisce l'intero "Life cycle" del prodotto

Il Reference Member State (RMS) svolge un ruolo essenziale sia nelle procedure di Mutuo Riconoscimento (**MRP**) che Decentrate (**DCP**):

- Regulatory advisor to the Applicant
- Scientific assessor of the documentation
- Administrator of the european procedure
- Moderator in the discussion between the Applicant and the CMS
- Central point in the CMDh referral procedure
- Responsible for the Public Assessment Report (PAR)

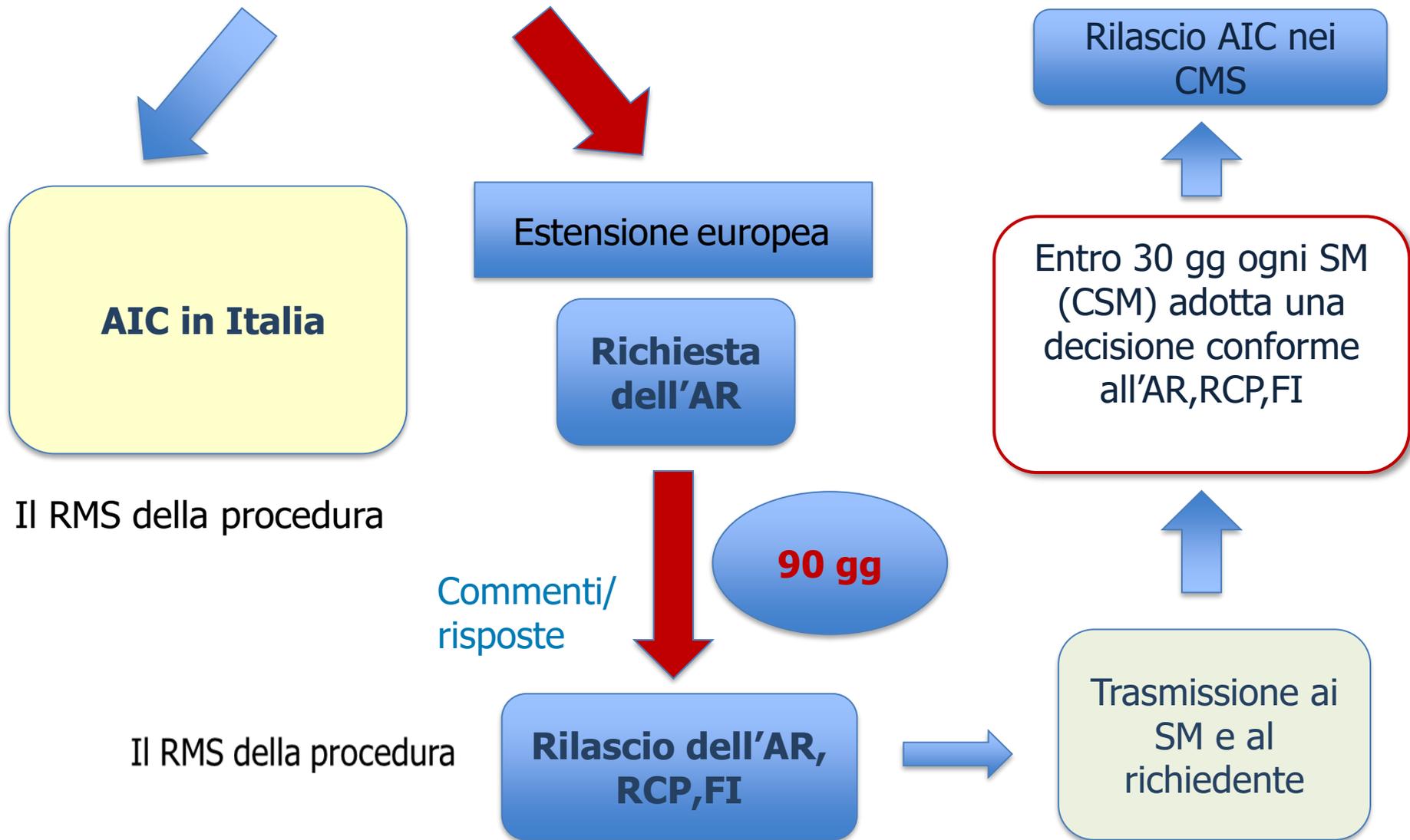
Procedura di autorizzazione di **mutuo riconoscimento**

- Le aziende che dispongono di un medicinale autorizzato in uno degli Stati membri possono richiedere il riconoscimento di tale autorizzazione in uno o più altri paesi dell'UE/SEE.
- L'estensione dell'autorizzazione viene richiesta sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco.
- Tale Stato è detto "di riferimento" (Reference Member State, RMS), in quanto predispone il rapporto di valutazione scientifica che sarà poi sottoposto ad accettazione da parte degli altri Stati membri.
- Gli Stati in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati "Paesi interessati" (Concerned Member State, CMS).
- Rientrano nelle procedure comunitarie anche gli aspetti relativi alle importazioni/esportazioni parallele di medicinali autorizzati secondo la procedura di mutuo riconoscimento.

MRP con Italia che agisce da RMS

- Lettera di intenti dal richiedente (modulo AIFA per richieste RMS)
- Possibilità di richiedere un report di Pre-submission per corretta presentazione del dossier (fase di pre-submission)
- Presentazione bozza di dossier e verifica preliminare prima del deposito ufficiale del dossier (fase di pre-verifica)
- Nomina assessors e referente prodotto
- Pianificazione data di submission (slot) e stesura AR (fase di assessment)
- Submission del dossier ai CMS
- Invio AR e avvio della procedura

Procedura di autorizzazione di mutuo riconoscimento



MRP

Approx. 90 days before submission to CMS	Applicant requests RMS to update Assessment Report (AR) and allocate procedure number.
Day -14	Applicant submits the dossier to CMS. RMS circulates the AR including SPC, PL and labelling to CMSs. Validation of the application in the CMSs.
Day 0	RMS starts the procedure
Day 50	CMSs send their comments to the RMS and applicant
Day 60	Applicant sends the response document to CMSs and RMS
Until Day 68	RMS circulates their assessment of the response document to CMSs and applicant.
Day 75	CMSs send their remaining comments to RMS and applicant. A break-out session can be organised between day 73 – 80).
Day 85	CMSs send any remaining comments to RMS and applicant.
Day 90	CMSs notify RMS and applicant of final position (and in case of negative position also the CMD secretariat of the EMEA). If consensus is reached, the RMS closes the procedure. If consensus is not reached, the points for disagreement submitted by CMS(s) are referred to CMD(h) by the RMS within 7 days after Day 90.
Day 150	For procedures referred to CMD(h): If consensus is reached at the level of CMD(h), the RMS closes the procedure. If consensus is not reached at the level of CMD(h), the RMS refers the matter to CHMP for arbitration
5 days after close of procedure	Applicant sends high quality national translations of SPC, PL and labelling to CMSs and RMS.
30 days after close of procedure	Granting of national marketing authorisations in the CMSs subject to submission of acceptable translations.

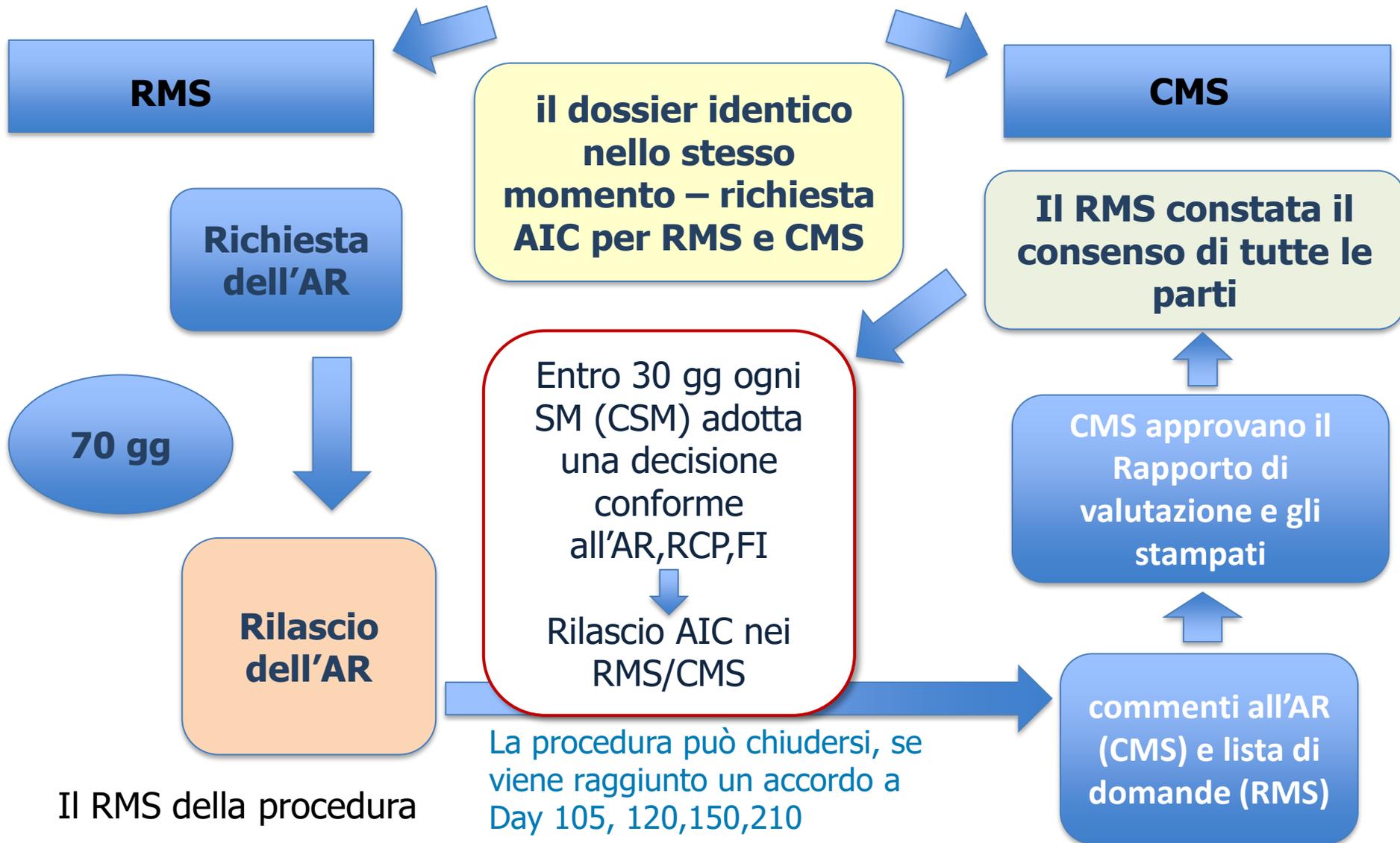
Procedura di autorizzazione decentrata

- Le aziende possono presentare domanda per **l'autorizzazione simultanea** di un medicinale in più di uno stato membro dell'UE/SEE per i medicinali che **non rientrino nella procedura centralizzata**;
- Il medicinale **non abbia ancora ottenuto un'AIC nazionale da parte di uno Stato membro** e quindi non sia percorribile la procedura di mutuo riconoscimento.
- L'autorizzazione decentrata prevede **la presentazione della domanda di AIC contemporaneamente** nello Stato di riferimento (RMS) e in uno o più Paesi interessati (CMS).
- L'RMS valuta la documentazione e predispone il rapporto di valutazione scientifica; i CMS forniscono commenti al fine di raggiungere un accordo sull'accettabilità dell'autorizzazione in tutti gli stati coinvolti nella richiesta.

DCP con Italia che agisce da RMS

- Lettera di intenti dal richiedente (modulo AIFA per richieste RMS)
- Possibilità di richiedere un report di Pre-submission per corretta presentazione del dossier (fase di pre-submission)
- Nomina assessors e referente prodotto
- Pianificazione data di submission (slot)
- Submission del dossier all'RMS e CMS
- Avvio della procedura

Procedura di autorizzazione decentrata



DCP

Flow Chart of the Decentralised Procedure – July 2005 Revision Final

Pre-procedural Step	
Before Day -14	Applicant discussions with RMS RMS allocates procedure number. Creation in CTS.
Day -14	Submission of the dossier to the RMS and CMSs Validation of the application
Assessment step I	
Day 0	RMS starts the procedure
Day 70	RMS forwards the Preliminary Assessment Report (PAR), SPC, PL and labelling to the CMSs
Until Day 100	CMSs send their comments to the RMS
Until Day 105	Consultation between RMS and CMSs and applicant. If consensus not reached RMS stops the clock to allow applicant to supplement the dossier and respond to the questions.
Clock-off period	Applicant may send draft responses to the RMS and agrees the date with the RMS for submission of the final response. Applicant sends the final response document to the RMS and CMSs within a recommended period of 3 months, which could be extended if justified
Day 106	Valid submission of the response of the applicant received. RMS restarts the procedure.
Day 106 - 120	RMS updates PAR to prepare Draft Assessment Report (DAR) draft SPC, draft labelling and draft PIL to CMSs.
Day 120	RMS may close procedure if consensus reached. Proceed to national 30 days step for granting MA.
Assessment step II	
Day 120 (Day 0)	If consensus not reached RMS sends the DAR, draft SPC, draft labelling and draft PIL to CMSs
Day 145 (Day 25)	CMSs sends final comments to RMS
Day 150 (Day 30)	RMS may close procedure if consensus reached Proceed to national 30 days step for granting MA
Until 180 (Day 60)	If consensus is not reached by day 150, RMS to communicate outstanding issues with applicant, receive any additional clarification and prepare a short report for discussion at Coordination Group
Until Day 205 (Day 85)	Breakout Group of involved Member States reaches consensus on the matter
Day 210 (Day 90)	Closure of the procedure including CMSs approval of assessment report, SPC, labelling and PIL, or referral to Co-ordination group. Proceed to national 30 days step for granting MA.
Day 210 (at the latest)	If consensus was not reached at day 210, points of disagreement will be referred to the Co-ordination group for resolution
Day 270 (at the latest)	Final position adopted by Co-ordination Group with referral to CHMP/CVMP for arbitration in case of unsolved disagreement
National step	
Day 110/125/155/215/275	Applicant sends high quality national translations of SPC, labelling and PIL to CMS and RMS
Day 135/150/180/240	Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if no referral to the Co-ordination group. (National Agencies will adopt the decision and will issue the marketing authorisation subject to submission of acceptable translations).
Day 300	Granting of national marketing authorisation in RMS and CMSs if positive conclusion by the Co-ordination group and no referral to the CHMP/CVMP. (National Agencies will adopt the decision and will issue the marketing authorisation subject to submission of acceptable translations).

Le procedure MRP e DCP a confronto

MRP	DCP
RMS	RMS e CMSs
Registrazione AIC al livello nazionale	Approvazione nel RMS e CMSs
Estensione europea	Registrazione nei singoli Stati Membri
Approvazione nei Stati Membri Interessati (CMSs)	
Registrazione nei singoli Stati Membri Interessati (CMSs)	

Procedura di deferimento al CMDh e arbitrato EMA

Entro 60 giorni

- **Accordo di tutti gli Stati membri:** il RMS constata il consenso, chiude il procedimento e ne informa il richiedente; Il CMS adottano una decisione entro 30 giorni;
- **Mancato accordo fra gli Stati membri:** si applica la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 (**arbitrato**). Negli Stati membri che hanno approvato la relazione di valutazione, il medicinale può essere autorizzato, su domanda del richiedente.
- Gli elementi di dissenso sono immediatamente comunicati al gruppo di coordinamento e qualora NON si raggiunga un accordo entro i 90 giorni la **procedura viene deferita al CMDh**.
- Se entro 60 giorni persiste il disaccordo per questioni di salute pubblica, il CMDh chiede l'intervento del CHMP con conseguente applicazione della procedura di **arbitrato**.

Art. 47. Variazioni delle autorizzazioni di mutuo riconoscimento e decentrate

1. Il titolare di un'AIC che chiede di apportare modifiche all'autorizzazione, deve sottoporre la domanda anche agli altri Stati membri che hanno autorizzato il medicinale.
2. L'AIFA adotta le proprie determinazioni conformandosi alla decisione della Commissione europea, entro trenta giorni dalla notifica della stessa.
3. Se l'AIFA ritiene necessario, per la tutela della salute pubblica, modificare un'AIC rilasciata oppure sospendere o revocare l'autorizzazione, informa immediatamente di tale valutazione l'EMA, ai fini dell'applicazione delle procedure di cui agli articoli 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CE.
4. In casi eccezionali, quando risulta indispensabile l'adozione di un provvedimento urgente a tutela della salute pubblica e fino a quando non è stata presa una decisione definitiva ai sensi della procedura richiamata al comma 2, l'AIFA può sospendere l'immissione in commercio e l'uso del medicinale interessato.
5. L'AIFA informa la Commissione e gli altri Stati membri, non oltre il giorno lavorativo successivo all'adozione del provvedimento, dei motivi che la hanno indotta a prendere tale decisione.

Accesso semplificato/precoce

- **Programa PRIME** (Priority Medicines EMA) – supporto scientifico e normativo dedicato e rafforzato - medicinali a elevato interesse per la salute pubblica dal punto di vista dell'innovazione terapeutica e destinati a pazienti con esigenze di cura insoddisfatte.
- **Percorsi Adattativi** (Adaptive Pathways EMA) – sviluppo interattivo con l'uso di Real World Data.
- **Procedura Accelerata** (EMA/Nazionale)
- **Uso Compassionevole** (Nazionale – Dec. Ministeriale N. 203 Dell'8 maggio 2003; Dec. del Ministero della salute del 7 settembre 2017).
- **L'AIC Condizionata** (EMA)

Percorsi di accesso precoce al farmaco - AIFA

In Italia



In alcuni casi, è consentito l'accesso gratuito a una terapia farmacologica prima che l'AIFA ne autorizzi la commercializzazione o, per farmaci già autorizzati, per indicazioni diverse da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato in Italia (uso off-label).

I percorsi per l'accesso precoce a un farmaco sono:

- Legge 648/1996
- Uso compassionevole
- Fondo nazionale AIFA (Legge 326/2003 – “fondo 5%”)
- Uso non ripetitivo di terapie avanzate
- Legge 94/98 art.3, comma 2 - ex Legge Di Bella



<https://www.aifa.gov.it/accesso-precoce-uso-off-label>

Adaptive pathways

Human regulatory

Overview

Research and development

Marketing authorisation

Post-authorisation

Herbal products

[Adaptive pathways](#)

[Advanced therapies](#)

[Clinical trials](#)

[Compassionate use](#)

Adaptive pathways

The adaptive pathways approach is part of the European Medicines Agency's (EMA) efforts to improve timely access for patients to new medicines. Adaptive pathways is a scientific concept for medicine development and data generation which allows for early and progressive patient access to a medicine. The approach makes use of the existing European Union (EU) regulatory framework for medicines.

Adaptive pathways

The approach **builds on regulatory processes already in place** within the existing EU legal framework. These include:

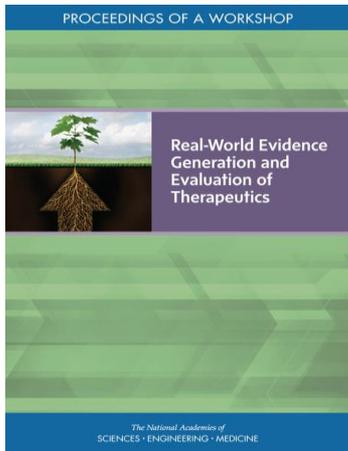
- scientific advice;
- compassionate use;
- **the conditional approval mechanism** (for medicines addressing life-threatening conditions);
- **patient registries** and other pharmacovigilance tools that allow collection of real-life data and development of the risk-management plan for each medicine.

Adaptive pathways does not change the standards for the evaluation of benefits and risks or the requirement to demonstrate a positive benefit-risk balance to obtain **marketing authorisation**.

Adaptive pathways

Adaptive pathways is based on **three principles**:

1. **iterative development**, which either means:
 - approval in stages, beginning with a restricted patient population then expanding to wider patient populations;
 - confirming the benefit-risk balance of a product, following a conditional approval based on early data (using surrogate endpoints) considered predictive of important clinical outcomes;
2. gathering **evidence through real-life use** to supplement clinical trial data;
3. **early involvement** of patients and health-technology-assessment bodies in discussions on a medicine's development.

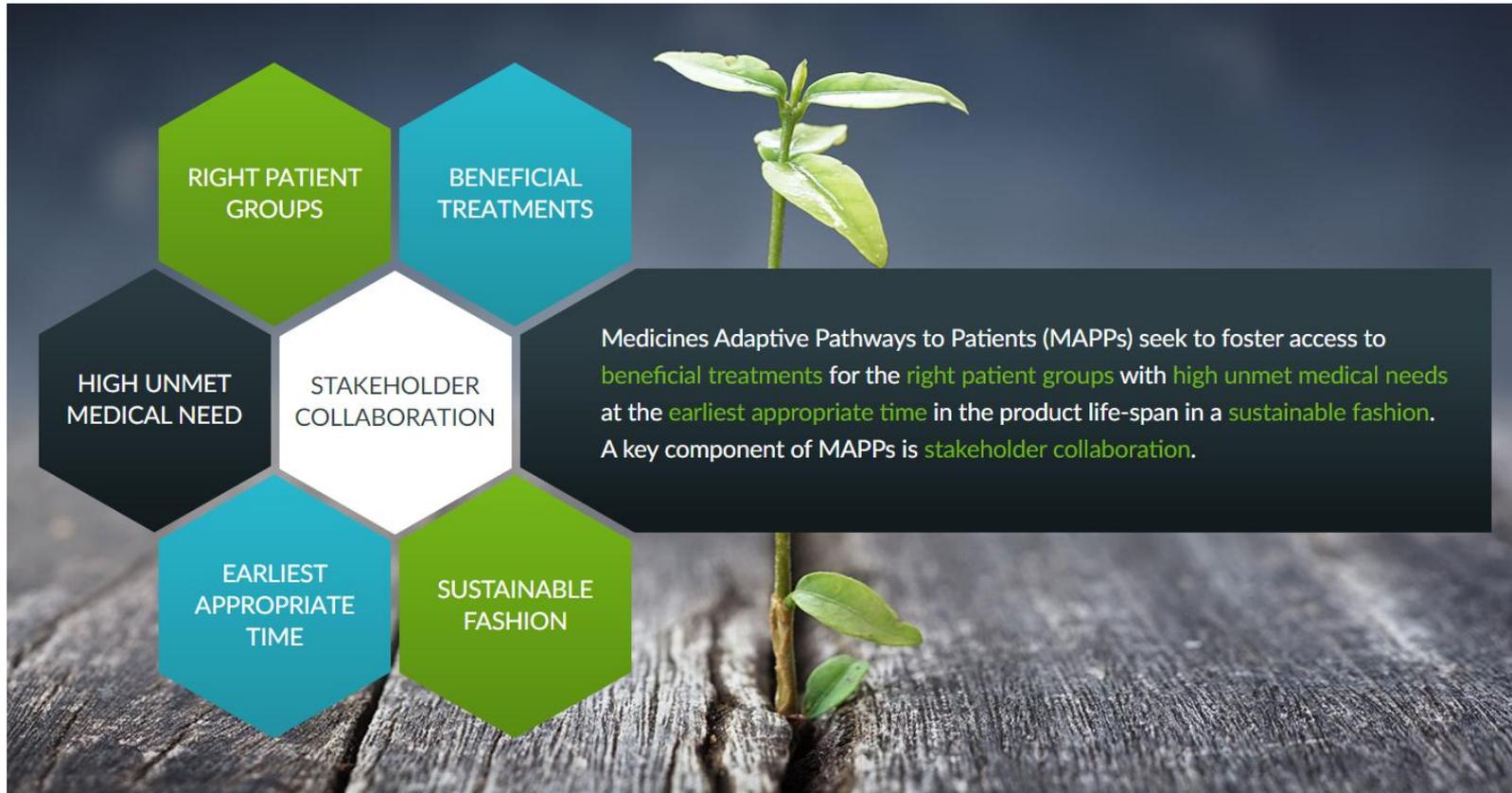


Real-World Evidence Generation and Evaluation of Therapeutics

Proceedings of a Workshop
(2017)

<https://nap.nationalacademies.org/read/24685/chapter/1#xiii>

- Technology advances and health care reform efforts are creating opportunities to reshape the current system by which evidence is generated to better meet stakeholder needs.
- Stakeholders lack the evidence needed to make real-world decisions on approval, coverage, and use of treatments because current evidence generation processes focus narrowly on questions of safety and efficacy.
- Real-world evidence has the potential to improve efficiency across the drug development paradigm.



This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement No 115890. This Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA.

Iter autorizzativi adattivi e/o accelerati

L'AIC può essere concessa in circostanze eccezionali quando riguarda prodotti di particolare interesse terapeutico per il quale il richiedente, per motivi obiettivi e verificabili, non è in grado di produrre dati completi.

L'Adaptive licensing/Adaptive pathways nell'approvazione dei farmaci

- Un'evoluzione del processo di autorizzazione dei farmaci - lo spostamento verso la fase post autorizzativa di una parte delle prove che sono richieste prima dell'immissione in commercio.
- L'obiettivo è rendere più rapidamente disponibili i farmaci efficaci ai pazienti che ne possono beneficiare, senza che questo comprometta la sicurezza.
- La raccolta dell'evidenza scientifica sul profilo beneficio-rischio (B-R) di un farmaco è inevitabilmente graduale e si completa durante tutta la vita del farmaco.
- Decisioni regolatorie sono basate sull'analisi dell'insieme dei dati accumulati – dalla ricerca preclinica agli studi osservazionali – non solo a uno o più RCT.

Iter autorizzativi adattivi e/o accelerati regolamento n. 507 della Commissione del 29 marzo 2006

Si applica nei seguenti casi:

- per farmaci rivolti a patologie gravemente disabilitanti o potenzialmente letali;
- per farmaci orfani;
- per farmaci da utilizzare in situazioni di emergenza.

Ulteriori requisiti sono:

- che il richiedente sia in grado di fornire i dati clinici in supporto;
- che il farmaco sia rivolto a soddisfare *unmet medical need*;
- che il beneficio per la salute pubblica della disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superi il rischio insito nel fatto che sono necessari dati aggiuntivi.



*ADAPT SMART project website -
Medicines Adaptive Pathways to
Patients (MAPPs)*

- Procedure per accelerare i tempi di accesso al mercato di farmaci che rispondono a importanti *unmet needs*.

Valutazione accelerata	AIC condizionata	AIC in circostanze eccezionali
i tempi di valutazione della domanda di autorizzazione ridotti da 210 giorni a 150 o meno	Rilasciata prima che tutti i dati sono disponibili, in previsione di un completamento	Quando non sarà possibile fornire i dati completi
Medicinali di elevato interesse di salute pubblica o quando non esiste un alternativa terapeutica	Non è condizionata per sempre (durata di 1 anno) – diventa non condizionata con la disponibilità dei dati	
	B/R positivo, esigenze mediche insoddisfatte	B/R positivo, esigenze mediche insoddisfatte
	In genere mancano i dati clinici	

La procedura di valutazione dell'AIC **accelerata**

Accelerated Assessment

- può essere applicata su motivata richiesta dell'azienda;
- per medicinali di **elevato interesse per la salute pubblica** e/o
- il profilo **dell'innovazione terapeutica** con **elevato unmet clinical need**;
- **I tempi previsti per il parere del CHMP si riducono a 150 gg** (il Giorno 120 della procedura normale diventa il Giorno 90 – la procedura si conclude entro 150 gg).



Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004



Current effective version	 Revision 1 - Adopted guideline
Reference number	EMA/ <u>CHMP/671361/2015</u> Rev. 1
Published	07/03/2016
Keywords	<u>Accelerated Assessment</u>
Description	Based on the experience gathered by reviewing the approach taken to the assessment of past applications since the last version of the <u>guideline</u> in July 2006, it became apparent that some areas of the <u>guideline</u> would benefit from further clarifications, in particular with regards to the justifications provided by the applicant that the <u>medicinal product</u> falls within the scope of the <u>accelerated assessment</u> .

l'AIC condizionata

Conditional Marketing Authorisation - CMA

- Per i farmaci **orfani**, farmaci per trattare situazioni di **emergenza** o farmaci per il trattamento di malattie che mettono in **pericolo la vita**.
- l'AIC in tempi più brevi anche in **assenza di dati clinici completi e con il vincolo di presentare dati a supporto** per consolidare il profilo di efficacia e sicurezza.
- Ha **validità di 1 anno** e può essere rinnovata annualmente. Può essere convertita in AIC permanente dopo presentazione dei dati mancanti.



Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No ...

[◀ Share](#)

Current effective version	 Revision 1 - Adopted guideline
Reference number	EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1
Published	07/03/2016
Keywords	Conditional marketing authorisation
Description	This guideline has been developed in order to provide advice on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the legal provisions on the conditional marketing authorisation , taking into account the experience gained so far.

L'AIC «in circostanze eccezionali»

Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances (UEC)

- L'AIC in circostanze eccezionali viene concessa ai quei farmaci per i quali non è possibile ottenere, neanche dopo l'autorizzazione, dati completi a supporto di efficacia e sicurezza in normali condizioni di utilizzo in quanto indicati per patologie molto rare o per ragioni etiche.
- Questa tipologia di autorizzazione ha validità per 5 anni ed è rinnovabile, ma il rapporto beneficio/rischio viene rivalutato annualmente dal CHMP e generalmente non viene convertita in AIC standard.

News

NHS fast tracks new 'gamechanging' drug for lung cancer

18 March 2022

Cancer Commissioning

A targeted new drug for a rare and aggressive form of lung cancer will be fast-tracked to eligible patients within weeks, thanks to a deal brokered by NHS England.

Patients in England will be the first in Europe to access Mobocertinib – the only precision drug available to patients with a mutation-driven, advanced form of lung cancer, who have already received chemotherapy.

The treatment will be available to around 100 eligible patients a year with the rare form of cancer that cannot be removed by surgery, which mainly affects younger people and non-

Specifically targets the mutation to slow the growth of

Los Angeles Times

WORLD & NATION

Pressured by patients, FDA reviews ALS drug with modest data



SUBSCRIBERS ARE READING >

CALIFORNIA
FOR SUBSCRIBERS

How a man's death in Beverly Hills expos
sprawling Hollywood drug delivery busin

CALIFORNIA

Big population drops in Los Angeles, S
Francisco transforming urban Californi

MUSIC

Foo Fighters drummer Taylor Hawkins di

MUSIC

Foo Fighters drummer Taylor Hawkins ha
multiple drugs in his system when he die

F.D.A. Rushed a Drug for Preterm Births. Did It Put Speed Over Science?

The agency's accelerated approval program for certain drugs has come under intense scrutiny because some medicines stay on the market despite limited evidence that they work.

ABPI Website / Media / Innovative medicines can bring hope to people with rare diseases – let's get them to patients

Innovative medicines can bring hope to people with rare diseases – let's get them to patients

28 February 2022 Posted in Blog by Paul Catchpole

From Paul Catchpole, Director of Value and Access Policy at the ABPI

Today's publication of England's Action Plan for Rare Diseases contains important commitments to ensure that people with rare diseases get faster diagnosis, better care and timelier access to the treatments they desperately need.

Contatti del relatore
j.ivanovic@aifa.gov.it