

ESPERIENZA DELL' ITALIA COME RMS NELLE PROCEDURE DECENTRATE

Dott.ssa Laura Braghioli
Coordinatore Procedure RMS e Variazioni all'AIC
Ufficio Valutazione e Autorizzazione
Agenzia Italiana del Farmaco

24 febbraio 2016



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	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	☐	☐	☐ facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	X	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	X	☐	☐	☐ facoltativo

* **Laura Braghioli**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

Per questo intervento non ricevo alcun compenso



MISSION AIFA

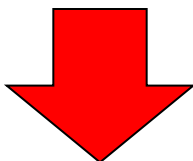


**RAFFORZARE L' AUTOREVOLEZZA
DELL' AIFA IN AMBITO
NAZIONALE E INTERNAZIONALE**



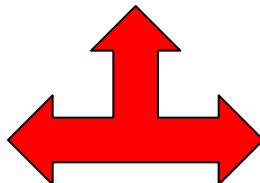
MISSION AIFA

RAFFORZARE L' AUTOREVOLEZZA
DELL' AIFA IN AMBITO
NAZIONALE E INTERNAZIONALE



ATTIVITÀ
RMS

MRP



DCP



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



BEST PRACTICE GUIDE FOR THE REFERENCE MEMBER STATE IN THE MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES

*Doc. Ref.: CMDh/062/2001/Rev 2
June 2011*



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

RUOLO RMS

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)*



L' RMS gestisce l'intero "Life cycle" del prodotto



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

MRP/DCP

Tipologia di procedure gestite a livello europeo

- Domande di Nuove AIC
- Domande di Line extension
- Domande di Repeat Use (RUP)
- Domande di Variazioni (tipo I, tipo II, G, WS)
- Domande di Rinnovo
- Notifiche P



Attività svolte da AIFA in qualità di RMS

FASE PRE-PROCEDURALE

attività svolte
prima della *submission* europea
della procedura

FASE PROCEDURALE

attività svolte
dalla *submission* all'*approval* europeo
della procedura

FASE POST-PROCEDURALE

attività svolte
dopo l'*approval* europeo della
procedura



Attività svolte da AIFA in qualità RMS

FASE PRE-PROCEDURALE

- Accettazione richieste di “slot” (x MRP e DCP)
- Calendarizzazione “slot” (x MRP e DCP)
- *Presubmission* RMS (SA IT-RMS)
- Assegnazione numero di procedura europeo (x nuove AIC, G e WS)
- Attività di pre-verifica (x MRP e variazioni)
- Stesura AR (x MRP)

FASE PROCEDURALE

- *Validazione Tecnica*
- *Validazione Tegolatoria*
- Gestione europea procedure
- Stesura AR (x DCP)
- Break Out Session (BOS)
- CMD referral
- Aggiornamento AR in CTS-client
- Istruttorie in corso di valutazione per la Commissione Tecnico Scientifica (CTS)

FASE POST-PROCEDURALE

- Istruttorie finali per la Commissione Tecnico Scientifica (CTS)
- Stesura e pubblicazione Public Assessment Report (PAR)
- Revisione stampati in italiano
- Determinazione di AIC (eventuale contrattazione prezzo)
- Trasferimenti di RMS

ITALIA - RMS

Qualche Dato...

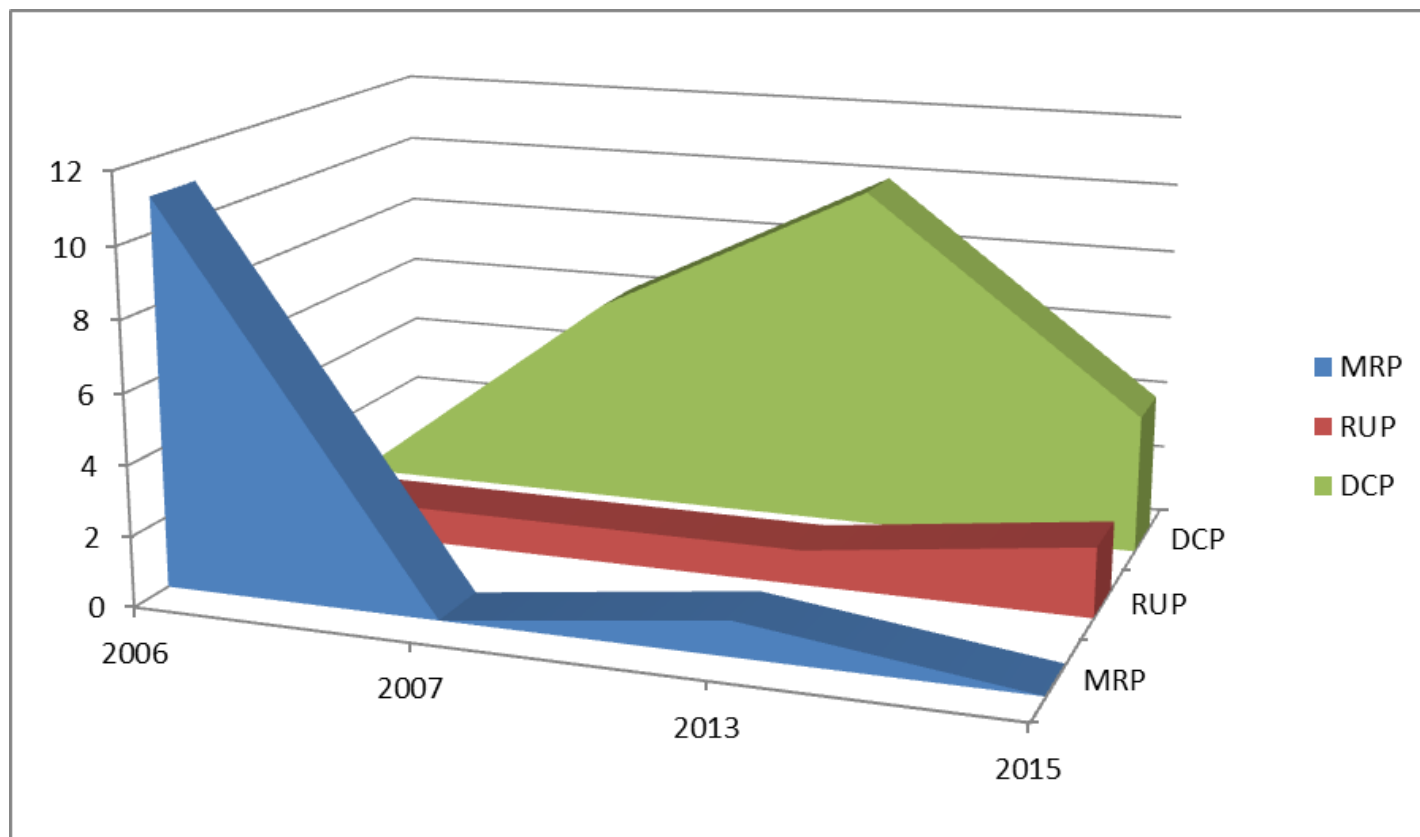


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

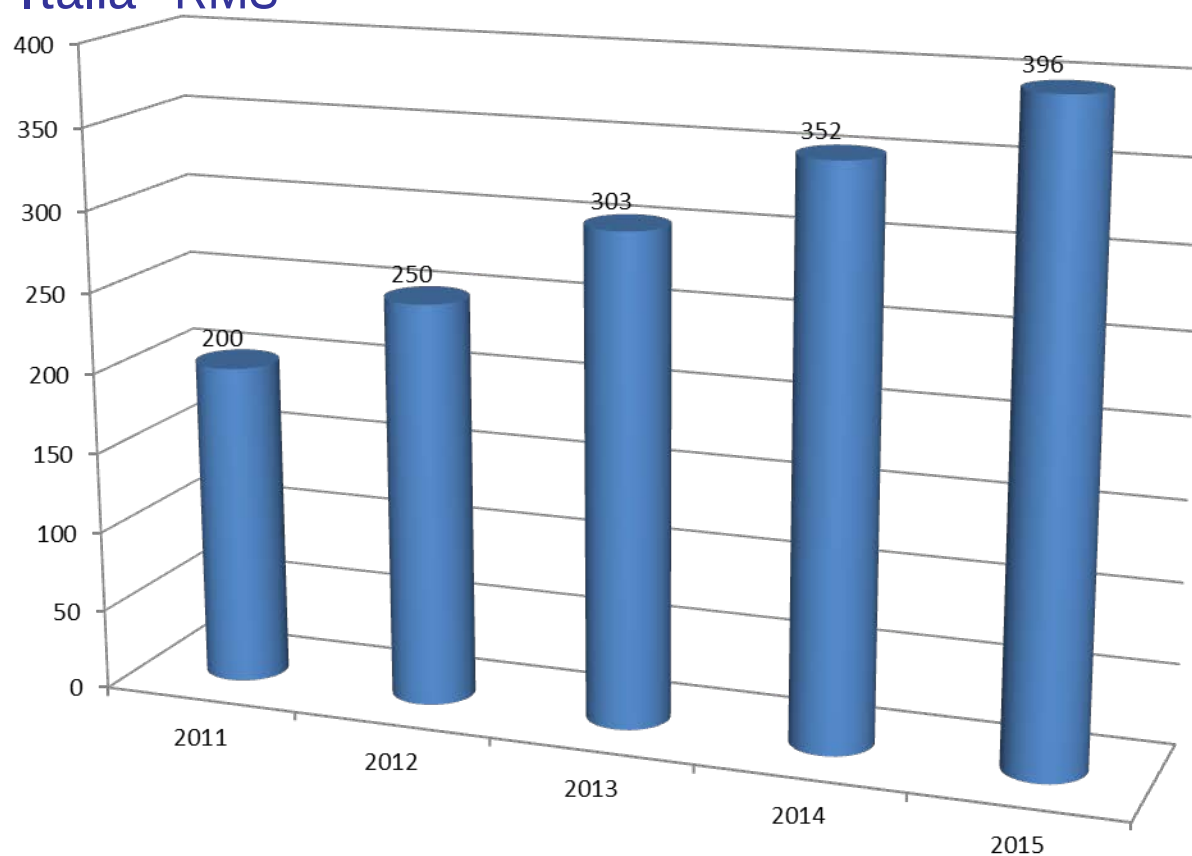
ITALIA - RMS

DCP vs MRP



ITALIA - RMS

AIC con Italia "RMS"

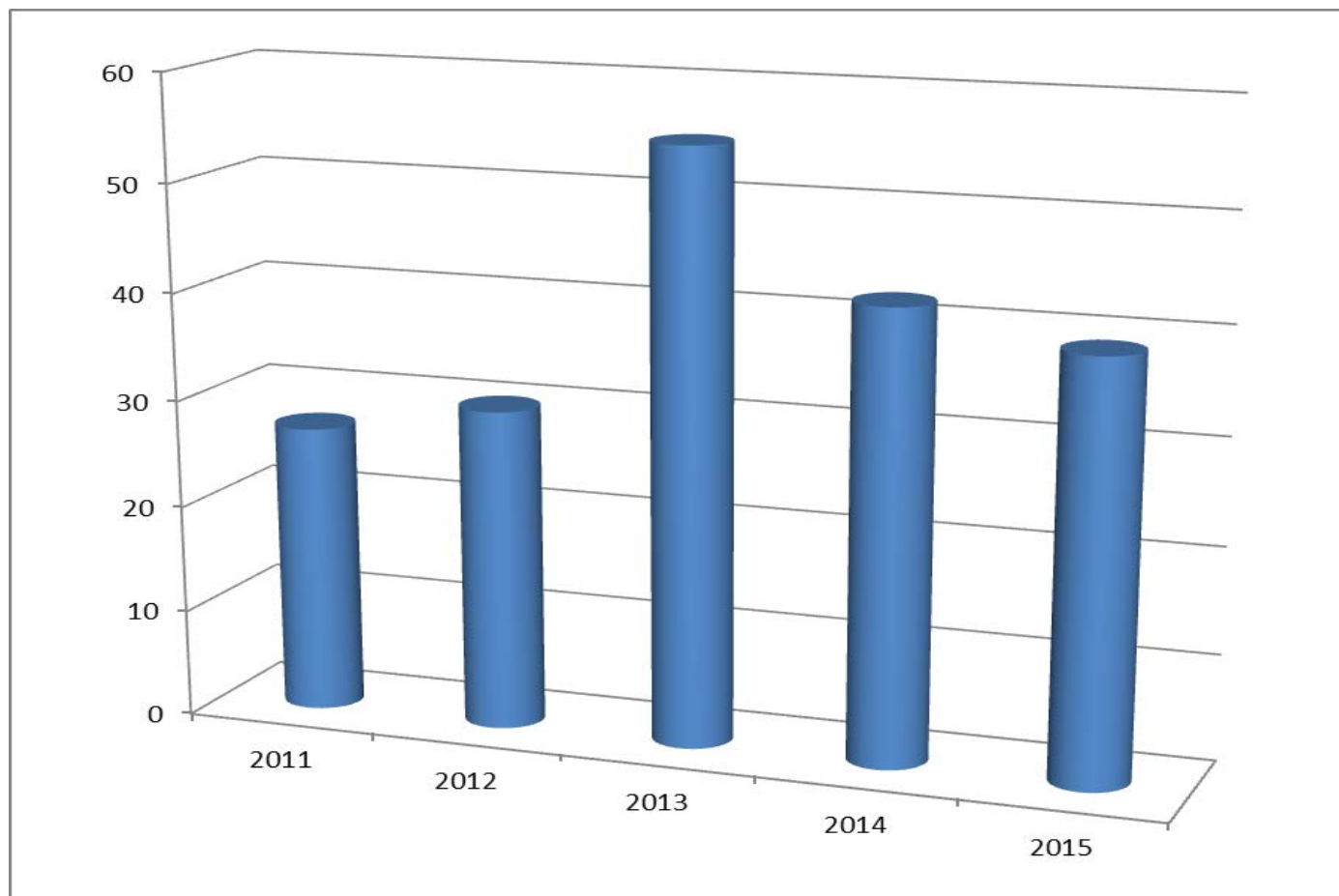


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

ITALIA - RMS

Trasferimenti RMS

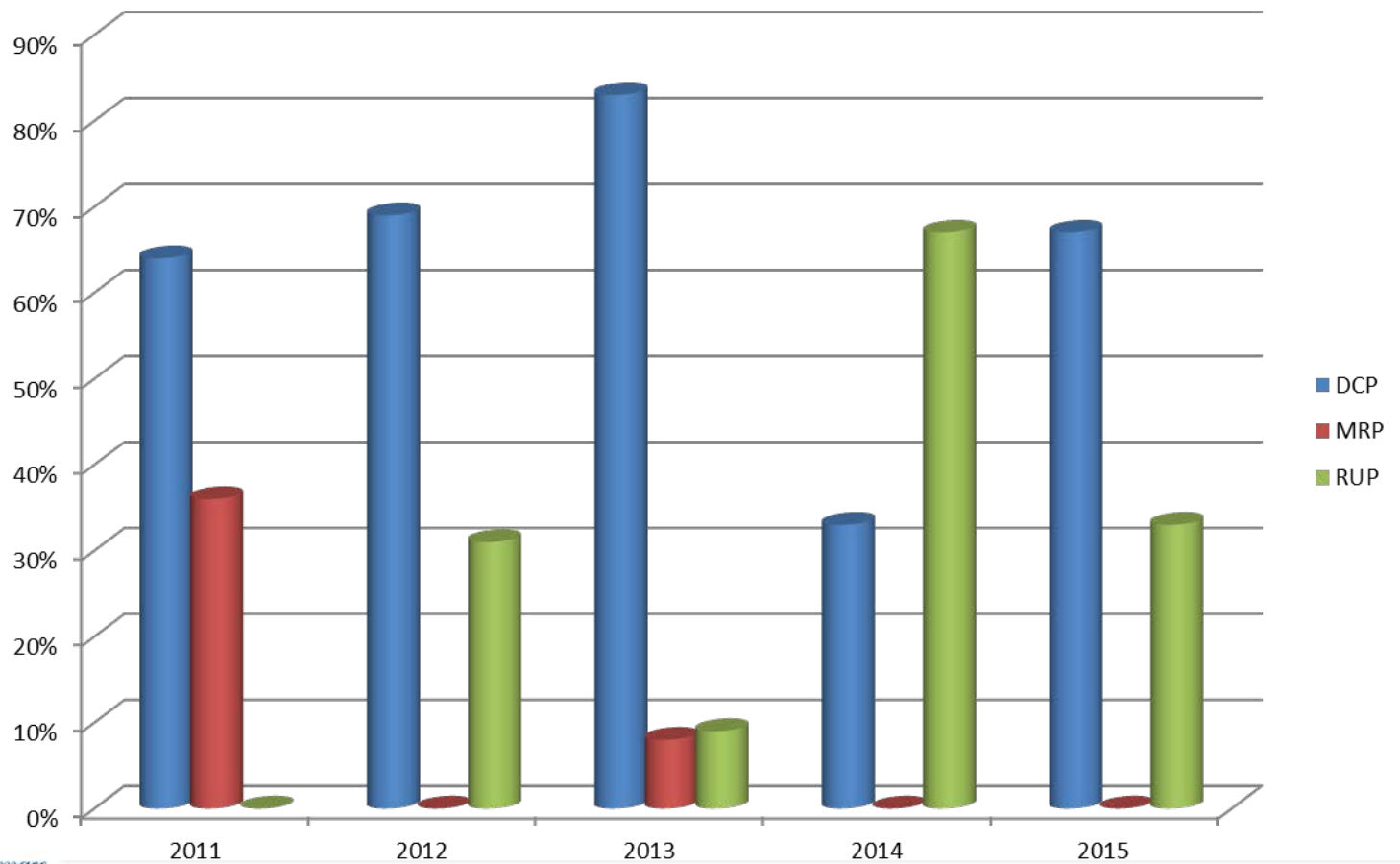


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

ITALIA - RMS

New Application

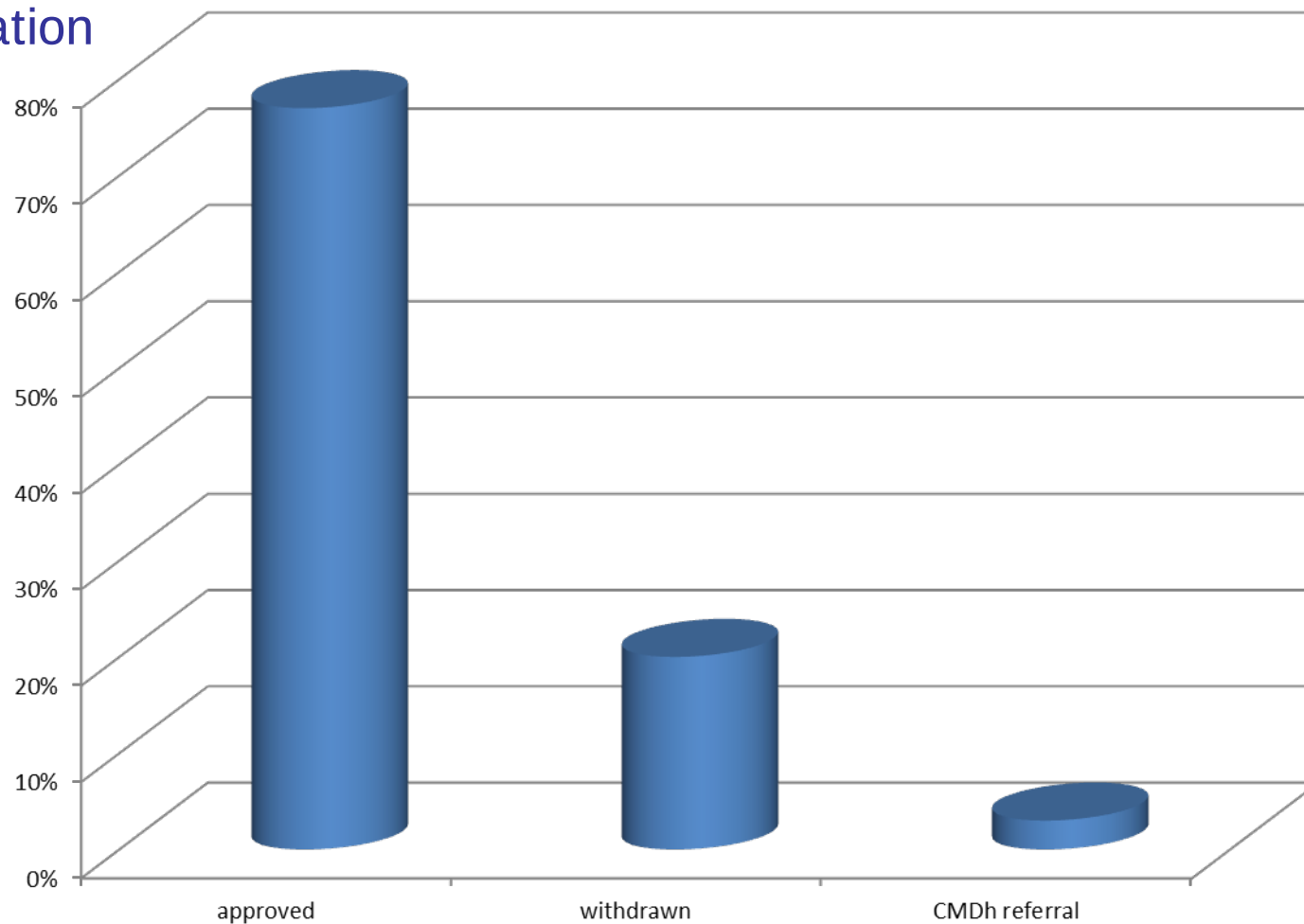


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

ITALIA - RMS

New Application

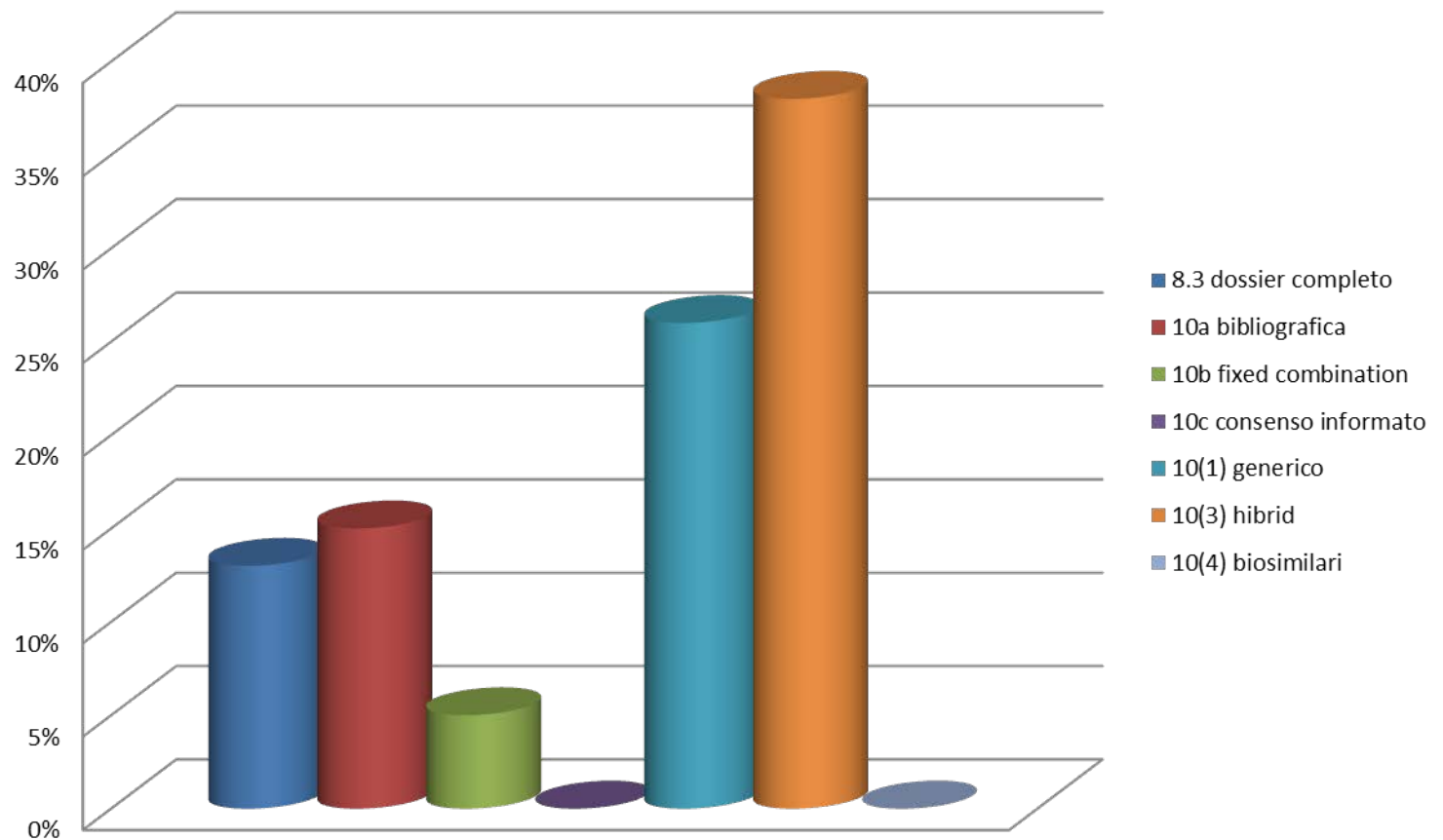


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

ITALIA - RMS

New Application: Dati x base legale

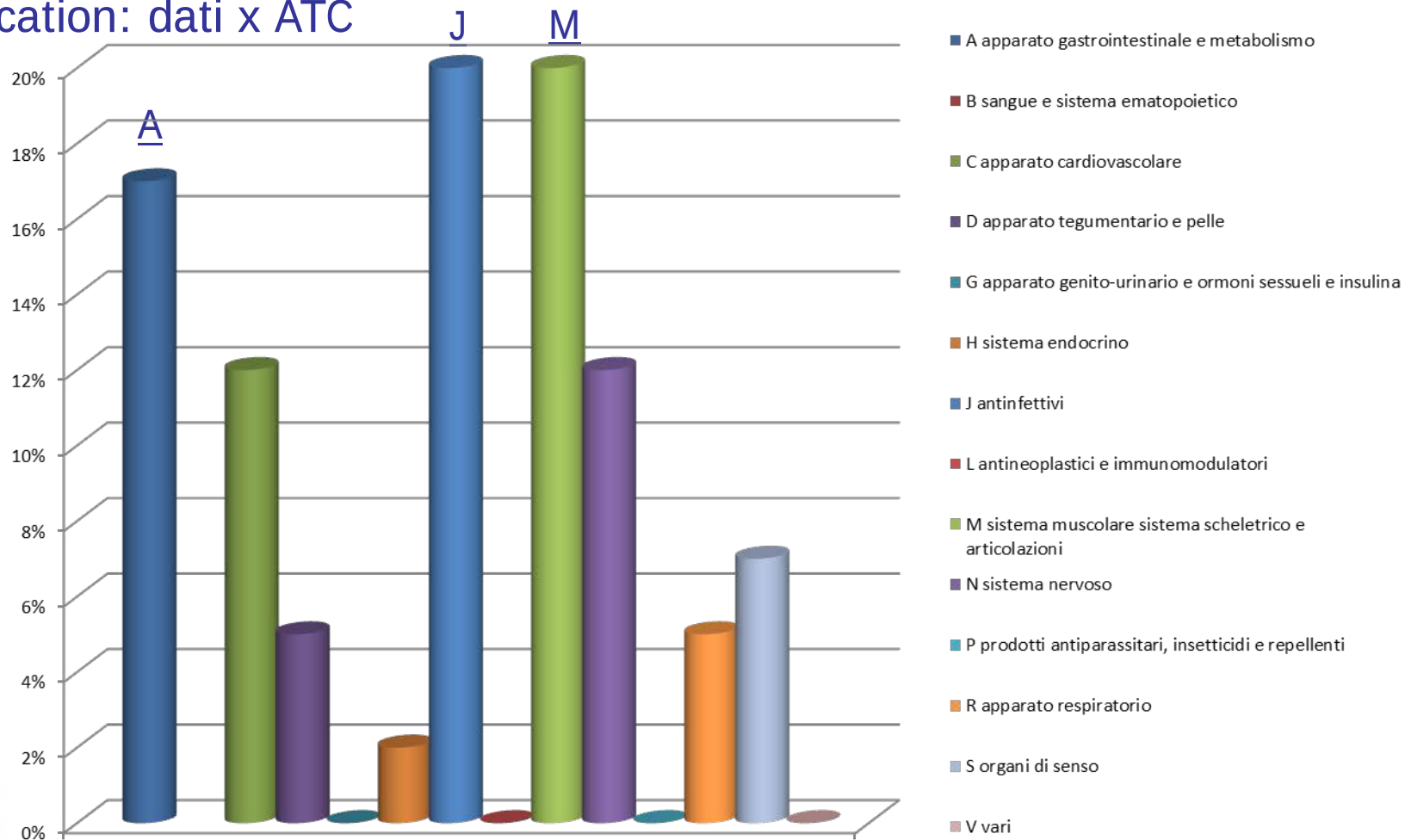


Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

ITALIA - RMS

New Application: dati x ATC



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

ITALIA - RMS

New Application: dati x Categoria Farmaco-terapeutica

A	J	M
Apparato gastrointestinale e metabolismo	Anti-infettivi per uso sistemico	Sistema muscolare – sistema scheletrico e articolazioni
A02BC: Inibitori di pompa protonica	J01MA: Fluorochinolonic	M05BA: Bifosfonati
A12AX: Calcio in associazione con altri farmaci	J01G: Antibiotici aminoglicosidici	M01A: Antinfiammatori/ antireumatici non steroidi
	J01CR: Associazioni di penicilline inclusi gli inibitori delle beta- lattamasi	

ITALIA - RMS

Criticità...



ITALIA - RMS

Criticità

fase pre-procedurale

CALENDARIZZAZIONE RMS



Criticità ricorrenti in fase di Calendarizzazione RMS

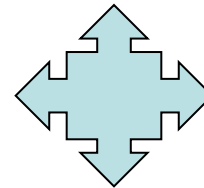
- Mancato o ritardato aggiornamento di dossier per un MRP post calendarizzazione;
- Richiesta di posticipazione *slot* x DCP post calendarizzazione;
- Richiesta di ritiro *slot* x DCP post calendarizzazione;

Criticità ricorrenti in fase di Calendarizzazione RMS

ANNO 2015:

17 slot prenotate

12 richieste
messe in lavorazione
(submitted/in
process/approved)



4 richieste
di posticipazione
al 2016

1 richiesta
di ritiro slot



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

ITALIA - RMS

Criticità
fase pre-procedurale

PRE-VERIFICA VARIAZIONI



Criticità ricorrenti in fase di Pre-verifica Variazioni

In alcuni casi per le domande di variazione di un prodotto RMS,
non viene seguita la procedura indicata da AIFA

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/richiesta_RMS.pdf (invio del draft variation (AF e ToC) all'RMS con la proposta di data submission)

ITALIA - RMS

Criticità
fase procedurale

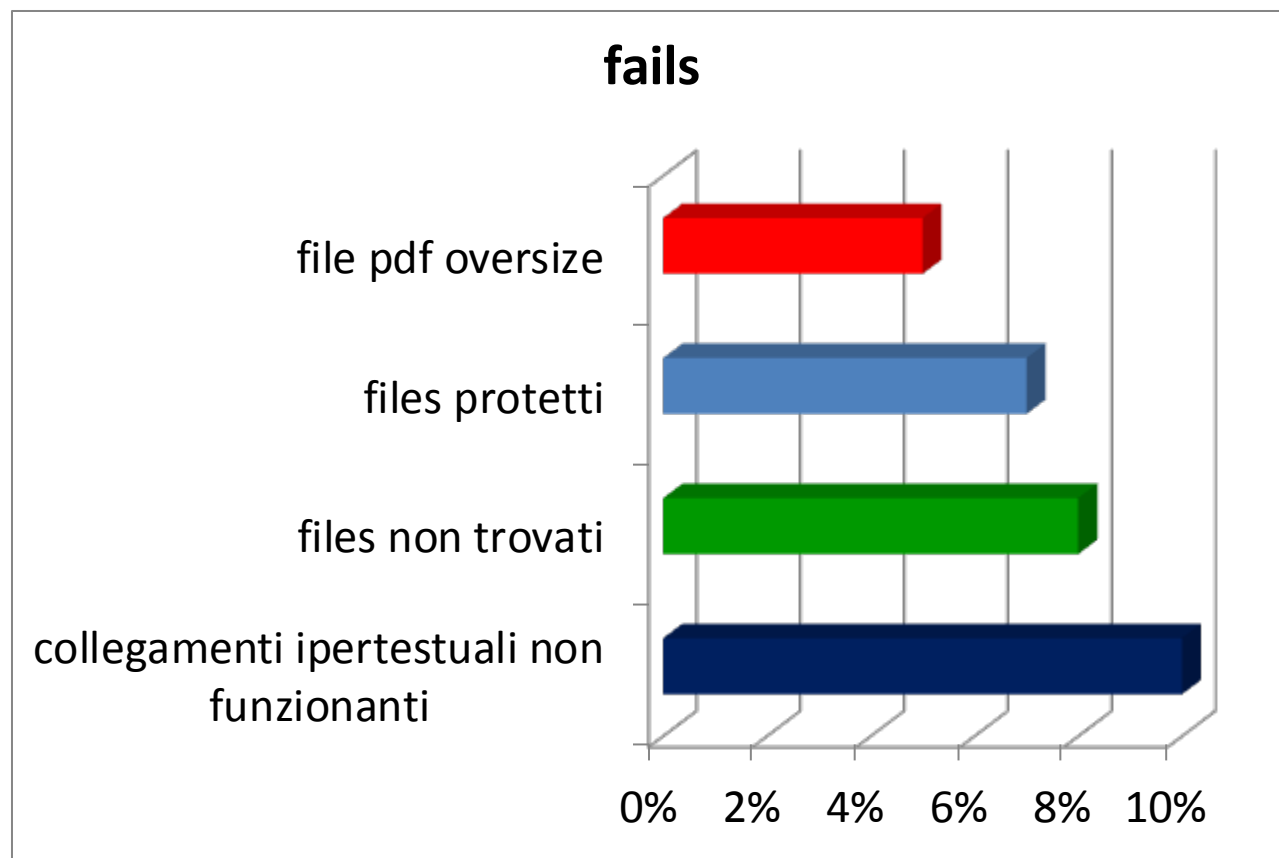
VALIDAZIONE TECNICA



Validazione Tecnica

- Consiste nella VERIFICA DEL RISPETTO DEGLI STANDARD DI PRESENTAZIONE, ovvero la presenza dei moduli e del loro contenuto, il funzionamento dei link di rinvio tra la documentazione presentata e l'accessibilità della stessa;
- Viene effettuata attraverso appositi applicativi detti «VALIDATORI». Tra quelli riconosciuti dall'EMA vi sono «*Eurs is Yours*» e il «*Lorentz*».
- Il processo di validazione può evidenziare *FAILS* (eCTD non valido) e *WARNINGS* (eCTD valido, ma *Best Practice* di presentazione non rispettata).

Criticità ricorrenti in fase di Validazione Tecnica



ITALIA - RMS

Criticità
fase procedurale

VALIDAZIONE REGOLATORIA



Criticità ricorrenti in fase di Validazione Regolatoria

- Mancato o ritardato VERSAMENTO dei diritti dovuti;
- LA DICHIARAZIONE DELLA QP di conformità alle GMP per i produttori di API (allegato 5.22) non correttamente presentata;
- CERTIFICAZIONE DI GMP dei siti produttivi di prodotto finito mancante o non valida.
- Mancata presentazione del RISK MANAGEMENT PLAN;

Criticità fase procedurale



Criticità ricorrenti in fase di Valutazione Scientifica

Modulo 3 (*Active Substance*)

- *STARTING MATERIALS* non correttamente individuati;
- INTERMEDI DI REAZIONE con scarsi controlli qualitativi;
- Contaminanti dei SOLVENTI RESIDUI non controllati o con limiti troppo alti;
- Carenza DATI DI CONVALIDA (ad es. per fasi di micronizzazione o di milling);
- Inadeguata investigazione del POLIMORFISMO del principio attivo;
- Insufficiente investigazione del carry-over di IMPUREZZE nel principio attivo;
- Nel caso di API STERILI mancano i controlli applicati all'acqua (es. endotossine batteriche) impiegata nell'ultimo step di reazione.



Criticità ricorrenti in fase di Valutazione Scientifica

Modulo 3 (*Drug Product*)

- SVILUPPO FARMACEUTICO non completo (ad es. nello studio delle polveri);
- Carenze DATI DI CONVALIDA di processo: ad es. in casi di filtrazioni sterilizzanti (spesso mancano informazioni sulla convalida o su interazione filtro- soluzione) e di processi non standard;
- In generale IMPUREZZE con limiti troppo alti e non giustificati dai dati analitici o da dati di qualificazione tossicologica;
- Carenza di STUDI DI INTERAZIONE (migrazione ed adsorbimento) con confezionamento primario, ad es. per forme farmaceutiche liquide (paranterali, oftalmiche, ecc.) in contenitori plastici.



Criticità ricorrenti in fase di Valutazione Scientifica

Modulo 5 (*efficacy/safety*)

- *CLINICAL OVERVIEW* spesso carenti e insufficienti a supportare tutte le informazioni sul medicinale di cui si richiede l'AIC sia in termini di efficacia che di sicurezza;
- MATERIALE BIBLIOGRAFICO spesso non adeguato ai fini della valutazione (ad es. abstract, review, RCT con indicazioni terapeutiche, posologia e modalità di utilizzo del prodotto medicinale diverse da quanto riportato nel RCP);
- Assenza di appropriata giustificazione scientifica per la richiesta di *WAIVER* per studi clinici ove previsti;
- STAMPATI spesso non in linea con gli standard richiesti dalle linee guida



Criticità ricorrenti in fase di Valutazione Scientifica

Modulo 5 (Bioequivalence - BE)

- Assenza di appropriata giustificazione per la richiesta di *BIOWAIVER* per dosaggi diversi da quelli utilizzati durante lo studio di BE;
- REPORT ANALITICO spesso incompleto: ad es. dati insufficienti per test di stabilità a lungo termine dell'analita, eseguiti durante gli studi di convalida del metodo; assenza di risultati dell'ISR - *incurred sample reanalysis* - al fine di dimostrare che un metodo analitico è riproducibile

Criticità ricorrenti in fase di Valutazione Scientifica

Risk Management Plan

- Non vengono classificati i RISCHI in base alle definizioni delle GVP (ad es. in alcuni casi non vengono distinti correttamente i rischi potenziali da quelli identificati).
- Spesso non vengono riportati adeguatamente i RISCHI CORRELATI ALLE INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI
- Spesso non viene riportato adeguatamente il RISCHIO CORRELATO ALL'USO IN GRAVIDANZA



ITALIA - RMS

Criticità
fase post-procedurale

TRASFERIMENTI RMS



Criticità ricorrenti in fase di Trasferimento di RMS

- Vengono richiesti Trasferimenti di RMS per PRODOTTI CON RINNOVI *IN PROCESS* a livello europeo;
- Vengono richiesti Trasferimenti di RMS con DATA DI RINNOVO SCADUTA;
- Vengono richiesti Trasferimenti di RMS per prodotti che hanno dosaggi/forme farmaceutiche seguiti da ALTRI RMS;
- Vengono richiesti Trasferimenti di RMS dopo la data di SUNSET CLAUSE nell'RMS;



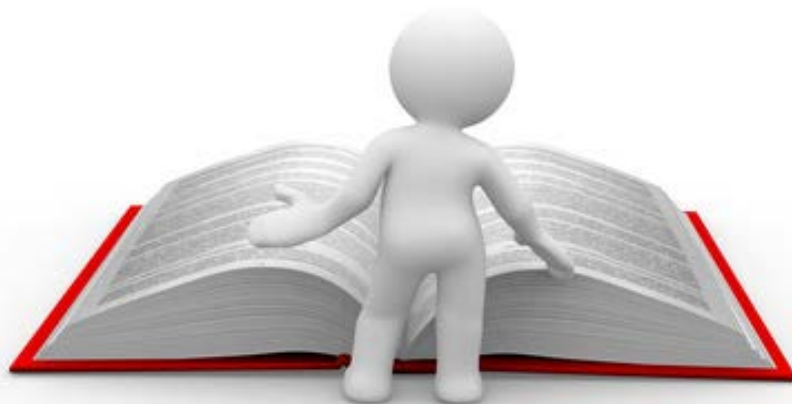


I Trasferimenti di RMS

dovrebbero essere richiesti solo

in casi eccezionali

ITALIA RMS
COME MIGLIORARE?



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

SEMPRE
MAGGIORE

COLLABORAZIONE TRA

APPLICANT e RMS



GARANTIRE ELEVATO
LIVELLO DI QUALITA'
SICUREZZA ED
EFFICACIA

RAFFORZARE IL
RUOLO DELL' ITALIA
A LIVELLO EUROPEO



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



CONTATTI

t 06 59784221

E l.braghiroli@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA