

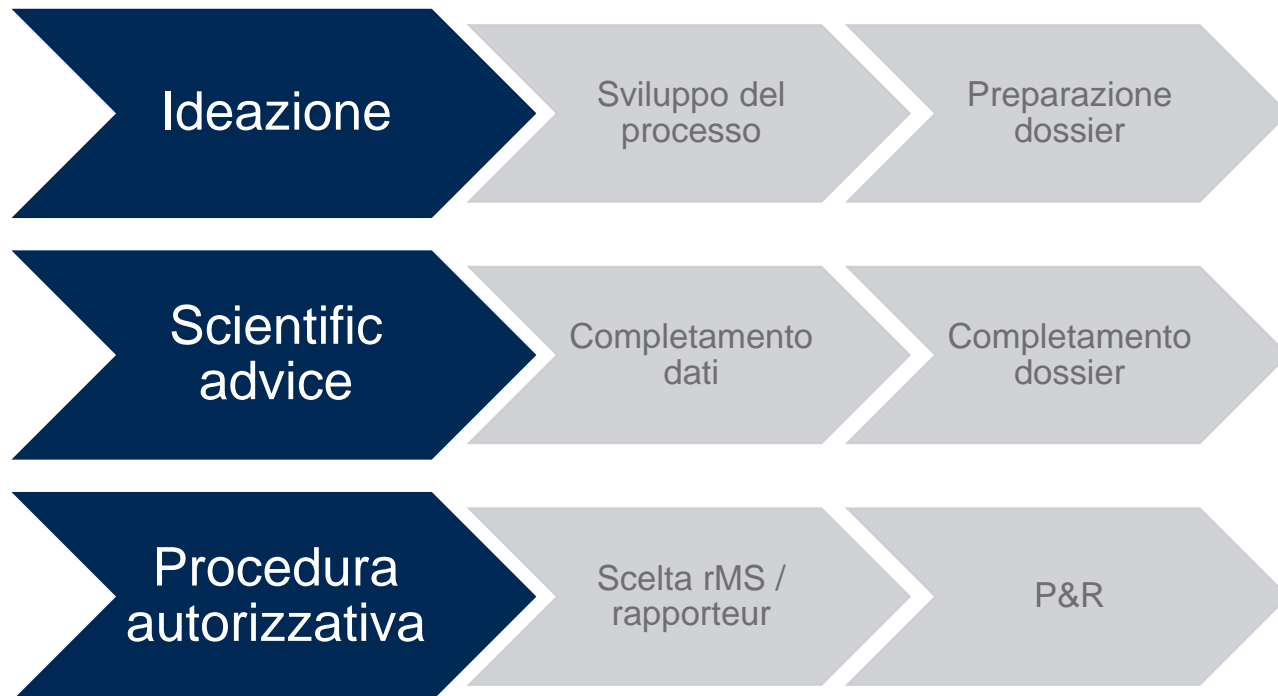
**Italy**

# **Combinazioni terapeutiche a dose fissa: dal dossier registrativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)**

15.12.2017 / Giovanna Cangiano

# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

## Flusso



# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

## Scientific Advice

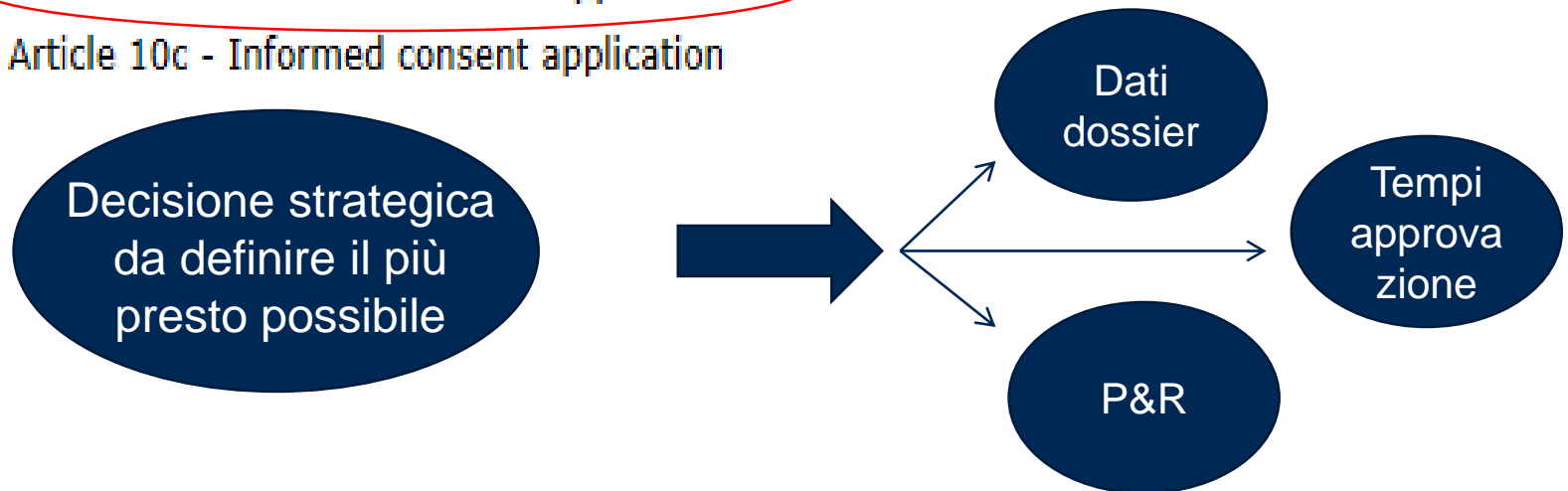


# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

## Processo regolatorio

Base legale della domanda di AIC (rif. Direttiva 2001/83/EC):

- ▶ Article 8(3) - Full application
- ▶ Article 10 - Generic, hybrid or similar biological application
- ▶ Article 10a - Well-established use application
- ▶ Article 10b - Fixed combination application
- ▶ Article 10c - Informed consent application



# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

## Processo regolatorio – base legale

Fixed combination application (art. 10 b):

### sostanze attive

- presenti in medicinali autorizzati, ma utilizzate per la prima volta in combinazione per scopi terapeutici.
- un'unica forma farmaceutica
- non necessari riferimenti scientifici per i singoli componenti

### combinazione

- dati chimico-fisici, biologici, microbiologici
- dati tossicologici e farmacologici
- studi clinici

documentazione secondo art. 8.3(i) Direttiva 2001/83/EC

# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

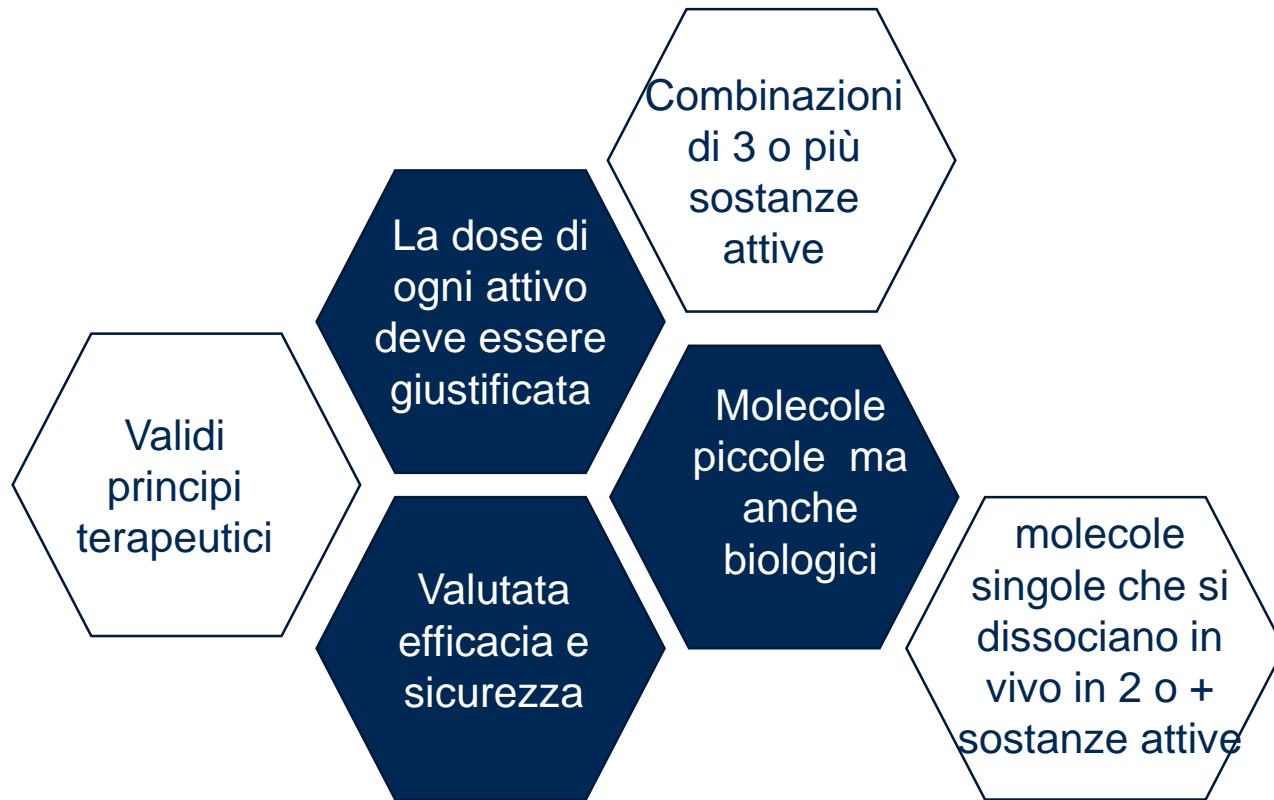
## Processo regolatorio – Fixed combination application (art. 10 b)

Nel marzo 2017 EMA ha aggiornato la linea guida sullo sviluppo clinico dei Fixed Dose Combination Products

1. applicabile a 2 o più sostanze attive in una singola forma farmaceutica.
2. Vale per sostanze già autorizzate nella EU o no
3. indirizza lo sviluppo clinico che deve essere funzionale a sostenere l'uso terapeutico e indicazioni volute, indipendentemente dalla base legale utilizzata per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

## Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

### Linea guida sullo sviluppo clinico dei Fixed Dose Combination Products - peculiarità



## Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

### Linea guida sullo sviluppo clinico dei Fixed Dose Combination Products - peculiarità

Il razionale di una combinazione fissa deve sempre includere un miglioramento del rapporto beneficio / rischio migliorando l'efficacia e/o il profilo di sicurezza rispetto all'uso disgiunto delle singole sostanze attive. Ogni altro vantaggio atteso, es. il miglioramento dell'aderenza o la semplificazione della terapia, da solo non è sufficiente.



## Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

### Linea guida sullo sviluppo clinico dei Fixed Dose Combination Products

Non si applica a

- singole sostanze attive che agiscono su più target farmacologici (es. molecole con affinità per più recettori)
- sostanze attive in separate forme farmaceutiche contenute nella stessa confezione finale
- combinazioni fisse di sostanze vegetali, vitamine, oligo-elementi, minerali

# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

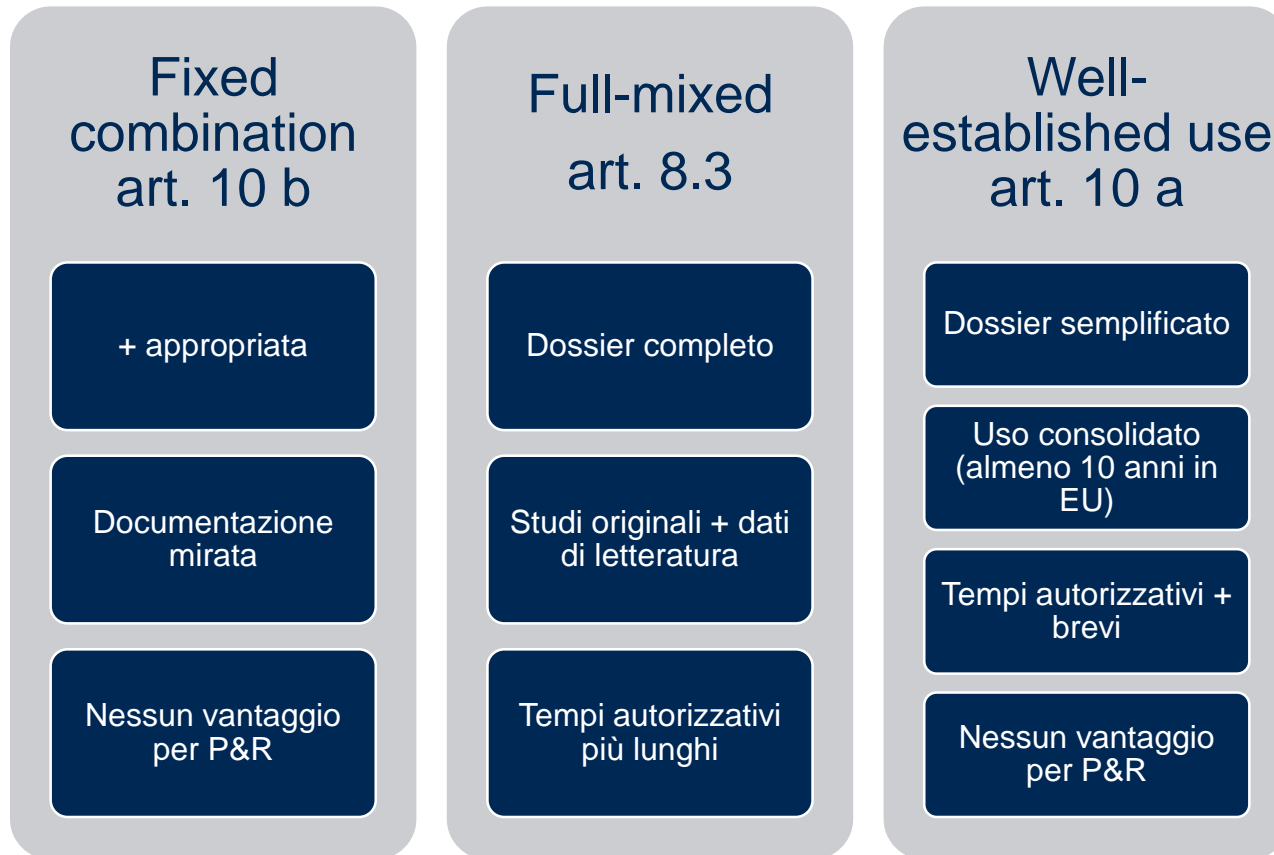
## Processo regolatorio – base legale

Oltre alla Fixed combination application (art. 10 b), altre opzioni sono:

1. full-mixed application che è un sottotipo di una full-application (art. 8.3) in quanto fornisce tutti i dati richiesti nel dossier, ma alcuni provengono da studi originali, altri da dati di letteratura.
2. Well-established use application (art.10 a) quando la sostanza attiva di un medicinale è di uso consolidato (almeno 10 anni) nella comunità europea.

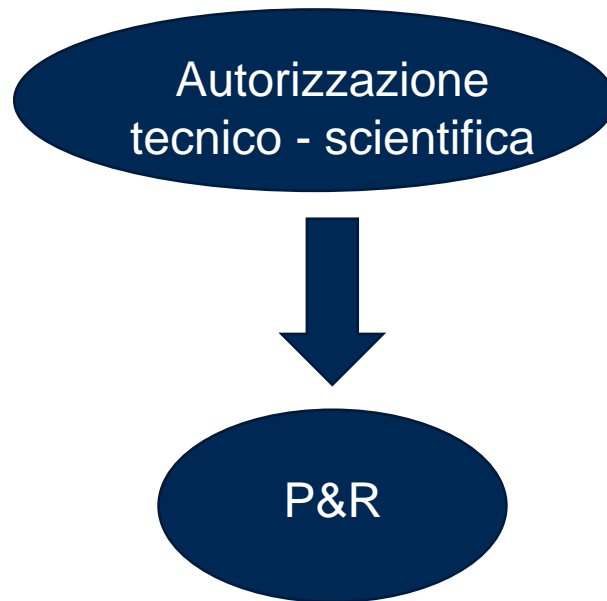
# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

## Processo regolatorio



# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

## Prezzo & rimborso



1. È una negoziazione (delibera CIPE 3/2001)
2. Prezzi di altri medicinali già sul mercato per le stesse indicazioni
3. Innovazione (Algoritmo AIFA 10.07.2007, Determina 12.09.2017)

# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

## Prezzo & rimborso

L'innovazione tecnologica è contemplata solo nell'algoritmo AIFA non più nella determina 2017

**“l'innovazione “tecnologica” è da attribuire a molecole già disponibili ma ottenute mediante tecniche biotecnologiche o a nuovi sistemi di rilascio del principio attivo. In sostanza, l'innovazione tecnologica di per sé non è da considerare come una reale innovazione terapeutica”.**

# Combinazioni terapeutiche a dose fissa: aspetti regolatori

## Prezzo & rimborso

«Perché un nuovo farmaco non terapeuticamente innovativo (cioè mera innovazione farmacologica [nuovo meccanismo d'azione] o tecnologica) possa essere almeno considerato terapeuticamente sovrapponibile a quelli già disponibili, deve essere valutato in base ai seguenti elementi, riscontrabili negli studi registrativi:

- Presenza di un comparatore attivo appropriato, appartenente a una classe terapeutica confrontabile e usato a dosaggi idonei.
- Durata adeguata dello studio in riferimento alla patologia da trattare.
- Ventaglio sufficiente di dosi studiate del nuovo farmaco.
- Numero e caratteristiche adeguate di soggetti inclusi negli studi.
- Almeno due studi clinici randomizzati controllati.

I farmaci che superano questi criteri, senza peraltro offrire altri vantaggi terapeutici, possono essere ammessi alla rimborsabilità e purché con un **prezzo uguale o inferiore al prezzo più basso dei medicinali per la relativa categoria terapeutica omogenea.**»

**Thank you!**