

**ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA' DI BOLOGNA**

SCUOLA DI FARMACIA, BIOTECNOLOGIE E SCIENZE MOTORIE
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE FARMACEUTICHE APPLICATE

curriculum

INFORMAZIONE SCIENTIFICA SUL FARMACO

**Analisi delle discrepanze tra gli
Enti Regolatori Internazionali
nel processo d'approvazione del farmaco:
le basi per il raggiungimento di un'armonizzazione
globale**

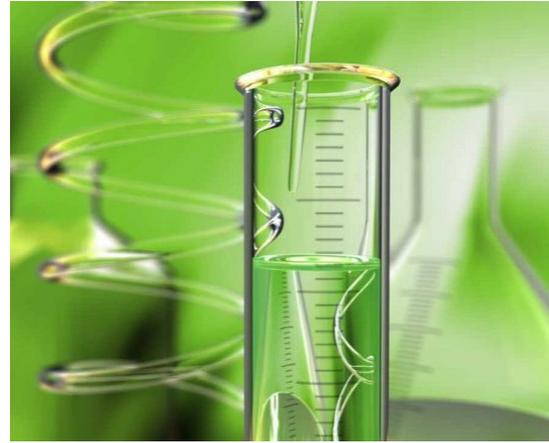
Presentata da: Roberto Marchese

Relatore: Dott.ssa Patrizia Rampinelli

Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei Medicinali (AIC)

è una delle questioni più salienti nell'ambito delle *Scienze Regolatorie*

Rilascio dell'AIC



progressi
tecnologico-
scientifici



Armonizzazione
procedura
AIC

Attualmente esistono degli **ORIENTAMENTI DIFFERENTI** sul rilascio AIC

da parte degli **ENTI REGOLATORI**

partendo dall'**ANALISI** delle **DISCREPANZE**



Food and Drug Administration



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Agenzia Europea dei Medicinali



独立行政法人
医薬品医療機器総合機構

Agenzia dei Farmaci e dei Dispositivi Medici



si potrà arrivare
ad un'**ARMONIZZAZIONE GLOBALE**



Un programma che permette l'interazione tra le Autorità che si occupano regolamentazione dei farmaci



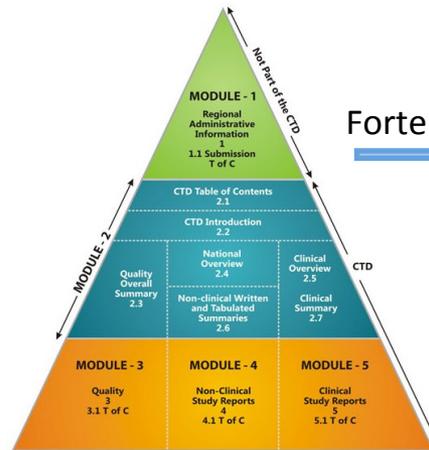
Conferenza Internazionale per l'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano

che si occupa

aspetti tecnici e scientifici relativi alla registrazione

MEDICINALE

mediante CTD
Documento Tecnico Comune



Fortemente consigliato



Stati Uniti



Europa

Obbligatorio



Giappone

SCOPO



⇒ Riduzione *Prove Cliniche*

⇒ Armonizzazione

⇒ Protezione salute pubblica

linee guida tecniche

requisiti di registrazione del prodotto



DIFFERENTI

decisioni regolamentari AIC



FDA		FARMACO	EMA	
Esito	Data		Esito	Data
Approvato	2000 ★	MYLOTARG	Rifiutato	2008
Approvato	2009	MILNACIPRAN	Rifiutato	2010
Approvato	2008	CIMZIA	Rifiutato	2008
CRL	2010	ESBRIET	Approvato	2011
CRL	2009	FABLYN	Approvato	2009
Rifiutato	2007	MIFAMURTIDE	Approvato	2009
Rifiutato	2008	BRIDION	Approvato	2008
CRL	2007	GALYUS	Approvato	2007
Rifiutato	2008	TEDAPTIVE	Approvato	2008
CRL	2007	THELIN	Approvato	2006 ★
Rifiutato	2009	YONDELIS	Approvato	2007
Approvato	2010	ZEVASCA	Approvato	2009

★ Ritirato nel 2010

CRL = Complete Response Letter

Elaborated by R.Marchese

Confronto decisioni FDA ed EMA



MYLOTARG
Gemtuzumab Ozogamicin

**Anticorpo umanizzato
ricombinante**

associato ad un antibiotico antitumorale
(Calicheamicin)

per Leucemia Mieloide Acuta

Valutazione
2
MEDICINALI

THELIN
Sitaxentan Sodico

Vasodilatatore
controindicato per pazienti con
insufficienza epatica
e aminotransferasi elevate

*per Ipertensione Polmonare
di tipo III*



MYLOTARG

Gemtuzumab Ozogamicin



★ nel 2000
APPROVAZIONE
Accelerata



basata su



Endpoints
surrogati

Prove Cliniche
su pazienti con
grave condizione
epatica

★ Studio post-approvazione
di conferma

Mylotarg + chemioterapico
standard

eccesso di rischio di morte
rispetto al gruppo di controllo con il
chemioterapico da solo

★ nel 2010
viene ritirato

Allarme sicurezza

Mancanza d'efficacia

★ nel 2008
NON approva
a causa di



INSUFFICIENTI
Prove Cliniche

Endpoints
Surrogati
NON presi
in considerazione

GRAVI
Effetti collaterali

Epatotossicità

Soppressione grave
del midollo osseo

i benefici del farmaco NON superano i rischi



THELIN

Sitaxentan Sodico

nota tossicità epatica



★ nel 2006

APPROVAZIONE



per il trattamento di
**ipertensione polmonare
di classe III**

con indicazione specifica
nell'ETICHETTATURA

*“CONTROINDICATA per pazienti con
insufficienza epatica e aminotransferasi
elevate prima dell'inizio del trattamento”*

★ Nel 2010

RITIRO

rilevazioni post-marketing

*“incrementi concomitanti delle
transaminasi (ALT/AST) > 8 x ULN
e della bilirubina totale > 2 x ULN, che
causano **insufficienza epatica
potenzialmente fatale**”*

★ nel 2005

viene presentata domanda
approvazione nuovo farmaco

★ nel 2007

emette **3 CRL**

Complete Response Letter

al richiedente



1° e 2° CRL:
richiesta di ulteriori
Prove Cliniche

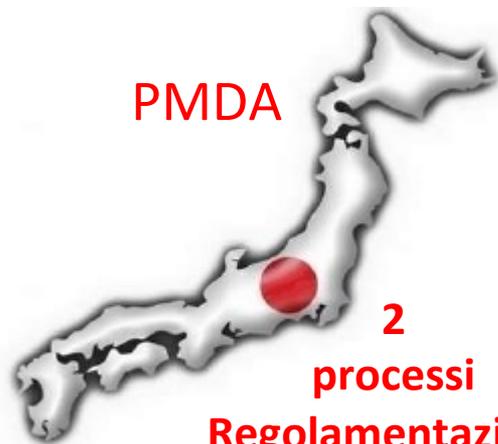
3° CRL:
studio
approfondito
(6MWT)



Risultati NON soddisfacenti

Domanda RIFIUTATA

RADIOFARMACI utilizzati nella PET



PMDA

2

processi

Regolamentazione



processo
approvazione
Radiofarmaci



processo approvazione
dispositivi medici
che li contengono

studio
Valutazione Differenze
Rilascio
AIC



FDA

UNICA Regolamentazione



in base alle attuali *Buone Norme
di Fabbricazione (GMP)*

2001



approvazione
sintetizzatore di ^{18}F -FDG
come "dispositivo medico"

2005

approvazione come radiofarmaco
per la diagnosi di malattia coronarica, crisi epilettiche

nel 1994



^{18}F -FDG

Fludeossiglucosio

per la valutazione di focolai di crisi epilettiche

Nonostante...

Valutazione clinica
Sistemi di regolazione } dei **Radiofarmaci**

Un passo verso...



armonizzazione

delle normative vigenti



in via
di sviluppo



独立行政法人

医薬品医療機器総合機構

Agenzia dei Farmaci e dei Dispositivi Medici

nel 2012

ha istituito

NUOVE Linee guida sulla
Valutazione Clinica
dei Radiofarmaci



JRIA

Associazione
Giapponese dei
Radioisotopi

ha espresso la volontà

di **abbandonare**
il precedente sistema
di produzione



JSNM

Società

Giapponese di
Medicina Nucleare

ha pubblicato

guida sui controlli di produzione
basata sulla guida GMP
dell' **FDA**

in campo Oncologico

Si pensava...

**FDA più prudente rispetto all'EMA
nell'approvare farmaci**



Tesi confutata



analisi

Gennaio 2006 – ottobre 2008

23 farmaci oncologici



Approvati



**In tempi più rapidi
da FDA**



e solo successivamente
da EMA

**Approvazione di Mylotarg
dell'FDA**



VANTAGGI

rapido accesso
a nuove terapie

RISCHI

*Approvazione
accelerata*

**Risposte
alle
esigenze
dei
pazienti**



EMA

FDA

Gennaio 2005

**Consulenza
Scientifica
Parallela**



Ottimizzare lo sviluppo del medicinale
evita replica dei Test Clinici



Incontri congiunti con i richiedenti

Settembre 2009

**Good
Clinical
Practices**



*studi clinici
condotti uniformemente*



Condividere informazioni



2010

un progetto

teleconferenze mensili

condivisione aperta
(nei loro database)

di informazioni su

**50 prodotti
ONCOLOGICI PEDIATRICI**

CONCLUSIONI

**Sforzi
per armonizzare**

aspetti normativi
in materia di AIC

nei diversi Paesi

rallentati



diversi contesti giuridici

diversa cultura

Processo di Armonizzazione

differenze scientifiche e culturali tra **FDA** ed **EMA**



continueranno a **diminuire nel tempo**



GRAZIE dell'attenzione