Adempimenti regolatori per la commercializzazione dei farmaci: dal test di leggibilità alle modifiche stampati

Dr.ssa Roberta Ranalli
Dirigente Farmacista
Ufficio Valutazione e Autorizzazione
Agenzia Italiana del Farmaco

V Incontro Nazionale degli Affari Regolatori (RA)
“Una professione al passo con innovatività e tecnologia”
AFI
Roma, 20 Marzo 2015

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	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	x				
Consulenza per una società	x				
Consulente strategico per una società	x				
Interessi finanziari	x				
Titolarità di un brevetto	x				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	x				
Sperimentatore	x				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x				

* Roberta Ranalli, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

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

Direttiva 2001/83/CE

Nel 2001 è stata emanata la direttiva 2001/83/CE, definita “Codice Comunitario” in quanto raccoglie in un unico testo gran parte della normativa relativa ai medicinali per uso umano.

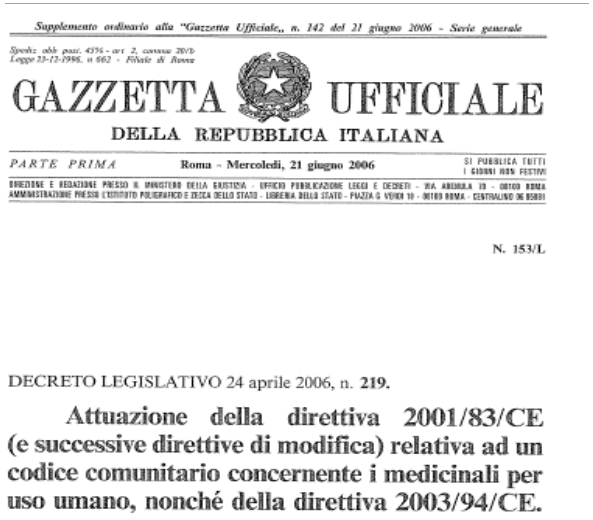
Tale Direttiva è stata poi successivamente modificata ed integrata dalla Direttiva 2004/27/CE.

Direttiva 2001/83/CE

Gli articoli 59(3), 61(1) e 63(2) della Direttiva 2001/83 /CE s.m stabiliscono che il foglio illustrativo:

- deve riflettere il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti al fine di garantire la sua leggibilità, chiarezza ed il facile utilizzo
- i risultati di tali indagini devono essere presentati alle autorità competenti
- deve riportare informazioni che siano facilmente leggibili, chiaramente comprensibili e indelebili

Decreto legislativo 219/2006



Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 142 del 21 giugno 2006 - Serie generale

Spedz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b Legge 23-12-1998, n.662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Mercoledì, 21 giugno 2006 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 153/L

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.

La direttiva 2001/83/CE, con le sue successive modifiche ed integrazioni, è stata recepita in Italia con il D.L.vo 219/2006.

Tale decreto è stato poi modificato dal D.L.vo 274/2007.

Titolo V
“ Etichettatura e Foglio illustrativo”

Art. 77, comma 4 del D.L.vo 219/2006:

“Il foglio illustrativo riflette il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti, al fine di assicurare che esso e' leggibile, chiaro e di facile impiego”.

Art. 77, comma 5 del D.L.vo 219/2006:

“L'AIFA verifica il rispetto della disposizione recata dal comma 4 in occasione del rilascio dell'AIC, nonché in occasione delle successive variazioni che comportano una significativa modifica del foglio illustrativo”.

Titolo V
“ Etichettatura e Foglio illustrativo”

Art. 81, comma 1 del D.L.vo 219/2006 :

“*Le informazioni di cui al presente titolo sono riportate in modo da risultare facilmente leggibili, chiaramente comprensibili e indelebili* ”.

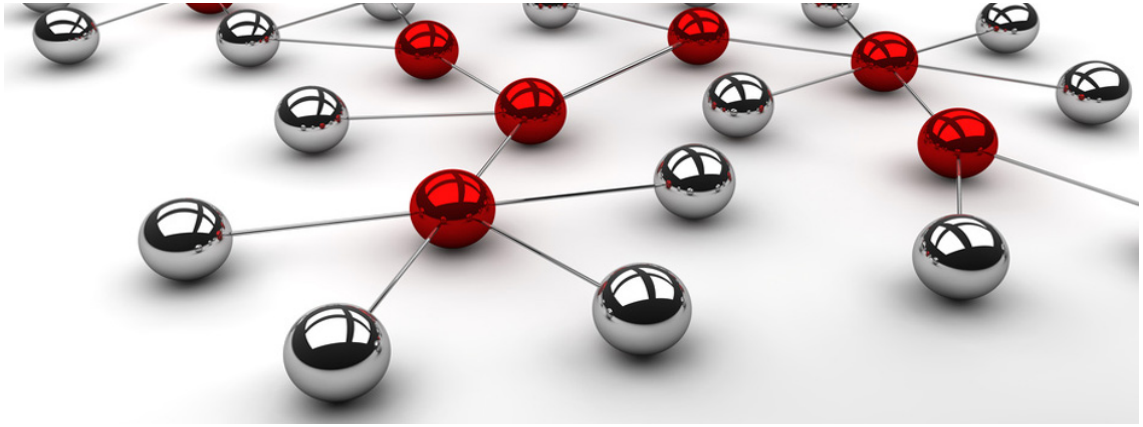
Art. 81, comma 2 del D.L.vo 219/2006 :

“*Il foglio illustrativo, in particolare, deve consentire all’utilizzatore di usare correttamente il medicinale, se necessario ricorrendo all'ausilio di operatori sanitari* ”.

Linee guida

Sono testi che riguardano aspetti tecnici, finalizzate alla risoluzione di problematiche di natura scientifica nel modo più aderente possibile al dettato normativo.

Predisposte da comitati scientifici, pur non legalmente vincolanti, sono fortemente raccomandate. Ogni deviazione da esse, infatti, deve essere adeguatamente giustificata.



Linee guida

Linee guida sul foglio illustrativo e sul test di leggibilità:

- Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use – gennaio 2009;
- Guidance concerning consultations with target patient groups for the package leaflet, maggio 2006;
- Consultation with target patient groups – recommendations for bridging (CMDh/100/2007/rev 1 april 2009);
- CMDh questions & answers on product information
- QRD template

Comunicato AIFA

Il Comunicato AIFA del 23/07/2013 (aggiornato 25/09/2013), ha definito le modalità relative all'applicazione del Art. 77, comma 4 del D.L.vo 219/2006, per i medicinali autorizzati con procedura nazionale.

Comunicato AIFA

Il test di leggibilità dovrà essere condotto in conformità alle linee guida emanate dalla Commissione Europea.

I criteri di esenzione dalla presentazione del test di leggibilità e l'accettabilità della presentazione di un "bridging report", sono definiti nei documenti pubblicati dal CMDh (CMDh/100/2007/Rev 1 april 2009; FAQ on Product Information).

Comunicato AIFA

Il Comunicato AIFA ha stabilito che:

- per i medicinali già autorizzati alla data di pubblicazione del Comunicato e per i quali non sia stato presentato un test di leggibilità

01 luglio 2015 - variazione di tipo IB - C.I.z (secondo classificazione ai sensi dell'art.5 del regolamento 1234/2008/CE, modificato dal regolamento 712/2012/UE) completa di:

- test di leggibilità
- motivata giustificazione dell'assenza del test

L'adeguamento al formato QRD viene valutato contestualmente

Non viene applicato il s/a – esaurimento scorte

Comunicato AIFA

- per le domande di nuova AIC o di estensione di linea ancora in corso di autorizzazione alla data di pubblicazione del comunicato il titolare può:

  - depositare, durante la procedura, il test di leggibilità o una motivata giustificazione della mancanza dello stesso contestualmente alla proposta di foglio illustrativo in formato QRD

    o in alternativa

  - chiedere che la procedura sia conclusa ed impegnarsi a presentare entro il 01 Luglio 2015 una variazione di tipo IB (C.I.z)

Comunicato AIFA

- per le domande di nuova AIC o di estensione di linea, presentate dopo il 01 Gennaio 2014, devono essere complete di:

- foglio illustrativo nel formato QRD con allegato il test di leggibilità o una motivata giustificazione della mancata presentazione di tale test (modulo 1.3.4)

Precisazioni Comunicato AIFA

- tutti i medicinali (OTC, SOP, RR ecc) compresi quelli di esclusivo uso ospedaliero e gli ex galenici

- il test leggibilità del foglio illustrativo può essere effettuata in qualsiasi lingua dell'Unione europea e / o gli Stati membri dell'area economica europea (in seguito UE / SEE), mentre i risultati delle prove devono essere presentate in inglese o italiano.

- il primo adeguamento al formato QRD è strettamente legato alla presentazione dei risultati del test di leggibilità

Test leggibilità - Alcuni numeri.....

- Il test per singola persona non dovrebbe durare più 45 minuti
- Non dovrebbe metterci più di 2 minuti per trovare la risposta
- Un risultato soddisfacente è quando il 90% degli intervistati sono in grado di trovare ed il 90 % di capire le informazioni richieste. I criteri di successo devono essere raggiunti per ogni domanda
- Il tempo concesso ai partecipanti per leggere il foglio illustrativo prima del colloquio non dovrebbe essere più di 15 minuti.

Test leggibilità - Quali controlli....

- se è sufficiente il numero di partecipanti

  FI deve essere testato in almeno 2 turni di 10 partecipanti ciascuno
- se è presente una descrizione dettagliata del reclutamento

  (sesso, età, istruzione, descrizione del lavoro o esperienza professionale (ad esempio la formazione professionale, le qualifiche, uso delle tecnologie) per valutare il loro livello di istruzione)
- se sono stati messi in evidenza tutti i messaggi chiave (sicurezza)

  spiegazione di come sono state selezionate le domande (effetti indesiderati significativi, controindicazioni, indicazioni terapeutiche, come prendere / usare il medicinale)

EMA/199454/2011(in corso di aggiornamento)

Test leggibilità - Quali controlli....

- Come devono essere presentate le domande

1. agli intervistati non dovrebbero essere fornite le risposte già pronte in quanto aumentano la possibilità di risultati positivi. Le domande dovrebbero essere aperte, devono essere ordinate in modo casuale per vedere come i pazienti utilizzano/comprendono il foglio illustrativo
2. non devono essere utilizzate domande che richiedano auto-valutazione (esempio: a suo parere, è chiaro punto X)
3. non devono essere utilizzate domande che richiedano una lunga lista di risposte da fornire (ad esempio: "Quali sono gli effetti indesiderati di questo medicinale?")

Il foglio illustrativo....quali controlli

- Stile di scrittura

  - la sostituzione di termini medici/tecnici con termini semplici e comprensibili
  - la spiegazione tra parentesi dei termini medici / tecnici
  - utilizzo di frasi brevi con meno di 20 parole (abbreviare e suddividere le frasi complesse)
  - utilizzo di elenchi puntati
  - utilizzo di uno stile diretto e attivo (imperativo) per rivolgersi al destinatario
  - limitazione della punteggiatura

Il foglio illustrativo.....quali controlli

- Layout
  - dimensione e tipo di carattere, corsivo / sottolineato
  - spaziatura, spazio bianco, contrasto, giustificato a sinistra, colonne
  - intestazioni (posizione coerente, più grandi del testo e disposti numericamente)
  - colore (se presente, contrasto adeguato)
  - pittogrammi, devono essere sottoposti a verifica perché possono confondere i pazienti.
- Se sono presenti tutte le informazioni autorizzate nell'RCP (la semplificazione del testo non legittima l'omissione di informazioni necessarie)

Carenze riscontrate

- la leggibilità del foglio illustrativo da migliorare (alcune volte interventi importanti)
- discrepanze con le informazioni presenti nell'RCP
- informazioni riportate nei paragrafi non idonei del foglio illustrativo
- dimensione del carattere utilizzato da aumentare

Variazioni - Alcune risposte...

- Nell'ambito della stessa variazione di tipo IB - C.I.z presentata per adeguare il foglio illustrativo al formato QRD template con contestuale presentazione di test di leggibilità o bridging report si può adeguare RCP ed etichette al QRD template

- Nell'ambito della stessa variazione di tipo IB - C.I.z si può inserire un'immagine per rendere più chiare alcune informazioni (sottoposta a test di leggibilità)

Variazioni - Alcune risposte...

- E’ possibile mantenere più forme farmaceutiche e dosaggi nello stesso foglio illustrativo “leggibile” per uno stesso medicinale, importante è che si abbia lo stesso regime di fornitura e che abbiano superato il test di leggibilità (da valutare caso per caso).

- Può essere presentata una sola variazione per diversi fogli illustrativi dello stesso medicinale (per uno viene eseguito lo user testing e per gli altri il bridging report)

Variazioni - Alcune risposte...

- Non è necessario ripetere il test di leggibilità ogni qual volta si modifica il foglio illustrativo, tranne nei casi in cui le modifiche sono significative e tali da modificare molte parti del testo del FI (da valutare caso per caso)

- Deve essere presentato un grouping (C.I.4 + C.I.z), nel caso in cui l'Azienda richieda contemporaneamente una variazione di tipo II per inserire nuove informazioni e l'adeguamento del FI al formato QRD leggibile, la valutazione del test di leggibilità sull'intero testo esula dalla valutazione delle singole informazioni inserite e necessita di un lavoro aggiuntivo da fare su tutto il testo

Altre risposte...

- Le modifiche per introdurre le avvertenze sugli eccipienti, come previsto dalla linea guida, possono essere presentate nell'ambito della stessa variazione IB C.I.z.

- Per medicinali con fogli illustrativi già autorizzati in formato QRD non è necessario presentare la variazione (compresi i medicinali generici)

- Nel caso di medicinali contenenti principi attivi per i quali l'EMA, dopo il 2006, ha rilasciato il testo completo del foglio illustrativo in formato QRD (Referral art.30), non è necessario eseguire il test di leggibilità ma è sufficiente presentare una variazione di tipo I – C.I.1 (a o b a seconda del caso) adeguando il testo per intero a quello rilasciato dalla Commissione Europea

Altre risposte...

Anche per i medicinali di automedicazione, lo standard da utilizzare per redigere il foglio illustrativo “leggibile” è il QRD template, pertanto si considera superato quanto stabilito dalla Circolare n. 13 del 16 ottobre 1997, del Ministero della Sanità relativo a “Medicinali di automedicazione: definizione, classificazione e modello di foglio illustrativo”.

D.L. 69/2013 (Decreto del “Fare”)

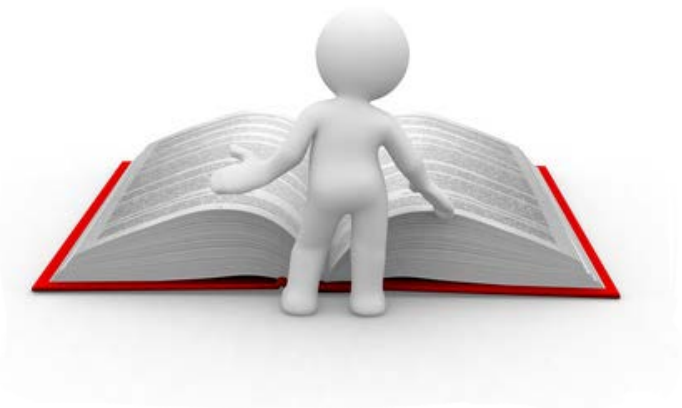
Art. 44 – (Riconoscimento del servizio prestato presso le pubbliche amministrazioni di altri Stati membri e semplificazioni per la certificazione di qualità delle materie prime utilizzate per la produzione di medicinali nonché disposizioni per la classificazione dei farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica)

Nei casi di modificazioni apportate al foglietto illustrativo, l'AIFA autorizza la vendita al pubblico delle scorte subordinandola alla consegna del cliente, a cura del farmacista, di un foglietto sostitutivo conforme a quello autorizzato.

Determinazione AIFA

03/05/2014: pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana

03/06/2014: entrata in vigore della Determinazione



Determinazione AIFA

Autorizzazione all'esaurimento delle scorte di medicinali per i quali sono intervenute modifiche sui fogli illustrativi, a seguito di procedure autorizzative o di rinnovo per tutti i medicinali (art.1, comma 1).

Determinazione AIFA

Tipologie di variazioni con obbligo di consegna del Foglio Illustrativo aggiornato (art.1, comma 2):

a. restrizione dell'indicazione terapeutica;
b. modifiche restrittive dello schema posologico;
c. aggiunta di una nuova controindicazione;
d. modifica delle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego;
e. modifica delle interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione;

Determinazione AIFA

f. modifica delle modalità d'uso in gravidanza e allattamento;
g. aggiunta effetti indesiderati e/o modifica nella frequenza di quelli già descritti;
h. aggiunta informazioni in caso di sovradosaggio;
i. modifica restrittiva delle condizioni di conservazione;
j. modifica restrittiva della validità dopo la prima apertura.

Determinazione AIFA

Obbligo per il farmacista di consegnare, a partire dal trentesimo giorno dalla pubblicazione in GU della variazione/rinnovo, il foglio illustrativo aggiornato al paziente per tutte le confezioni, indicate al farmacista dal titolare AIC (art. 1, comma 3).

Ne consegue l'obbligo e la responsabilità del titolare dell'AIC di rendere accessibile il foglio illustrativo aggiornato al farmacista entro la stessa tempistica (art.1, comma 4), mediante una consegna cartacea oppure mediante un alternativo sistema informatico che ne dovrà garantire la conformità al testo approvato dall'AIFA e pubblicato sulla Banca Dati Farmaci.

Determinazione AIFA

Entro e non oltre sei mesi dalla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana dei provvedimenti di modifica o di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i nuovi lotti del medicinale devono essere confezionati con il foglio illustrativo e l'etichettatura aggiornati (art. 4).

Grazie per l'attenzione!

Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Roberta Ranalli

r.ranalli@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA