

Gli studi PASS e le misure di minimizzazione del rischio

Dalla normativa alla realizzazione di un PASS: quali i requisiti essenziali a cui attenersi e quale l'impatto dei risultati sul RMP

Carmela Macchiarulo

Milano

15 novembre 2017



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

* Carmela Macchiarulo, 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.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



Principali riferimenti normativi

Direttiva 2010/84/UE

Regolamento (EC) 1235/2010

Regolamento di Implementazione della Commissione (UE) n.52

RIC UE n.520/2012 Allegato III



GVP Module V – Risk management systems (RMS) (31/03/2017)

GVP Module VIII- Post authorisation Safety Study (PASS) (10/10/2017)

GVP Module VIII- ADDENDUM I (09/08/2016)

Question & Answers

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) DELLA COMMISSIONE N. 357/2014

Scientific guidance on PAES (1/06/2017)



Sistema di gestione del rischio

L'insieme delle attività di farmacovigilanza e degli interventi mirati ad individuare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ad un medicinale, inclusa la valutazione dell'efficacia di tali attività ed interventi
(GVP Modulo V, Dir. Art 1(28b)).

Piano di gestione del rischio

Descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio
(GVP Modulo V, Dir. Art 1(28c)).

Attività di minimizzazione del rischio

Intervento di salute pubblica finalizzato a prevenire o ridurre la probabilità del verificarsi di una reazione avversa associata con l'esposizione a un medicinale o a ridurre la sua severità nel caso si verificasse
(GVP Modulo V).



DIRETTIVA 2010/84/UE

Articolo 1 (15)

PASS (Post Authorisation Safety Study): Studio post autorizzativo sulla sicurezza:

“ogni studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di

- individuare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza,*
- confermare il profilo di sicurezza del medicinale*
- o misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio”.*



Regolamento (UE) N. 1235/2010

(16)

Dal punto di vista della salute pubblica è necessario integrare le informazioni disponibili al momento dell'autorizzazione con le informazioni supplementari sulla sicurezza e, in taluni casi, anche sull'efficacia dei medicinali per uso umano autorizzati conformemente al regolamento (CE) n. 726/2004.



Regolamento (UE) N. 1235/2010

(16)

La Commissione dovrebbe avere pertanto il diritto di imporre al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio l'obbligo di effettuare studi sulla sicurezza e sull'efficacia dopo l'autorizzazione.

Dovrebbe essere possibile imporre tale obbligo al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio o successivamente e questa dovrebbe essere una condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tali studi possono avere lo scopo di raccogliere dati atti a consentire la valutazione della sicurezza o dell'efficacia dei medicinali per uso umano nella pratica medica quotidiana.



DIRETTIVA 2010/84/UE

Articolo 107 m-q

PASS

- *può essere:*

iniziato, condotto o finanziato da un Titolare di AIC :

- volontariamente

(studio richiesto nel RMP per investigare un problema di sicurezza o valutare l'efficacia di misure di minimizzazione del rischio);

- su richiesta dell'autorità competente (prima o dopo l'AIC)

studio imposto come obbligo in accordo al REG art. 10 e art. 10a e

studio imposto come obbligo come parte di una AIC ottenuta sotto eccezionali circostanze.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

DIRETTIVA 2010/84/UE

Articolo 107 m-q

un PASS

- *non deve essere eseguito se finalizzato a promuovere l'uso del medicinale;*
- *pagamenti a HCP devono essere limitati al rimborso spese*



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Post authorisation Safety Study (PASS) GVP Module VIII

- Studi non interventistici
- Clinical trials
- Sono iniziati, condotti o finanziati da un titolare di AIC
 - volontariamente
 - imposti dall'autorità competente
- Non devono promuovere l'uso del medicinale
- Esclusi gli studi di sicurezza non clinici



Post authorisation Safety Study (PASS) GVP Module VIII

VIII.C.1. Procedura per imporre un PASS

- durante la valutazione di una nuova AIC, se ci sono dubbi sui rischi del medicinale
- Nell'ambito della valutazione di una procedura post autorizzativa (es variazione, rinnovo dell'AIC, PSUR) se ci sono dubbi sui rischi del medicinale autorizzato per cui i risultati del PASS potrebbero impattare significativamente sul beneficio/rischio dello stesso
- In qualunque momento emerga un problema di sicurezza (es a seguito della valutazione di un segnale)



Post authorisation Safety Study (PASS)

GVP Module VIII

Studi non interventistici

- Il medicinale è prescritto nella normale pratica clinica in accordo con i termini dell'AIC
- L'assegnazione del paziente a una particolare strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo del trial ma cade all'interno della pratica medica e la prescrizione del medicinale è disgiunta dalla decisione di includere il paziente nello studio



Post authorisation Safety Study (PASS) GVP Module VIII

- Nessuna procedura diagnostica aggiuntiva o di monitoraggio viene applicata ai pazienti e metodi epidemiologici vengono usati per l'analisi dei dati raccolti

Clinical trials

Seguono la Direttiva 2001/20/EC ed il Vol 10 di Rules Governing Medicinal products in European Union



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

PASS le tipologie di studio (appendice 1 modulo VIII GVP)

- Sorveglianza attiva:
 - Schemi di monitoraggio intensivo
 - Monitoraggio dell'evento dai dati di prescrizione
 - Registri
- Studi osservazionali:
 - Cross-sectional (survey)
 - Coorte
 - Caso-controllo
 - Altri (case-only design, ecc.)
- Clinical Trial (Direttiva 2001/20/EC e Eudralex Vol 10)
NB: sono esclusi gli studi Non-Clinici
- Studi di farmacoutilizzazione (DUS)



GVP Module VIII

PASS: Obiettivi



1. quantificare i rischi potenziali o identificati, caratterizzare il tasso di incidenza, stimare differenza tra tassi rispetto ai non esposti o esposti ad un altro farmaco o classe di farmaci, e indagare i fattori di rischio e modificatori di effetto
2. valutare i rischi di un medicinale utilizzato in popolazioni di pazienti per i quali le informazioni di sicurezza sono limitate o mancanti (donne in gravidanza, gruppi di età specifici, i pazienti con insufficienza renale o epatica)
3. Valutare i rischi di un medicinale nell'uso a lungo termine



GVP Module VIII

PASS: Obiettivi



4. fornire evidenze circa l'assenza di rischi
5. valutare modelli di uso dei farmaci che aggiungano conoscenze sulla sicurezza del medicinale (indicazione, dosaggio, co-somministrazioni, errori di terapia)
6. misurare l'efficacia di una attività di minimizzazione del rischio



GVP Module VIII

PASS outcome

VIII.C.3. Modifiche all'AIC a seguito dei risultati di un NI PASS

Il titolare di AIC deve:

- valutare se i risultati dello studio hanno un impatto sull'AIC
- se necessario, presentare alle competenti autorità o all' EMA una variazione dell'AIC [DIR Art 107p(2)]
- the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'EMA o una autorità competente nazionale in uno Stato Membro può raccomandare una variazione, sospensione o revoca of the marketing authorisation [REG Art 28b(2), DIR Art 107q(2)]
- In talune circostanze, per es sulla base di risultati ad interim di report in progress possono essere intraprese azioni più urgenti (VIII.B.4.3.1.). In In tal caso vengono iniziate le appropriate procedure regolatorie



PASS: scopo del GVP Module VIII

Fornire indicazioni generali per studi PASS riguardo a:

- Standard (scientifici e di qualità)
- Armonizzazione e procedure
- Trasparenza



GVP Module VIII

PASS: gli standard scientifici e di qualità

Riferimento a linee guida scientifiche rilevanti per:

- lo sviluppo del protocollo di studio
- la conduzione
- la stesura dei reports
- la valutazione dei protocolli e reports da parte del PRAC e NCAs

- ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology
- ENCePP Checklist for Study Protocols
- Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines used by the paediatric population for studies conducted in children
- Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices of the International Society of Pharmacoepidemiology (ISPE GPP)



GVP Module VIII

PASS: Armonizzazione e procedure

PASS: devono avere un protocollo scritto prima dell'inizio della raccolta dati (possibilità di pre-sub meeting, scientific advice sui PASS)

- Coinvolgimento del QPPV nella revisione e firma dei protocolli di studio condotti in EU
- Richiesto uso di template per protocollo, abstract, rapporto finale;
- protocollo sottomesso al PRAC
 - decisione del PRAC entro 60 giorni
 - studi possono cominciare solo dopo approvazione scritta e trasmissione del protocollo approvato a NCAs
 - ogni emendamento al protocollo deve essere sottoposto al PRAC; (anche progress report, final study report)
- registrazione dello studio in EU PAS Register)



GVP Module VIII

PASS: Armonizzazione e procedure

Protocollo dello studio: formato e contenuti (IR Annex III)

1. Titolo
2. Titolare di AIC
3. Parti responsabili
4. Abstract
5. Emendamenti e aggiornamenti
6. Milestones
7. Razionale e introduzione
8. Obiettivi della ricerca
9. Metodi della ricerca
10. Protezione dei soggetti
11. Gestione e segnalazione degli EA/ADR
12. Piano per disseminare e comunicare i risultati
13.  Bibliografia



GVP Module VIII

PASS: Armonizzazione e procedure

Report finale dello studio: formato (IR Annex III)

1. Titolo
2. Abstract
3. Titolare di AIC
4. Sperimentatori
5. Milestones
6. Razionale e introduzione
7. Obiettivi della ricerca
8. Emendamenti e aggiornamenti
9. Metodi della ricerca
10. Risultati
11. Discussione
12. Conclusioni
13.  Bibliografia



GVP Module VIII

PASS: Trasparenza

- pubblicazione risultati studio: publication policy (casi in cui l'investigatore è indipendente)
- fornire il manoscritto a AC entro 2 settimane dall'accettazione per pubblicazione
- Il titolare di AIC rende disponibili informazioni nel Registro elettronico degli studi autorizzativi (Registro EU PAS) gestito dall'Agenzia ed accessibile attraverso il portale web europeo dei farmaci
- Effettuare la registrazione per tutti i PASS



Reporting di dati di farmacovigilanza alle Autorità Competenti

- Le reazioni avverse/eventi avversi devono essere comunicate alle AC in accordo con il Modulo VI GVP:
 - per studi NI con raccolta dei dati primari vanno segnalate solo reazioni avverse sospettate di essere correlate con il prodotto in studio
 - per studi NI basati su dati secondari non sono richieste segnalazioni di reazioni avverse, ma vanno riassunte nel report dello studio
- Le procedure per la raccolta, gestione e segnalazione di sospette reazioni/eventi avversi dovrebbero essere descritte nel protocollo di studio
- Le segnalazioni da Clinical Trials ricadono nella Direttiva 2001/20/EC



Impatto sul Risk Management System

- PASS non interventistici, imposti come obbligo o richiesti per investigare un problema di sicurezza del RMP, devono essere descritti nella Parte III del RMP (modulo V)
- I protocolli per gli studi nel Piano di FV devono essere descritti nell'annex 6 del RMP, finchè non sarà presentato il report finale alle CA ed i loro risultati devono essere forniti nello PSUR dopo la finalizzazione del report finale
- Studi sull'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio, devono essere inclusi nel piano di FV, in corrispondenza del problema di sicurezza specifico e deve essere descritto in dettaglio nel piano di minimizzazione del rischio



Impatto sul Risk Management System

I PASS non interventistici possono essere:

- Imposti come obbligo (categoria 1 degli studi in GVP modulo V)
- Imposti come uno specifico obbligo nel contesto di una AIC ottenuta sotto eccezionali circostanze (categoria 2 degli studi in GVP modulo V)
- Richiesti nel RMP per investigare un safety concern o per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio (categoria 3 degli studi in GVP modulo V)
- Condotti volontariamente da un titolare di AIC

I PASS non interventistici devono essere condotti secondo:

- DIR Art 107m per NI PASS iniziati, gestiti e finanziati dal titolare di AIC volontariamente o a seguito di imposti obblighi
- DIR Art 107n-q, REG Art 28b and IR Art 36-38 per NI PASS condotti a seguito di un obbligo imposto da una EU competente Autorità (categoria 1,2 degli studi in in GVP modulo V).



Impatto sul Risk Management System

- Altri non interventistici studi che non sono obbligatori o richiesti nel RMP, ma che potrebbero fornire rilevanti informazioni sul profilo di sicurezza del prodotto, devono essere elencati nella sezione III del RMP «Summary table of additional pharmacovigilance activities».
Tipo, titolo e categoria, obiettivi, problema di sicurezza indirizzato, stato, data per la presentazione dei report ad interim or finali dello studio devono essere riportati nella tabella estratta dal RMP.
- Quando il RMP non esiste, un nuovo RMP deve essere sviluppato che si riferisce al PASS.



Ruoli e Responsabilità

- Ruolo e responsabilità del PRAC e NCA
- Ruolo e responsabilità dell'EMA
- Ruolo e responsabilità del Titolare AIC



Ruoli e Responsabilità

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

Comitato, istituito a luglio 2012 a livello dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), responsabile della valutazione e del monitoraggio dei problemi di sicurezza legati ai medicinali per uso umano.



Ruoli e responsabilità del PRAC e NCAs (1)

- Nomina di un PRAC rapporteur che valuta il PASS
- Stesura dell' assessment report, inclusa una LoQ se necessaria
- Sottomissione al PRAC del documento di valutazione
- Entro 60 giorni dalla sottomissione il PRAC o NCA invia una lettera in cui:
 - approva la bozza di protocollo
 - inoltra delle obiezioni
 - notifica che lo studio ricade nella Dir. 2001/20/CE (clinical trial)



Ruoli e responsabilità del PRAC e NCAs (2)

- La lettera di obiezione espone in dettaglio i motivi dell'obiezione nei casi:
 - la conduzione dello studio costituisca promozione del prodotto
 - il disegno dello studio non soddisfa gli obiettivi dello studio
- Lo studio può iniziare solo in seguito ad un'approvazione scritta dalla NCA o dal PRAC



Ruoli e responsabilità del PRAC e NCAs (3)

- In caso di sottomissione di un protocollo di studio emendato il PRAC o NCA fa una valutazione ed informa il MAH dell'approvazione o obiezioni entro 30 giorni dalla data di sottomissione.
- In caso in cui il PRAC abbia valutato i risultati finali di uno studio, produce un AR, inclusa una LoQ se appropriata. La conclusione del PRAC sui risultati dello studio, incluse le raccomandazioni al CHMP o CMDh se del caso, saranno emesse dopo che il MAH avrà fornito le risposte alle domande poste.



Ruoli e responsabilità dell'EMA



- L'EMA svolge funzione di segretariato scientifico al PRAC:
- fornisce al PRAC rapporteur una sintesi del protocollo dello studio e del report finale dello studio
- informa il MAH per iscritto e nei tempi previsti, delle decisioni del PRAC riguardo alla valutazione di:
 - protocollo dello studio;
 - emendamenti al protocollo;
 - report finale dello studio;
 - richiesta di esenzione dal presentare protocollo finale dello studio.
- L'EMA è responsabile della pubblicazione sul portale web europeo dei Medicinali dei protocolli e degli abstract dei risultati dei PASS.



PASS - Conclusioni

- Limitati dati dai CT nella fase Pre autorizzativa
- Problemi di sicurezza emersi nella fase Post autorizzativa da ogni fonte



PASS

- condotto volontariamente dal titolare di AIC
- imposto dalle autorità competenti/PRAC



Risultati dei PASS

- In termini di sicurezza/ In termini di utilizzazioni del medicinale



Nessuna azione
Azioni regolatorie
Restrizioni dell'uso
Rivalutazione del B/R



PAES - Post-Authorisation Efficacy Study REGOLAMENTO DELEGATO (UE) DELLA COMMISSIONE N. 357/2014

Le competenti autorità nazionale, l'EMA e la CE possono imporre i PAES:

- All'autorizzazione: "ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medesimo
- Post-autorizzazione: "qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa"



PAES

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) DELLA COMMISSIONE N. 357/2014

Solo in presenza di uno o più tra i casi seguenti:

- a) una valutazione iniziale di efficacia fondata su end-point surrogati, tale da richiedere la verifica dell'impatto dell'intervento sull'esito clinico o sul progredire della patologia o la conferma dei precedenti presupposti in materia di efficacia;
- b) nel caso di medicinali usati in associazione con altri medicinali, se sono necessari ulteriori dati sull'efficacia per chiarire dubbi che non erano stati affrontati quando era stato autorizzato il medicinale;
- c) dubbi sull'efficacia del medicinale in alcune sottopopolazioni che non era possibile risolvere prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio e che impongono di raccogliere ulteriori evidenze cliniche;



PAES

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) DELLA COMMISSIONE N. 357/2014

- d) potenziale inefficacia a lungo termine, tale da suscitare dubbi sul fatto che il rapporto rischio-beneficio del medicinale resti favorevole;
- e) se i benefici del medicinale dimostrati nel corso di sperimentazioni cliniche possono risentire in misura significativa dell'uso del medicinale in condizioni reali o, nel caso dei vaccini, se non è stato possibile effettuare studi sull'efficacia della protezione;
- f) un cambiamento del modo di intendere gli standard sanitari di una patologia o la farmacologia di un prodotto, tale da richiedere prove aggiuntive della sua efficacia;
- g) nuovi fattori scientifici concreti e oggettivi tali da indurre a ritenere che le precedenti valutazioni di efficacia possano dover essere riviste in misura significativa.



PAES

Scientific guidance on PAES

- The granting and maintenance of a marketing authorisation (MA) in the European Union (EU) is dependent on data generated to that point in time supporting a positive benefit-risk within the therapeutic indication and terms of the MA as laid out in the SmPC.
- In general, to support a positive benefit-risk in an indication at the time of the initial MA, demonstration of benefit is required from pivotal, almost invariably randomised, trials that are appropriately designed and conducted in accordance with applicable guidance.



PAES

Scientific guidance on PAES

- PAES of medicinal products are studies subsequently conducted within the authorised therapeutic indication to address well-reasoned scientific uncertainties identified by EU regulators on aspects of the evidence of benefits that should be, or can only be, addressed post-authorisation.
- A PAES may, therefore, be needed at the time of the initial MA or the extension of an existing MA where there is a well-reasoned scientific uncertainty on an aspect of the established therapeutic efficacy and the resolution of this uncertainty is important for further understanding this aspect of benefit-risk. The uncertainty should also be such that it may be addressed post-authorisation by a study that can be designed and conducted to give interpretable results with the potential to impact on the MA status or product labelling.



PAES

Scientific guidance on PAES

- In the EU, a PAES may be initiated, managed or financed by a marketing authorisation holder (MAH) voluntarily, or pursuant to an obligation imposed by a competent authority as follows:
- Within the scope of Delegated Regulation (EU) No 357/2014¹ PAES may be imposed for centrally (CAPs) and nationally authorised medicinal products (NAPs)
- Outside of the scope of Delegated Regulation (EU) No 357/2014, PAES may be imposed in the following specific situations



PAES

Scientific guidance on PAES

General methodological considerations for PAES

- Randomised trials
- Non-randomised studies

Data sources

- Use of electronic healthcare data to facilitate the conduct of clinical trials
- Use of registries

Scientific guidance on specific situations

Conduct of post-authorisation efficacy studies



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

PAES - Conclusioni

- problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale nella fase pre autorizzativa
- modificate conoscenze della patologia o metodologia clinica che richiedono una rivalutazione dell'efficacia in fase post-autorizzazione



PAES

- condotto volontariamente dal titolare di AIC
- imposto dalle autorità competenti



Risultati dei PAES



Potenziale impatto sull'AIC e sulle informazioni del prodotto

