

La nuova legislazione sulla Farmacovigilanza

Il Sistema di Gestione del Rischio

Stefania De Santis – Sigma-Tau IFR S.p.A., GdL Farmacovigilanza Farmindustria

Auditorium Confindustria
Roma, 13 settembre 2012



FARMINDUSTRIA

Le basi legali del sistema di gestione del rischio in UE (1)

Introdotta dalla Legislazione europea entrata in vigore il 20 novembre 2005.

L'articolo 6 del Regolamento 726/2004 e l'articolo 8 (3)(ia) della Direttiva 2001/83, specificavano la documentazione da presentare con il dossier registrativo:

“una descrizione dettagliata del sistema di Farmacovigilanza e, quando appropriato, del sistema di gestione del rischio”.

Le basi legali del sistema di gestione del rischio in UE (2)

..ed ora la nuova legislazione:

- Direttiva 2010/84/UE
- Regolamento (UE) N.ro 1235/2010
- Regolamento di Esecuzione N.ro 520/2012

Guideline dedicata: GVP – Module V



22 June 2012
EMA/838713/2011

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems

Draft finalised by the Agency in collaboration with Member States and submitted to ERMS FG	19 January 2012
Draft agreed by ERMS FG	24 January 2012
Draft adopted by Executive Director	20 February 2012
Start of public consultation	21 February 2012
End of consultation (deadline for comments)	18 April 2012
Revised draft finalised by the Agency in collaboration with Member States	20 June 2012
Revised draft agreed by ERMS FG	21 June 2012
Revised draft adopted by Executive Director	22 June 2012
Anticipated date for coming into effect after finalisation	2 nd July 2012



Il Piano di Gestione del Rischio



Il sistema di gestione del Rischio è descritto nel Piano di Gestione del Rischio = Risk Management Plan (RMP)

Il RMP è un documento complesso, specifico per un certo prodotto medicinale (o una serie di prodotti medicinali con lo stesso principio attivo).

Si applica ai prodotti medicinali in qualsiasi momento del loro ciclo di vita.

È un documento "*stand-alone*" che rappresenta una sintesi scientifica delle diverse sezioni del dossier registrativo.



Definizioni

Volume 9 A – Glossario (Annex 1.2)	GVP Modulo V (V.B.1.)
<p>Identified risks Potential risk Missing information</p> <p>Important identified and potential risk Risk management system -</p> <p>Risk minimisation activity Safety concern Target population Additional risk minimisation activity</p>	<p>Identified risks Potential risk Missing information (aggiunto esempio) Important identified and potential risk (aggiunto esempio) Risk management system Risk management plan Risk minimisation activity Safety concern Target population Additional risk minimisation activity</p>



Definizione di Risk Management Plan

Direttiva 2001/83/CE articolo 1 (28c)

“Una descrizione dettagliata del sistema di gestione del rischio”

GVP Modulo V – Definizioni

GVP Annex I:

“Una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi. A tal fine, esso deve identificare o caratterizzare il profilo di sicurezza del medicinale(i) in questione, indicare come caratterizzarne ulteriormente il profilo di sicurezza, documentare le misure per prevenire o minimizzare i rischi connessi, compresa una valutazione dell'efficacia di tali interventi, e documentare gli obblighi post-autorizzativi che sono stati imposti come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio [IR Art. 30].”



Obiettivi di un RMP (1)

Dal Regolamento di Esecuzione EU 520/2012:

- Identificare il profilo di sicurezza di un prodotto medicinale.
- Indicare come caratterizzare ulteriormente il profilo di sicurezza di un prodotto medicinale.
- Descrivere le misure per prevenire o minimizzare i rischi inclusa una valutazione dell'efficacia di tali interventi.
- Riportare gli eventuali obblighi post-autorizzativi che sono stati imposti come condizione dell'AIC.



Obiettivi di un RMP (2)

... per ottemperare a tali obblighi un RMP deve :

- Descrivere cosa è noto e cosa non è noto in relazione al profilo di sicurezza del prodotto.
- Indicare con quale livello di certezza l'efficacia dimostrata negli studi clinici sarà mantenuta quando il farmaco verrà utilizzato su una popolazione più ampia, e documentare la necessità di effettuare o meno studi di efficacia post-autorizzativi (PAES).
- Includere una descrizione di come verrà valutata l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio.



Principali elementi del sistema di gestione del rischio nella nuova legislazione

- RMP richiesto per tutte le nuove AIC (anche per generici)
- Nuova definizione di RMP
- RMP proporzionato al rischio
- Maggiori requisiti per il monitoraggio dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio
- Ruolo chiave del PRAC in relazione al RMP
- Il Riassunto del RMP deve essere reso pubblico
- La conduzione di PASS può essere condizione per l'AIC
- La conduzione di PAES può essere condizione per l'AIC



Nuova struttura modulare del RMP

- Sette sezioni (Part I-VII).
- “Safety Specification” (Part II), suddivisa in Moduli:
 - possibilità di rimuovere/aggiungere i moduli al RMP, sulla base del principio di proporzionalità del rischio,
 - possibile riutilizzo per altri documenti (es. PSUR).
- Facilità di aggiornamento (alcune sezioni nel tempo possono essere “congelate” se non ci sono più dati, es. Studi clinici o dati pre-clinici).

Struttura del RMP

STRUTTURA PRECEDENTE	STRUTTURA ATTUALE
<p>Parte I Safety Specification Piano di Farmacovigilanza</p> <p>Parte II Valutazione della necessità di misure di minimizzazione del rischio</p> <p>Se necessario: Piano di minimizzazione del rischio</p>	<p>Parte I Overview del Prodotto(i) Parte II (moduli SI-SVIII) Safety Specification Parte III Piano di Farmacovigilanza Parte IV Piani per studi post-autorizzativi sull'efficacia Parte V * Sempre: Misure di Minimizzazione del Rischio Parte VI ** Riassunto del RMP Parte VII Allegati</p>

* Deve essere sempre inclusa

** Quando un RMP riguarda più di un prodotto medicinale, deve essere presentato un Riassunto del RMP (Parte VI) per ognuno di essi.

Requisiti per farmaci generici

Generalmente, tutte le sezioni del RMP devono essere presentate. Tuttavia in base al concetto di proporzionalità alcune parti possono essere omesse a meno che non vi sia una richiesta specifica da parte delle Autorità.

Per i farmaci generici, i moduli SI-SVII possono essere omessi e il modulo SVIII si baserà sui dati del farmaco di riferimento. Anche le sezioni III e IV del RMP possono essere omesse a patto che per il farmaco di riferimento non siano richieste attività aggiuntive o studi di efficacia .

La parte VI si baserà sul Riassunto (pubblico) del RMP del prodotto di riferimento.

Verranno pubblicate in seguito ulteriori istruzioni riguardanti i casi in cui il prodotto di riferimento non abbia un RMP.



Requisiti per nuove AIC: GVP Mod V.C.3

Type of new application	Part I	Part II-Module SI	Part II-Module SII	Part II-Module SIII	Part II-Module SIV	Part II-Module SV	Part II-Module SVI	Part II-Module SVII	Part II-Module SVIII	Part III	Part IV	Part V	Part VI	Part VII
New active substance	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Similar biological	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Informed consent¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	*	✓	*	✓
Generic medicine	✓								✓	*	*	✓	*	✓
Hybrid medicinal products	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fixed combination	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
"Well established use"	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
"Same active substance"	✓	✓	*	*	*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

¹ Application under Article 10(c) of Directive 2001/83/EC

^ May be omitted under certain circumstances

* Modified requirement



Parte II: "Safety Specification": comparazione con ICH E2E

	GVP Modulo V	ICH E2E
Modulo S1:	Epidemiologia dell'indicazione e popolazione "target"	Epidemiologia delle indicazioni ed eventi medici importanti
Modulo SII:	Parte non-clinica delle caratteristiche di sicurezza	Non-clinica
Modulo SIII:	Esposizione negli studi clinici	Limiti del database di sicurezza nell'uomo
Modulo SIV:	Popolazioni non studiate negli studi clinici	Popolazioni non studiate nella fase pre-autorizzativa
Modulo SV:	Esperienza post-autorizzativa	Esperienza post-marketing
Modulo SVI:	Requisiti aggiuntivi UE in relazione alla sezione "Safety Specifications"	Requisiti aggiuntivi in UE
Modulo SVII:	Rischi identificati e potenziali	-Eventi e reazioni avverse -Interazioni identificate e potenziali -Effetti farmacologici di classe
Modulo SVIII:	Riassunto dei problemi di sicurezza	Riassunto – problemi di sicurezza "ongoing"



Parte II: "Safety Specification" per i farmaci per terapie avanzate (ATMP)

Per il modulo SVII (rischi identificati e potenziali) è prevista una versione specifica per le terapie avanzate (terapia genica, terapia cellulare somatica, prodotti di ingegneria tissutale).

Per queste terapie devono infatti essere considerate ulteriori categorie di rischio quali ad esempio: rischi per donatori viventi, rischi relativi a caratteristiche di qualità del prodotto, alla sua conservazione e distribuzione, alla somministrazione, all'interazione tra prodotto e del paziente (es. immunogenicità).

Parte IV: studi post-autorizzativi sull'efficacia (PAES)

Per molti farmaci non è necessario condurre PAES. In certe situazioni può essere opportuno, in particolare per:

- raccogliere dati di efficacia a lungo termine su farmaci pediatrici e terapie avanzate
- chiarire problemi relativi all'efficacia che possono risolversi solo dopo la commercializzazione del farmaco
- le situazioni in cui le conoscenze sulla patologia o la metodologia utilizzata per valutare l'efficacia possano necessitare di revisioni significative



Sezioni comuni al RMP e allo PSUR

RMP section	PSUR section
Part II, module SV – “Post-authorisation experience”, section “Regulatory and marketing authorisation holder action for safety reason”	Section 3 – “Actions taken in the reporting interval for safety reasons”
Part II, module SV – “Post-authorisation experience”, section “Non-study post-authorisation exposure”	Sub-section 5.2 – “Cumulative and interval patient exposure from marketing experience”
Part II, Module SVII – “Identified and potential risks”	Sub-section 16.4 – “Characterisation of risks”
Part II, module SVIII – “Summary of the safety concerns” (as included in the version of the RMP which was current at the beginning of the PSUR reporting interval)	Sub-section 16.1 – “Summary of safety concerns”
Part V – “Risk minimisation measures”, section “Evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities”	Sub-section 16.5 – “Effectiveness of risk minimisation (if applicable)”

Quando presentare un RMP (o un aggiornamento del RMP esistente)

Per tutte le nuove AIC.

Per ogni registrazione che comporti un cambiamento significativo ad una AIC esistente quale:

- Nuova formulazione
- Nuova via di somministrazione
- Nuovo processo produttivo per un farmaco biotecnologico
- Indicazione pediatrica
- Cambiamenti significativi nelle indicazioni ("*new diseases area, new age group,...*")

Su richiesta delle Autorità.

In occasione del rinnovo AIC per prodotti che hanno già un RMP.

- Nuovo formato del RMP obbligatorio dal 10/1/2013.



Valutazione degli RMP

Il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), è l'organismo deputato a valutare i RMP e a fare osservazioni sul contenuto e sull'adeguatezza delle misure proposte, relativamente ai farmaci autorizzati centralmente o in più di uno SM.

Anche per i farmaci registrati con procedura centralizzata, l'implementazione in ogni SM delle misure di minimizzazione del rischio deve essere concordata dal titolare AIC con le autorità competenti nazionali.



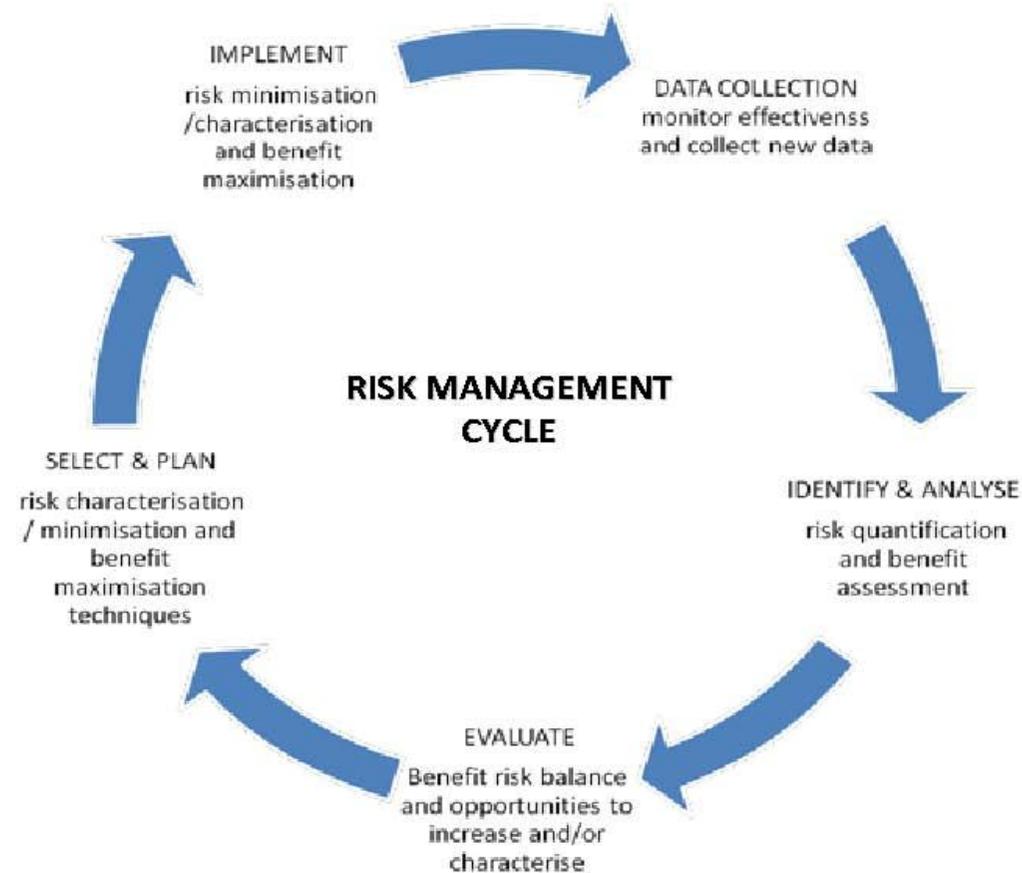
Nuovo sistema di gestione del rischio

Il sistema di gestione del rischio contenuto nella nuova legislazione, attribuisce un ruolo chiave non solo ai rischi ma anche ai benefici effettivi della terapia, nel definire il profilo di beneficio/rischio di un farmaco.



Il ciclo della gestione del rischio

(Modulo V – V.B.2.)



Il RMP è un documento dinamico che deve essere aggiornato per tutta la durata di vita del farmaco

