

La nuova legislazione sulla Farmacovigilanza

Gli studi post-autorizzativi sulla sicurezza e
sull'efficacia

Francesco Trotta

Roma, 13 settembre 2012



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Attività per un'azienda in relazione ad un particolare prodotto/gruppo di prodotti	NO	Attualmente o lo scorso anno	Oltre un anno fa ma meno di 5 anni fa	Più di 5 anni fa
Dipendente	X			
Consulente	X			
Ricercatore principale	X			
Membro di un comitato direttivo, di un comitato consultivo o di un organismo analogo	X			
Ricercatore (non principale) per lo sviluppo di un prodotto	X			
Interesse finanziario in un'azienda farmaceutica	X			
Ho un brevetto su un prodotto	X			
L'organizzazione presso cui lavoro riceve compensi o altri finanziamenti da aziende farmaceutiche (io non ricevo guadagni individuali)	X			

* **Francesco Trotta**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



Introduzione: il contesto normativo

- Direttiva 2010/84/UE (che emenda 2001/83/EC)
- Regolamento (EC) 1235/2010 (che emenda 726/2004)
- GVP Module VIII-Post authorisation Safety Study (PASS)
- Commission Implementing Regulation (IR) N°520/2012
- Q&A su misure di transizione (EC + EMA; luglio 2012)



Introduzione: PAES

Studi PAES (post-authorisation efficacy study) possono essere previsti:

- ✓ 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"

Per i PAES è attesa una linea guida nel 2012



Introduzione: Definizione PASS (art. 1 dir 2010/84)

Vecchia definizione

A pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out in accordance with the terms of the marketing authorization, conducted with the aim of identifying or quantifying a safety hazard relating to an authorised medicinal product

Nuova definizione

Any study relating to an authorized medicinal product conducted with the aim of identifying, characterizing or quantifying a safety hazard, confirming the safety profile of the medicinal product, or of measuring the effectiveness of risk management measures.



PASS: le caratteristiche principali

PASS:

- includono sia studi interventistici che non-interventistici;
- iniziati, condotti o finanziati da un Titolare di AIC :
 - volontariamente;
 - su richiesta dell'autorità competente (prima o dopo la MA);
- non devono essere tesi a promuovere l'uso del medicinale;
- pagamenti a HCP limitati al rimborso spese



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

- **Sorveglianza attiva:**
 - ✓ Siti sentinella;
 - ✓ Schemi di monitoraggio intensivo,
 - ✓ Prescription event monitoring;
 - ✓ Registri.
- **Studi osservazionali:**
 - Cross-sectional (survey);
 - Coorte;
 - Caso-controllo;
 - Altri (case-only, ecc.).
- **Studi di farmacoutilizzazione:**
- **Clinical Trial (Direttiva 2001/20/EC e Eudralex Vol 10)**



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);





PASS: Obiettivi

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



PASS: scopo delle norme/LG

Fornire indicazioni generali per studi PASS riguardo a:

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

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)*



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

PASS: Armonizzazione e procedure

- PASS: devono avere un protocollo scritto prima dell'inizio della raccolta dati; (possibilità pre-sub meeting);
- 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

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 segnalati 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;





Ruoli e Responsabilità

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

Ruoli e responsabilità del PRAC e NCAs (1)

- ✓ Nomina di un PRAC rapporteur che valuta il PASS;
- ✓ Stesura di un protocol assessment report, inclusa una LoQ se appropriata;
- ✓ 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)

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 (2)

- 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 ha 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 PASS.





Contatti:

Francesco Trotta
Ufficio Farmacovigilanza
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone, 181 - 00187 Roma
Email: f.trotta@aifa.gov.it
Tel.: 06.5978 4363
Fax: 06.5978 4142