

La nuova legislazione sulla Farmacovigilanza

I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Loriana Tartaglia

Roma, 13 settembre 2012



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

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 | | | | |

* **Loriana Tartaglia**, 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. Per questo intervento non ricevo alcun compenso





I Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

- Inquadramento normativo
- Obiettivi della nuova legislazione di farmacovigilanza
- Armonizzazione DLP e frequenza di presentazione
- Elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea
- Riferimenti temporali
- Tipologie di medicinali esentati dalla presentazione
- Nuove procedure di valutazione



PSURs: documenti di riferimento (1/2)

- *Regulation (EC) No 726/2004 (No. 1235/2010);*
- *Directive 2001/83/EC (2010/84/EU);*
- *Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012;*
- *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP):
Module VII – Periodic safety update report (25/06/2012);*



PSURs: documenti di riferimento (2/2)

- *ICH guideline E2C (R2): Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER); Step 3; April 2012 (draft);*
- *List of EU reference dates/frequency of submission of Periodic Safety Update Reports (draft);*
- Documento di “Domande e Risposte sulle misure pratiche di transizione” (*aggiornamento luglio 2012 sul sito web AIFA*).





GVP VII.B.1 Objectives of the periodic update safety report (PSUR)

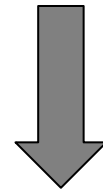
“The main objective of a PSUR is to present a comprehensive and critical analysis of the risk-benefit balance of the medicinal product taking into account new or emerging information in the context of cumulative information on risks and benefits”



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Nuovo PSUR



Documento “*stands-alone*” basato su dati di sicurezza ed efficacia dell'intero ciclo di vita del farmaco, a supporto di una valutazione integrata Beneficio/Rischio.

- Nuovo formato e nuovi contenuti, in accordo con il Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) ICH guideline E2C (R2)
- Formato modulare descritto in *IR Art. 35 Annex II*

Addendum Reports, Line Listings e Summary Bridging Reports non più previsti



PSURs: obiettivi della nuova legislazione

- Ottimizzare i processi di gestione e valutazione degli PSURs in Europa;
- Convogliare le risorse strumentali ed umane in procedure condivise tra Stati Membri, evitando duplicazione di attività (valutazione unica e armonizzata);
- Prevedere il carico di lavoro per tutte le parti coinvolte: programmazione attività e definizione priorità (*risk-based approach*);



...e inoltre

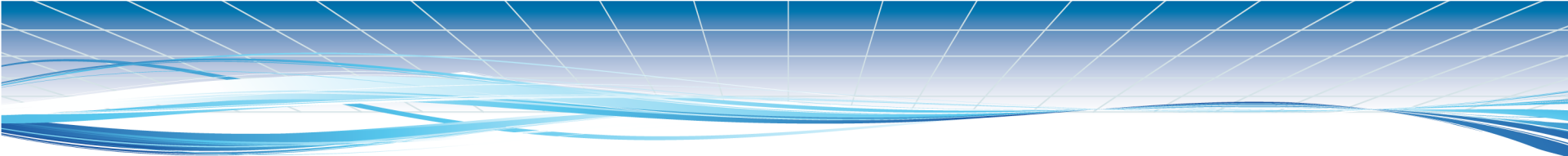
- Aumentare la trasparenza (pubblicazione di *EURD List, Final assessment conclusions of the adopted AR, PRAC recommendation, CMDh position, CHMP opinion, EC decision*);
- Rafforzare la base legale (impatto regolatorio PSURs).

List of EU reference dates to submission of PSURs (1/3)

| ID | Names of active substances or combinations of active substances | European Union reference date (EURD) | Proposed PSUR Submission Frequency | Proposed DLP | Are PSURs required for Generics? Yes/No |
|----|---|--------------------------------------|------------------------------------|--------------|---|
|----|---|--------------------------------------|------------------------------------|--------------|---|

- Armonizza DLP/frequenza di presentazione di PSURs di medicinali, contenenti stesso principio attivo/associazione, soggette a diverse AIC in più di uno Stato Membro
- Consente la realizzazione di una valutazione unica europea [DIR. Art.107 e (1)]

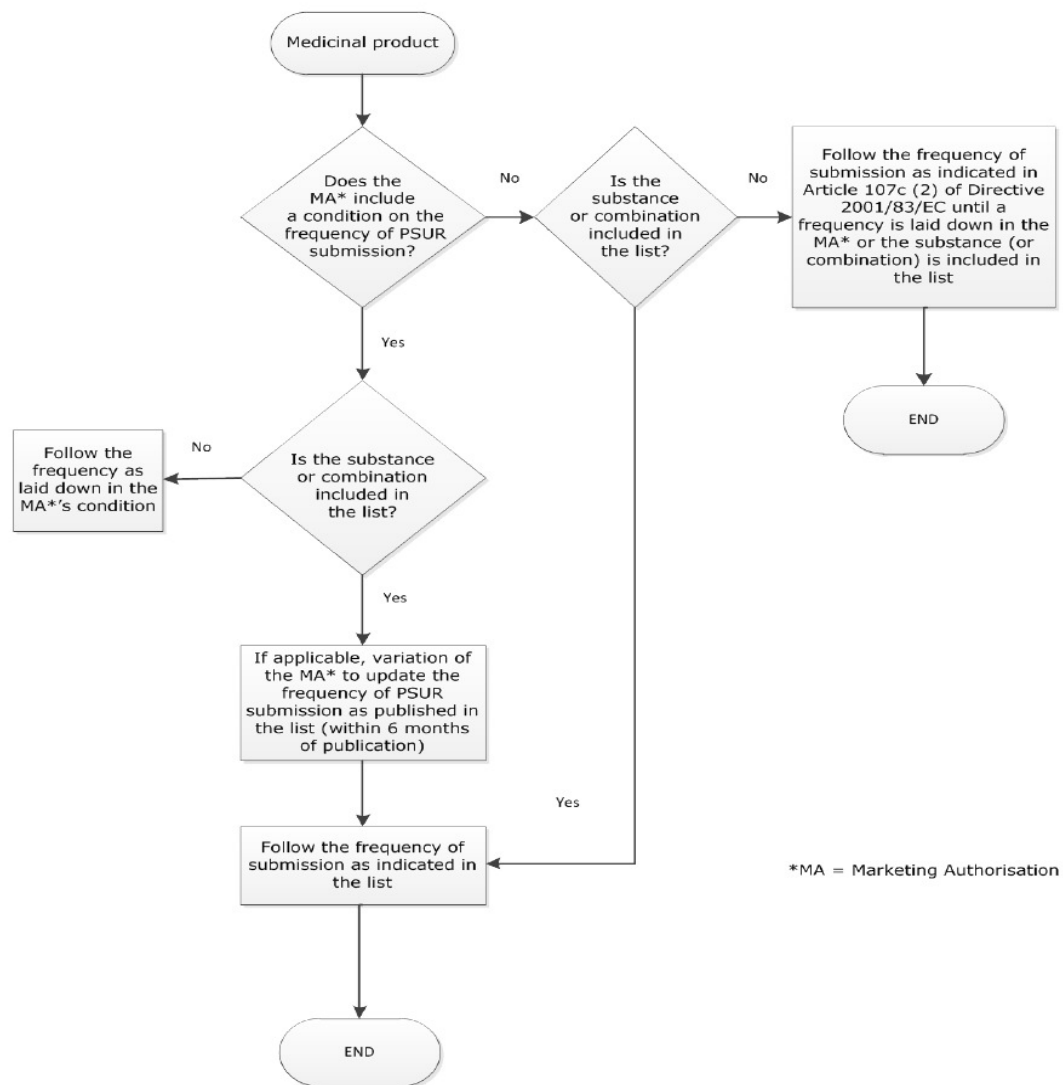


- 
- Pubblicazione dell'elenco EURD in versione definitiva prevista per ottobre '12 sul sito web EMA → entrata in vigore: + 6 mm. (aprile '13);
 - L'elenco EURD supera lo schema di presentazione standard degli PSURs [DIR. Art.107 e (2)]
 - L'adeguamento alla DLP potrà richiedere una variazione, entro 6 mm. dalla pubblicazione, definita da una linea guida contestualmente pubblicata.



GVP Modulo VII.C

Figure VII.2. Conditions for PSURs submission as general requirement



Risk-based approach

Alcuni criteri adottati per la definizione di frequenza di presentazione PSURs e DLP:

- informazioni sui rischi o benefici con potenziale impatto sulla salute pubblica;
- nuovo prodotto (limitati dati di sicurezza disponibili);
- modifiche significative al prodotto (nuova indicazione, forma farmaceutica, via di somministrazione);
- esposizione di popolazioni vulnerabili/poco studiate/informazioni mancanti;
- segnali anche potenziali di misuse, errore medico, rischio di sovradosaggio o dipendenza;
- monitoraggio addizionale.



Mantenimento

Elenco dinamico, soggetto a modifiche ritenute necessarie da CHMP/CMDh (dopo consultazione del PRAC):

- nuove informazioni di sicurezza (potenziale impatto sul B/R);
- cambio dei criteri per definire la frequenza;
- autorizzazione di nuovi principi attivi;
- su richiesta del Titolare di AIC per motivi di salute pubblica, armonizzazione internazionale, per evitare la duplicazione di valutazione [DIR Art. 107c (6)];

La data di pubblicazione sul sito *web* EMA di frequenza di presentazione e DLP per ciascun principio attivo/associazione sarà riportata sulla lista EURD (effetto modifiche 6 mesi dopo).



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Riferimenti temporali

- “Nascita ”:
 - Development IBD,
 - Ovvero “the earliest possible applicable date”
- Data Lock Point:
 - Dopo autorizzazione: 6mm. ,
 - Dopo commercializzazione: 6, 6, 6, 6, 12, 12, 36 mm.
 - Vedi EURD
- Deposito (in vigore da luglio 2012):
 - DLP + 70 gg. (periodo di riferimento ≤ 12 mm.),
 - DLP + 90 gg. (periodo di riferimento > 12 mm.),
 - Richiesta estemporanea autorità (DLP + 90 gg. salvo richiesta “ ad hoc ”).



Deposito PSURs

- **Attualmente:** a tutte le Autorità dei singoli MS in cui il prodotto è registrato, come indicato in "*Requirements for submission of PSURs for CAPs and NAPs during the transitional period*" pubblicato EMA website.
- **Nel futuro:** EMA website (dopo 12 mm. dalla relativa implementazione) con funzionalità di archivio (*Repository*).



Deroga alla presentazione di PSURs

Sono esentate dalla presentazione dello PSUR le seguenti tipologie di medicinali (in vigore da luglio '12):

- generici autorizzati in accordo all'art. 10 della Direttiva 2001/83/EC;
- contenenti un principio attivo ad uso consolidato autorizzati in accordo all'art. 10 a della Direttiva 2001/83/EC;
- tradizionali a base di erbe autorizzati tramite procedura di registrazione semplificata in accordo all'art. 16 a della Direttiva 2001/83/EC;
- omeopatici autorizzati tramite procedura di registrazione semplificata in accordo all'art. 14 della Direttiva 2001/83/EC.



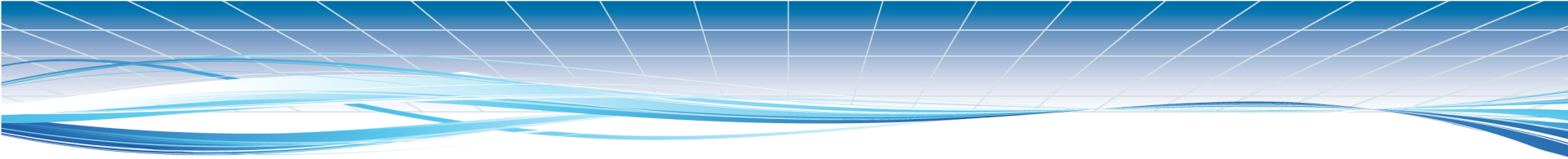
Medicinali generici, ad uso consolidato, tradizionali a base di erbe ed omeopatici

Le esenzioni si applicano ad eccezione dei seguenti casi [DIR Art. 107b (3)]:

- condizione di AIC
- su richiesta di Autorità competente degli SM per problematiche relative ai dati di FV o mancanza di PSURs (ad es. prodotto di riferimento non più in commercio).

Sarà indicato nella lista EURD (approccio armonizzato per la gestione degli PSUR).



- 
- **La lista EURD sarà vincolante.** Se necessario armonizzazione con EURD: variazione (entro 6 mm. da pubblicazione, seguiranno disposizioni).
 - In ogni caso al Titolare di AIC rimane la responsabilità di valutare la sicurezza del prodotto regolarmente e di riportare ogni nuova informazione che impatti sul B/R o sulle informazioni del prodotto.

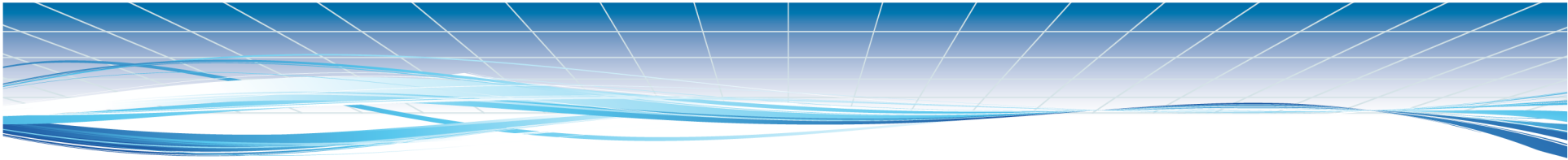
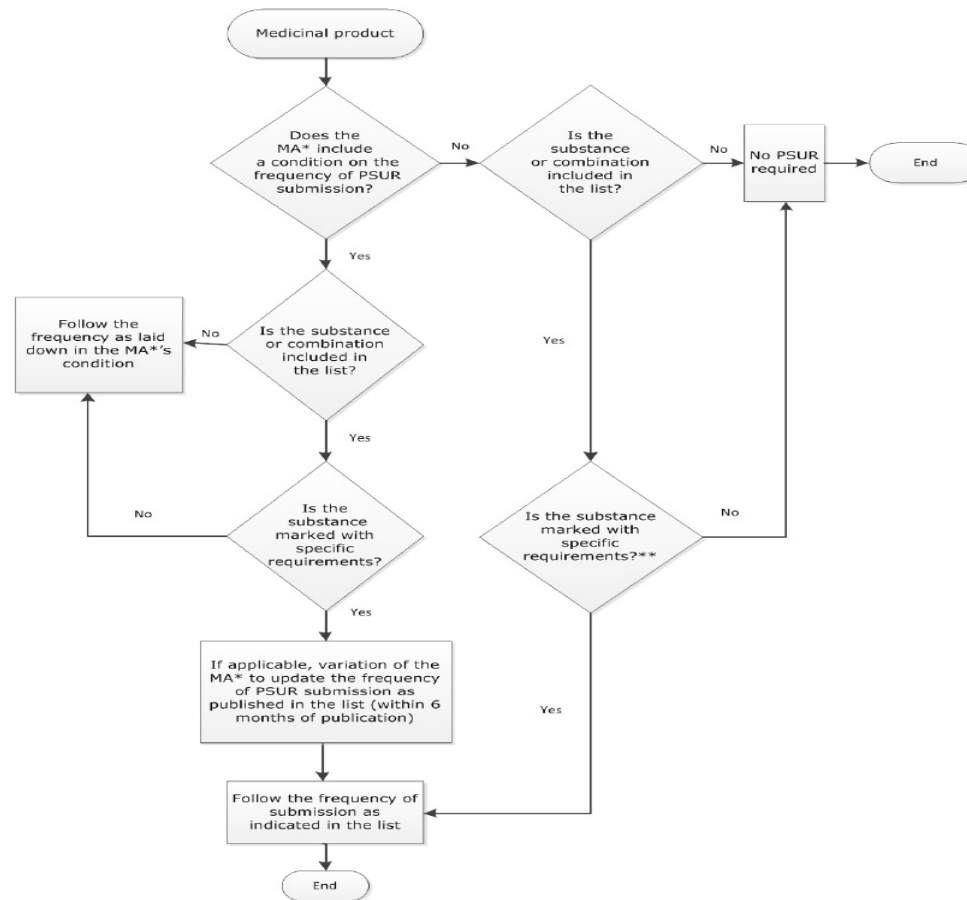


Figure VII.3. Conditions for PSURs submission for generic, well-established use, traditional herbal and homeopathic medicinal products



GVP Modulo VII.C

*MA: Marketing Authorisation

**Specific requirements refer to:

- whether marketing authorisation holders for generic, well-established use, traditional herbal and homeopathic medicinal products are requested to submit PSURs following a request of a competent authority in a Member State due concerns relating to pharmacovigilance data or lack of PSUR submission and;
- whether or not the PSUR should cover all the indications, formulations, route of administrations.



Agenzia Italiana del Farmaco

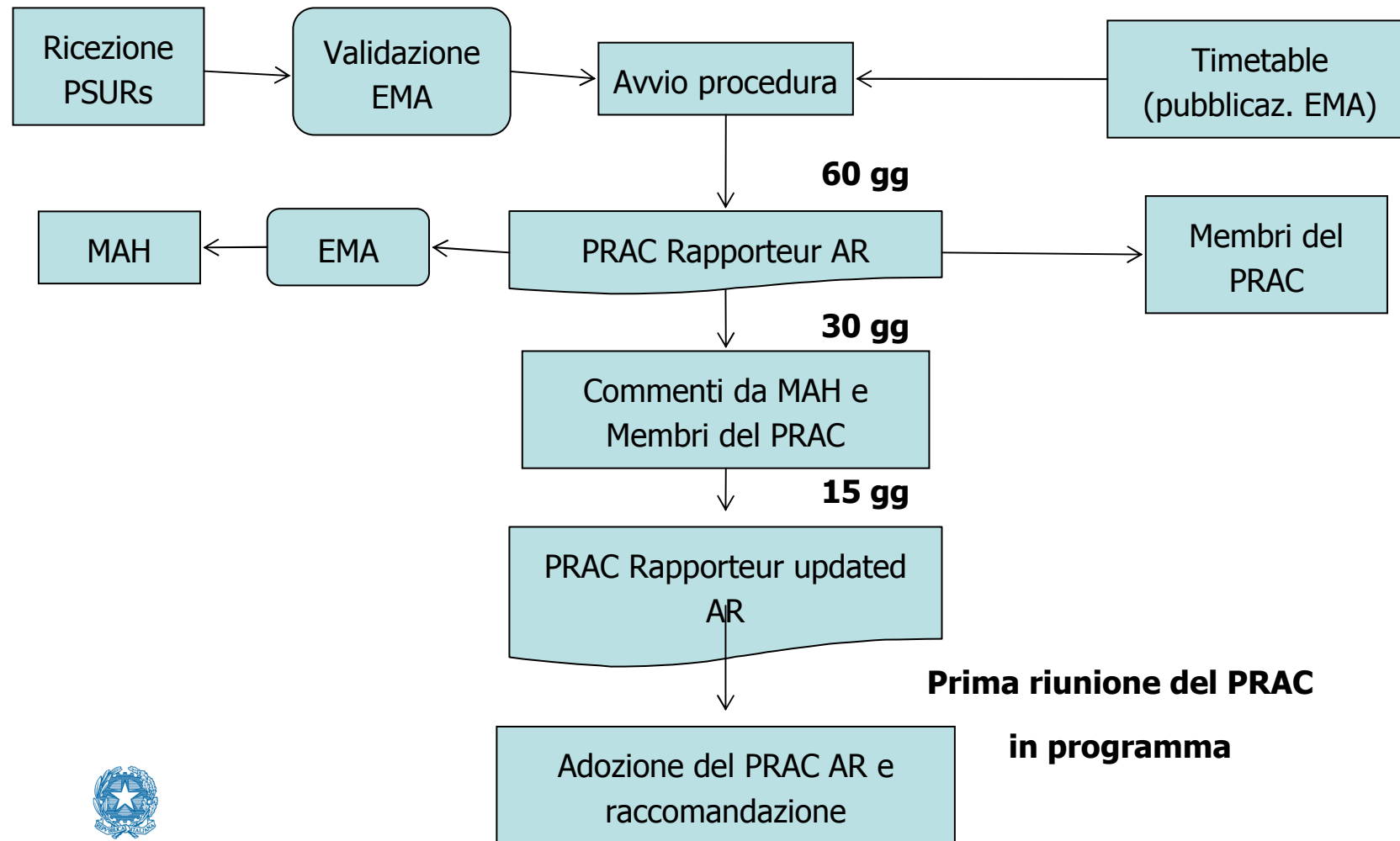
AIFA

Procedura di valutazione

- CAP: procedura unica del PRAC
- CAP + NAP/MRP/DCP sincronizzati con EURD vigente: procedura unica PRAC
- NAP/MRP/DCP con WSP: secondo WSP, in attesa procedura unica PRAC (disposizioni nel 2013)
- NAP senza WSP: MS individuali, in attesa procedura unica PRAC (disposizioni nel 2013)
- NAP non autorizzati in più di uno SM (in senso stretto): MS interessati



Procedura di valutazione PSUR (CAPs): fase 1

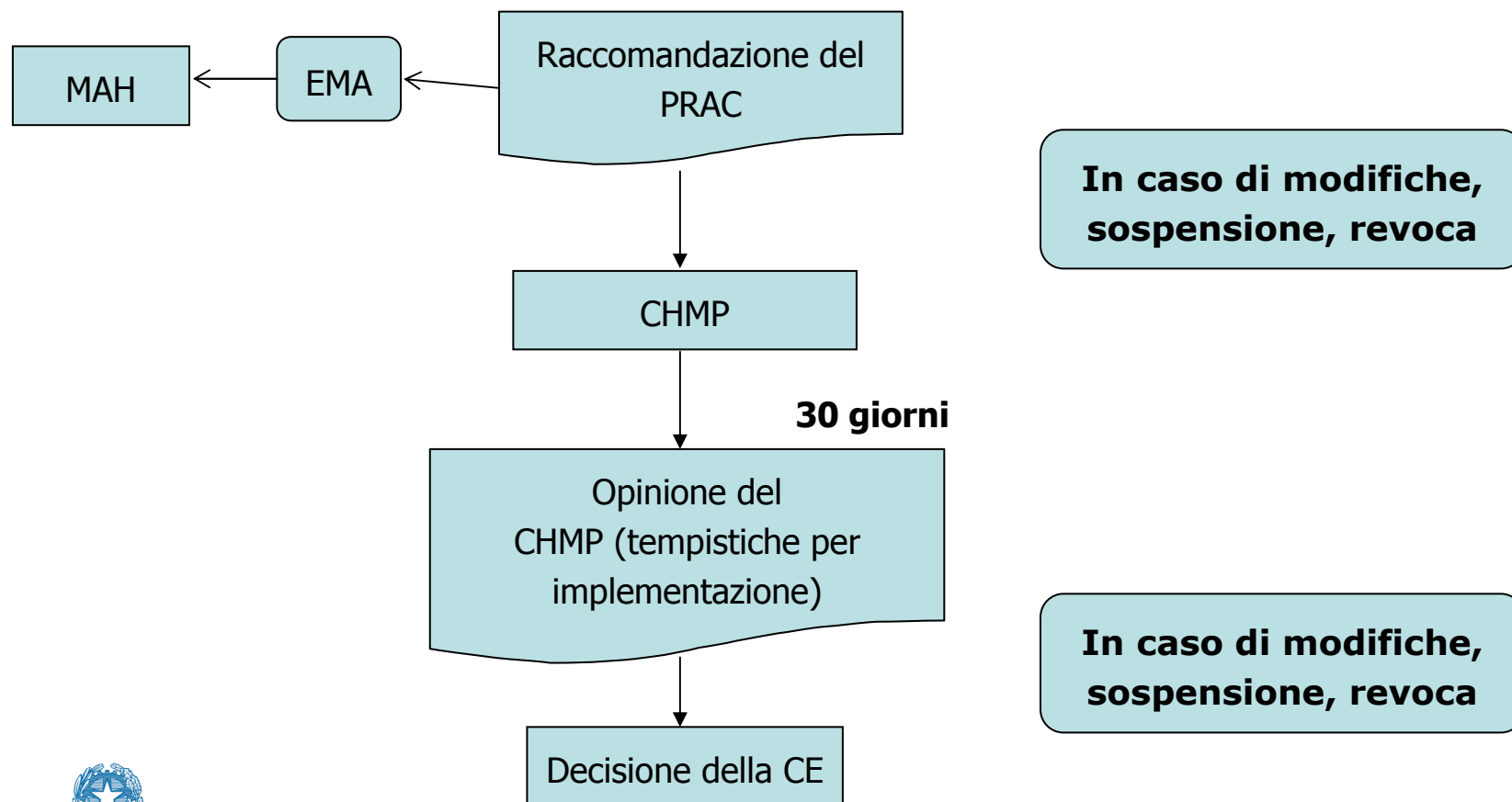


Che cosa cambia?

- Non previsto *clock-stop*
- Possibilità di una spiegazione orale al PRAC su richiesta del PRAC o del Titolare di AIC (in caso di raccomandazione di revoca, sospensione, nuova controindicazione, restrizione di indicazione, riduzione dose raccomandata)
- *Line Listing* di casi individuali da *EudraVigilance database*
- Possibile richiesta al Titolare di *Line Listing* di casi individuali di reazioni avverse di speciale interesse e analisi di casi non gravi.

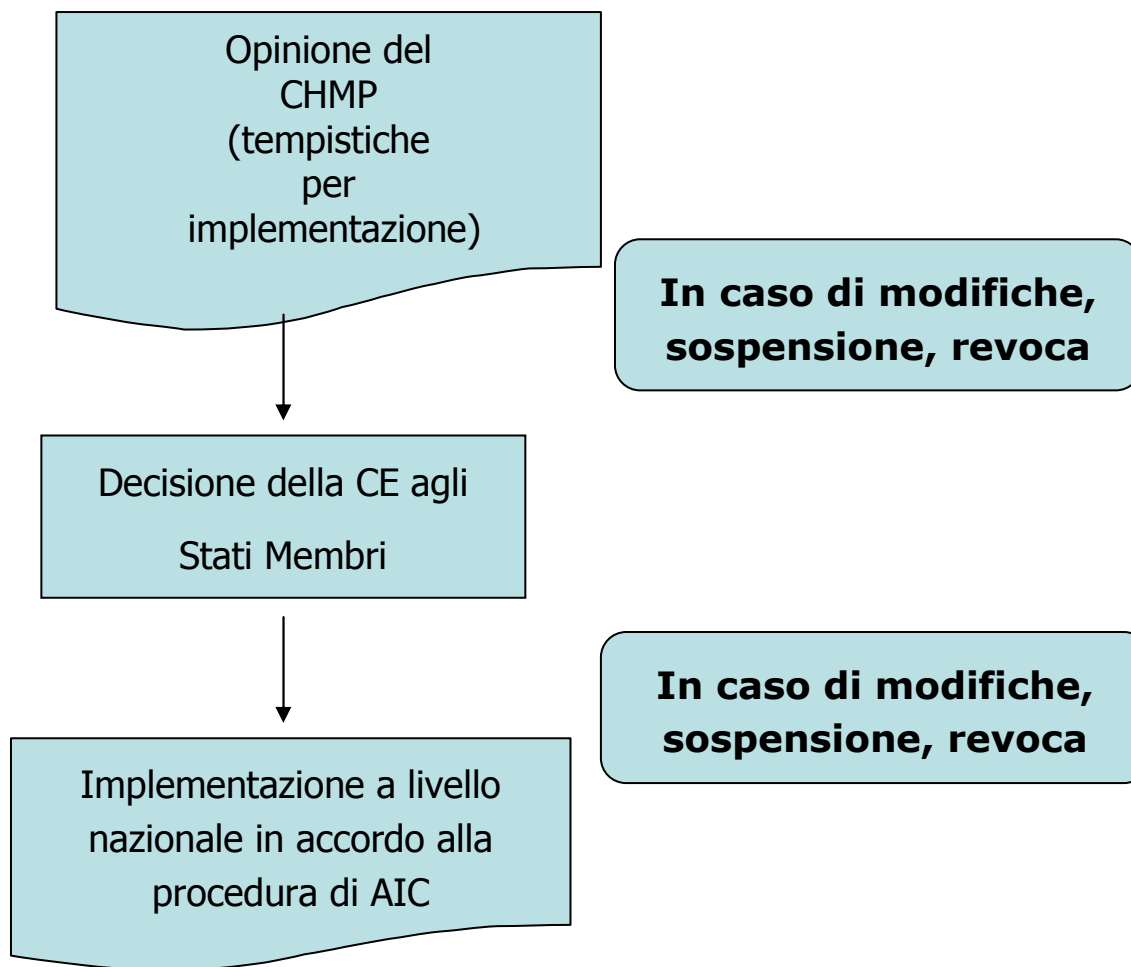


Procedura di valutazione PSUR (CAPs): fase 2

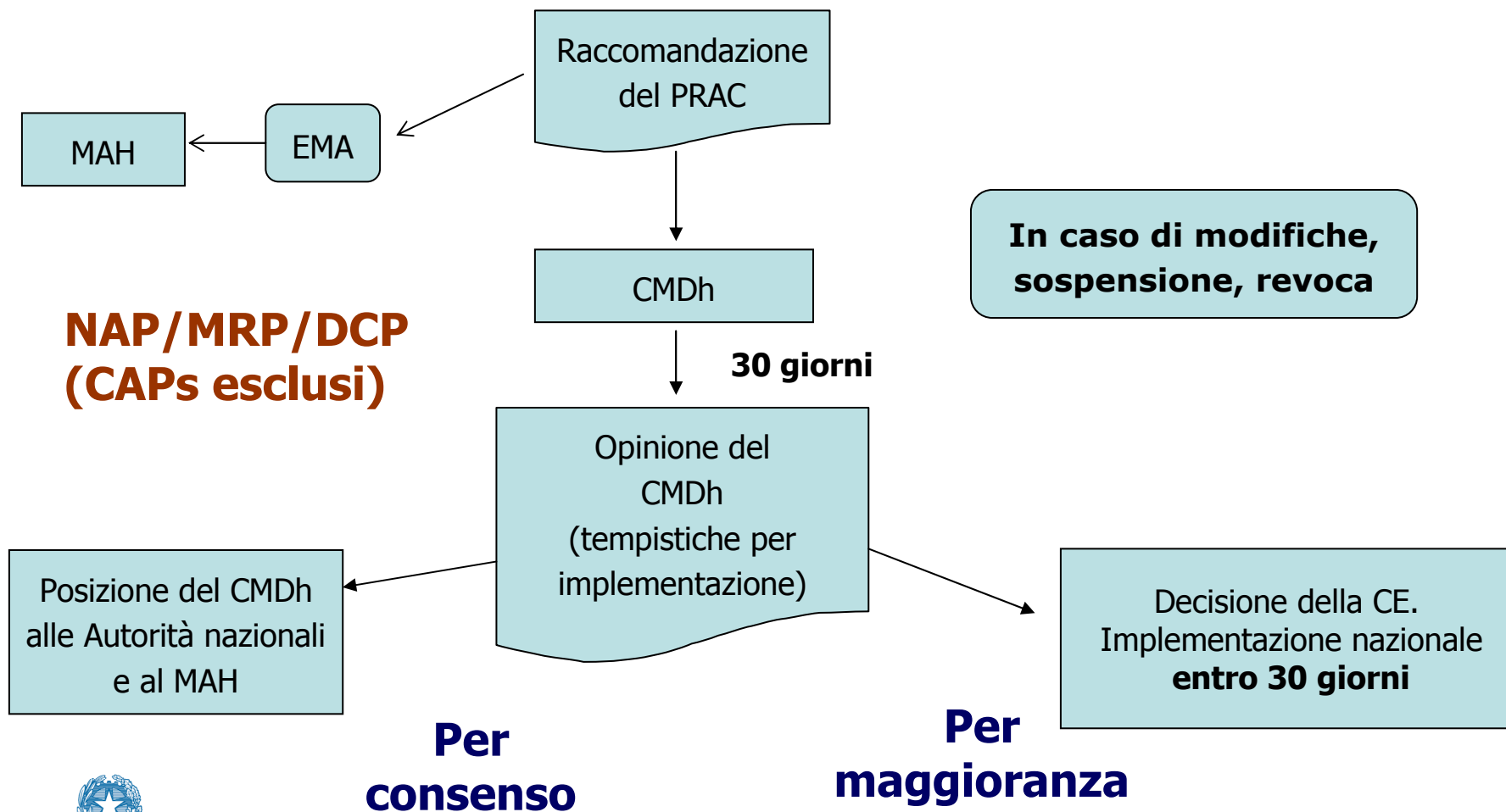


Procedura di “*EU Single assessment*”: Fase 2

Non CAPs



Procedura di “EU Single assessment”: Fase 2





Grazie per l'attenzione

Contatti:

Loriana Tartaglia

Ufficio Farmacovigilanza

Agenzia Italiana del Farmaco

Via del Tritone, 181 - 00187 Roma

Email: l.tartaglia@aifa.gov.it

Tel.: 06.5978 4364

Fax: 06.5978 4142



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA