



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI DA PRODOTTI MEDICINALI NEL POST-MARKETING: I REQUISITI DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA STATUNITENSE A CONFRONTO CON QUELLI DEL SISTEMA EUROPEO

Management and reporting of post-marketing adverse events to medicinal products: the US requirements and their differences with the European ones

Andrea Conte, Valentina Di Giovanni¹

Progetto di stage svolto presso ¹Istituto Biochimico Italiano "G. Lorenzini" S.p.A., via Fossignano 2, Aprilia (LT)

Parole chiave

Pharmacovigilance
FDA
Reporting criteria
PADER
PSUR

Abstract

Background. To guarantee drug safety, regulatory authorities have been prescribing increasingly demanding and accurate pharmacovigilance (PV) activities for several years, and marketing authorization holders (MAHs) must comply with the PV legislations of all the countries in which their products are authorized. For multinational pharmaceutical companies, this could mean to deal with different PV systems having a duty to fulfil different requirements. To successfully address this issue, the personnel responsible for PV activities should be familiar with the single legislations and with similarities and differences among them.

Objectives. Here we analyse PV legislative references of US, providing a short description of the regulatory authority's organization, and of the post marketing reporting requirements, comparing them with those in force in the European Union (EU).

Results. We found important analogies but also several differences between US and EU reporting requirements for Individual Case Safety Reports (ICSR) and periodic reports related to post marketing products. Moreover, analysing the reports received during the last calendar year related to four generic medicinal products of which IBI Lorenzini S.p.A. is the MAH, we found that the number of ICSR which met the criteria to be reported individually and/or in periodic reports to FDA is quite different from that which should be reported to EMA.

Conclusions. Despite the effort to harmonize PV requirements, important differences between US and EU PV systems still persist, and whether these differences may affect drug safety evaluation remains an open question that will require complex studies to be addressed.

Introduzione

I dati emersi durante gli ultimi anni circa la sicurezza dei medicinali hanno reso evidente come questa tematica sia particolarmente rilevante sia in Europa che negli USA. Basti pensare che in Europa il 5% dei ricoveri ospedalieri è dovuto ad una reazione avversa da un farmaco (*adverse drug reaction*, ADR), almeno il 5% dei pazienti ospedalieri sperimenta una ADR e le ADR rappresentano la quinta causa di morte più

Corrispondenza: Andrea Conte. E-mail: andreaconte88@hotmail.it

comune. Similmente, negli USA, le ADR causano più di 100.000 decessi all'anno e sono tra le 10 principali cause di morte [1]. Per queste ragioni, ormai da parecchi anni si stanno moltiplicando a livello globale gli sforzi per garantire la sicurezza dei medicinali e le Autorità Regolatorie stanno imponendo alle aziende farmaceutiche la conduzione di attività di farmacovigilanza (FV) sempre più impegnative e accurate. Ovviamente i Titolari di AIC (*marketing authorization holders*, MAH) devono rispettare le normative di FV in tutti gli stati nei quali i propri prodotti sono commercializzati. Per alcune Aziende farmaceutiche questo significa dover avere a che fare con svariati sistemi di FV differenti e dover ottemperare a richieste di vario tipo. Per assolvere adeguatamente questi obblighi, cercando di evitare sprechi di tempo e risorse, il personale coinvolto nelle attività di FV deve avere un'ottima padronanza non solo delle legislazioni dei singoli stati, ma anche delle similitudini e delle differenze tra di esse.

In questo articolo si vuole fornire una breve descrizione dell'organizzazione dell'Autorità Regolatoria statunitense e dei requisiti di segnalazione (*reporting requirements*) in vigore negli USA, unitamente ad una sintesi delle principali analogie e differenze con quelli in vigore nell'Unione Europea (UE). L'analisi si concentra specificamente sugli *Individual Case Safety Reports* (ICSR) e sui report periodici relativi ai prodotti medicinali in commercio, evitando di prendere in considerazione i medicinali sperimentali. Inoltre, al fine di evidenziare al meglio le differenze tra i due sistemi legislativi, si propone, a titolo esemplificativo, l'analisi dei report ricevuti durante l'ultimo anno solare relativamente a quattro medicinali generici di cui IBI Lorenzini S.p.a. è titolare di AIC sia negli USA che in UE o solo negli USA.

Metodi

Al fine di descrivere l'organizzazione della *Food and Drug Administration* (FDA) abbiamo sintetizzato le informazioni presenti nel sito web ufficiale di tale organizzazione [2]. Per descrivere i *reporting requirements* statunitensi e paragonarli a quelli europei, abbiamo analizzato i seguenti documenti normativi e linee guida: "CFR Title 21 sections 314.80 [3] and 314.98" [4] e "Providing Postmarketing Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format - Guidance for Industry" [5] per gli USA; Regulation 1235/2010 [6], Directive 2010/84/EU [7], Commission Implementing Regulation No 520/2012 [8], GVP Module VI ("Management and reporting of adverse reactions to medicinal products") [9] e Module VII ("Periodic safety update report") [10] per l'UE. Al fine di fornire un esempio di applicazione dei criteri di *reporting*, abbiamo analizzato i *safety report* ricevuti durante l'anno solare 2016 relativamente a quattro prodotti medicinali generici (qui indicati come A, A+I, B e B+I) per i quali IBI Lorenzini S.p.a. è titolare di AIC sia negli USA che in UE (A+I, B, B+I) o solo negli USA (A). I *safety report* sono stati scaricati dal database aziendale di IBI Lorenzini S.p.A. (SafetyDrugs), e classificati sulla base della loro gravità (*seriousness*), prevedibilità (*expectedness*) e fonte di provenienza. I casi sono stati poi valutati sulla base dei criteri di *reporting* in vigore in USA e in UE, al fine di determinare per ciascuno di essi sia la necessità di essere sottomesso/trasmesso individualmente all'Autorità Regolatoria e la relativa tempistica (*expedited* o *not expedited*), sia la necessità di essere incluso nei rapporti di sicurezza periodici (*periodic safety reports*).

Risultati

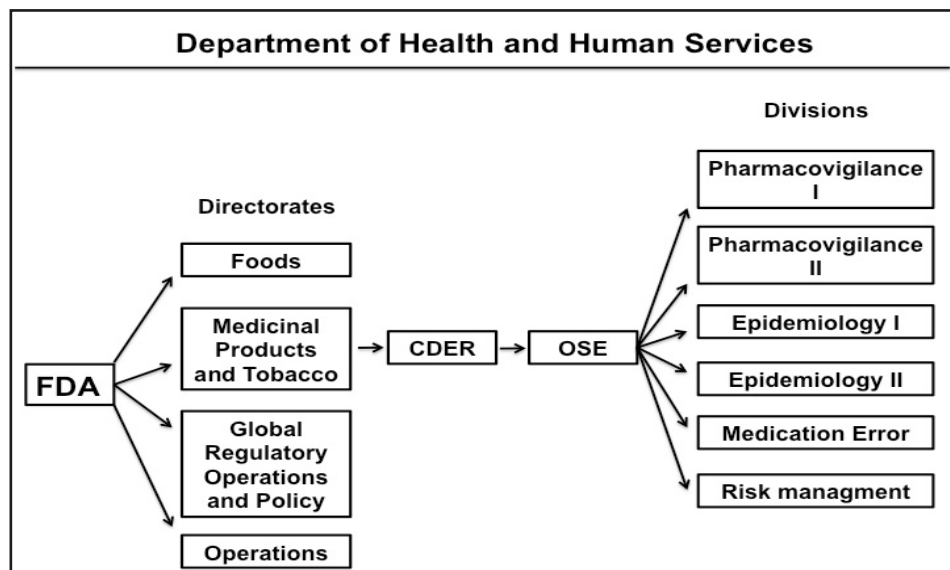
L'organizzazione di FDA e il suo ruolo nella farmacovigilanza

Negli USA, il principale ente responsabile della protezione e della promozione della salute pubblica è FDA, un'agenzia federale facente parte del *Department of Health and Human Services*. La struttura organizzativa di FDA si articola in quattro direzioni (*directorates*), ciascuna delle quali responsabile di alcune delle attività chiave dell'agenzia: *Medical Products and Tobacco*, *Foods*, *Global Regulatory Operations and Policy* e *Operations*. Infatti, oltre ai medicinali, FDA è responsabile anche del controllo e della gestione dei prodotti alimentari, dei prodotti a base di tabacco, degli integratori alimentari, dei vaccini, dei prodotti biofarmaceutici, dei dispositivi medici, dei cosmetici e dei prodotti destinati all'alimentazione animale e alla medicina veterinaria. Cia-

scuna delle quattro direzioni sopracitate è organizzata gerarchicamente ed è suddivisa in centri, uffici e divisioni con specifici ruoli e funzioni.

L'*Office of Medicinal Products and Tobacco* comprende il *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), che disciplina l'uso sia dei medicinali da banco (*over the counter*, OTC) che di quelli con obbligo di prescrizione, compresi i medicinali biologici e quelli generici, e gestisce le attività di FV, assicurandosi che i medicinali sicuri ed efficaci siano prontamente disponibili per migliorare la salute delle persone. In particolare, all'interno del CDER, l'*Office of Surveillance & Epidemiology* (OSE) si occupa di tutte le attività di FV, sia reattive che proattive. L'OSE comprende sei divisioni: *Division of Pharmacovigilance I and II*, *Division of Epidemiology I and II*, *Division of Medication Error Prevention and Analysis*, e *Division of Risk Management* (Figura 1).

Figura 1 Rappresentazione schematica dell'organizzazione della *Food and Drug Administration* (FDA)
CDER: *Center for Drug Evaluation and Research*;
OSE: *Office of Surveillance & Epidemiology*.



Le divisioni di FV individuano i segnali di sicurezza (*safety signals*) e valutano le questioni relative alla sicurezza di tutti i medicinali e dei prodotti biologici ad uso terapeutico in commercio. Utilizzando i dati provenienti dalle segnalazioni di eventi avversi, dalla letteratura scientifica e dagli studi pre-clinici e clinici, tali divisioni effettuano valutazioni scientifiche e cliniche sulle quali basare le misure regolatorie e il processo di comunicazione dei rischi, al fine di garantire la sicurezza dei prodotti medicinali. Le divisioni di Epidemiologia conducono un processo di sorveglianza attiva della sicurezza dei medicinali ed analizzano gli studi farmaco-epidemiologici richiesti ai titolari di AIC come attività di monitoraggio post-marketing. Inoltre, valutano i segnali di sicurezza contestualizzandoli nell'ambito dell'uso dei medicinali "*in real world*" e integrandoli con le informazioni che emergono dalla letteratura scientifica e dagli studi epidemiologici promossi da FDA. La divisione per la prevenzione e l'analisi dei *medication errors* (*Division of Medication Error Prevention and Analysis*, DMEPA) è responsabile della valutazione pre-marketing dei nomi dei medicinali, dell'etichettatura, del *packaging* e degli *Human Factor Studies* finalizzati a ridurre il rischio potenziale di *medication errors*. Inoltre, la DMEPA analizza i dati relativi ad errori terapeutici verificatisi nel post-marketing e sottomessi al CDER al fine di valutare l'eventuale necessità di adottare misure di minimizzazione del rischio (ad es. modifiche dell'etichettatura o del packaging, divulgazione di materiale informativo, ecc.). Infine, la divisione per la gestione del rischio (*Division of Risk Management*, DRISK) rappresenta il punto focale per le attività di gestione del rischio.

Riferimenti normativi in materia di farmacovigilanza

Negli USA, gli obblighi di FV sono sanciti dal *Code of Federal Regulations* (CFR) *Title 21*. Il CFR è il codice dei regolamenti generali e permanenti pubblicati all'interno del Registro Federale (*Federal Register*) dai Dipartimenti Esecutivi e dalle Agenzie del Governo Federale statunitense. Il CFR si divide in 50 titoli, ciascuno dei quali contiene norme relative a una delle materie soggette a regolamentazione federale. Il *Title 21* del CFR è dedicato a FDA, pertanto contiene norme relative all'uso e alla sicurezza degli alimenti e dei farmaci. Tali normative vengono revisionate annualmente. In particolare, i requisiti di FV sono descritti in quattro diverse sezioni del CFR *Title 21*, ciascuna relativa a una particolare tipologia di *report*:

- 312.32 - *Investigational New Drugs (IND) safety reporting* [11].
- 314.80 - *Postmarketing reporting of adverse drug experiences* [3].
- 314.81 - *Other postmarketing reports* [12].
- 314.98 - *Post-marketing reports (for Abbreviated new drug application)* [4].

Negli stati membri dell'UE, la legislazione in materia di FV è invece definita da un insieme di Direttive (Dir.) e Regolamenti Comunitari (Reg.): Regolamento Europeo 726/2004/EC [13]; Direttiva 2001/83/EC [14] (emendata dal regolamento 1235/2010 [6]), Direttiva 2010/84/EU [7] e Regolamento di Esecuzione 520/2012 [8]. Tutte le attività di FV devono, inoltre, essere svolte in accordo alle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (*Good pharmacovigilance practices* o GVP), un insieme di linee-guida redatte dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) per ottimizzare il processo di salvaguardia della sicurezza dei farmaci [9-10].

Criteri di reporting per gli ICSR

In accordo alla 21CFR314.80, gli "*adverse drug experiences*" (ADE) sono definiti come tutti gli eventi avversi associati all'uso di medicinali nell'uomo, che siano o meno direttamente relazionati ai medicinali stessi: "*An adverse event occurring in the course of the use of a drug product in professional practice; an adverse event occurring from drug overdose whether accidental or intentional; an adverse event occurring from drug abuse; an adverse event occurring from drug withdrawal; and any failure of expected pharmacological action.*". Un *Individual case safety report* (ICSR) descrive degli ADE manifestati da un singolo soggetto o paziente. In merito alla comunicazione degli ADE all'autorità regolatoria (FDA), nella sezione 314.80 del *Title 21*, si stabilisce che tutte le informazioni sugli eventi avversi, quale che sia la fonte di provenienza, devono essere esaminate tempestivamente [3]. Nella legislazione europea sulla FV, si parla invece di *adverse drug reactions* (ADR) definite come tutte le "risposte nocive e non volute ad un prodotto medicinale" ("*a response to a medicinal product which is noxious and unintended*"). Ad ogni modo, sia negli USA che in UE, affinché un ICSR possa considerarsi valido per la sottomissione alla Autorità Regolatoria, esso deve contenere le seguenti informazioni minime di sicurezza (*Minimum Safety Information*, MSI): un riferimento ad un paziente identificabile, almeno un prodotto medicinale sospettato di essere la causa dell'evento avverso, un riferimento ad un reporter identificabile e almeno un evento avverso. Entrambe le legislazioni impongono di prendere in considerazione anche ADE/ADR derivanti dall'uso di prodotti medicinali secondo modalità che esulano dai termini definiti dall'AIC (overdose, uso *off-label*, misuso, o abuso) e quelle derivanti dall'esposizione occupazionale.

Negli USA gli operatori sanitari (*Health Care Professionals*, HCP) possono sottomettere su base volontaria, le informazioni relative agli ADE direttamente a FDA o alle case farmaceutiche che, a loro volta, devono trasmetterle obbligatoriamente a FDA. Viceversa, non è richiesto di ri-trasmettere ad FDA le segnalazioni di ADE ricevute da FDA stessa; tuttavia, è necessario inviare a FDA tutte le informazioni di follow-up eventualmente ottenute in merito a tali rapporti. Le tempistiche di sottomissione degli ICSR a FDA dipendono dalla gravità e dalla prevedibilità degli eventi avversi da riportare. Infatti, gli ICSR relativi ad eventi gravi ed inattesi, verificatisi sia in territorio USA (*domestic*) che extra-USA (*foreign*), devono essere riportati ad FDA il prima possibile, ma comunque non più tardi di 15 giorni di calendario dalla data in cui sono state ricevute le MSI. Anche le informazioni di follow-up relative ad ICSR gravi ed inattesi devono essere sottomesse entro 15 giorni dalla loro ricezione. Per questa ragione, gli ICSR gravi ed

inattesi vengono definiti *15-day alert reports* o *expedited reports*, mentre quelli gravi ed attesi o non gravi vengono definiti *non 15-day alert reports* o *non-expedited reports*. I *non 15-day alert reports* devono essere sottomessi a FDA nell'ambito dei rapporti di sicurezza periodici, i cosiddetti *Periodic Adverse Drug Experience Reports* (PADER), con le dovute eccezioni.

I criteri adottati da FDA per definire "*seriousness*" (gravità) ed "*expectedness*" (presenza di una reazione nel *Company Core Data Sheet* o nel *Summary of product characteristics* o SmPC di riferimento) sono equivalenti a quelli adottati in UE. Come sancito dal CFR *Title 21*, è da considerarsi grave ciascun ADE che causi morte, metta in pericolo di vita il paziente, causi o prolunghi l'ospedalizzazione del paziente, causi una disabilità persistente o significativa o causi anomalie congenite [3]. Inoltre, anche in assenza delle condizioni sopraelencate, un ADE è da considerarsi grave qualora, a seguito di una valutazione medica, risulti pericoloso per il paziente o richieda un intervento medico o chirurgico per prevenire l'insorgenza di una delle condizioni che normalmente rappresenterebbero un criterio di gravità [3]. Nell'UE, tale valutazione medica è effettuata tenendo conto della lista *Important Medical Event* (IME) del dizionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), che fornisce un elenco delle condizioni cliniche che possono essere considerate gravi anche se non soddisfano i principali criteri di gravità. Secondo il CFR *Title 21*, è da considerarsi inatteso qualsiasi ADE che non sia elencato negli stampati (*labeling*) del farmaco. Ciò include eventi che possono essere correlati ad un evento elencato nello stampato da un punto di vista sintomatico o patofisiologico, ma differiscono da esso a causa della maggiore gravità o specificità.

Le tempistiche per la sottomissione degli ICSR stabilite da EMA sono diverse da quelle richieste da FDA. Come riportato nella GVP modulo VI Rev. 1, ai sensi dell'articolo 107, paragrafo 3, e dell'articolo 107 bis, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, "gli ICSR gravi validi devono essere riportati dalle Autorità competenti o dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 15 giorni dalla data di ricevimento del report (*receipt date*)", mentre "gli ICSR non gravi validi devono essere segnalati dalle Autorità competenti o dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 90 giorni dalla data di ricevimento". Tutti gli ICSR relativi ad eventi verificatisi in paesi dell'UE, devono essere trasmessi elettronicamente al database EudraVigilance. Lo stesso vale per gli ICSR gravi extra UE, mentre gli ICSR non gravi, extra-EU, non devono essere sottomessi. Tuttavia, attualmente l'EMA non è in grado di garantire la completa funzionalità del database EudraVigilance, come specificato all'articolo 24, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004; pertanto sono in vigore accordi provvisori per definire i requisiti di comunicazione applicabili ai Titolari di AIC o MAH durante tale periodo di transizione [15]. I provvedimenti provvisori (*interim arrangements*) definiscono le tempistiche e la destinazione (EudraVigilance e/o Autorità nazionale competente dello Stato membro in cui si è verificata la reazione) della sottomissione di ciascun ICSR valido ricevuto da HCP e non HCP, oppure emerso dall'analisi della letteratura. Le Autorità competenti degli Stati Membri dell'UE devono assicurare l'inserimento in EudraVigilance dei casi verificatisi nei loro territori. Per evitare la creazione di duplicati, i MAH non devono ri-trasmettere a EudraVigilance le segnalazioni ricevute dalle Autorità competenti europee. Similmente, gli ICSR individuati da EMA, mediante il servizio di monitoraggio della letteratura medica (*medical literature monitoring*, MLM) vengono inseriti in EudraVigilance unicamente dal personale MLM stesso.

Considerando i suddetti criteri di segnalazione (riepilogati nella **Tabella 1**), emerge che le principali differenze tra la legislazione statunitense e quella europea sono le seguenti:

- La prevedibilità di una reazione ("*expectedness*") influenza le modalità di segnalazione negli USA, mentre nell'UE è la "*seriousness*" a definire le modalità di reporting.
- Nell'UE, i MAH devono sottomettere tutti gli ICSR *domestic*, sulla base di tempistiche influenzate dalla "*seriousness*"; negli Stati Uniti devono essere sottomessi solamente gli ICSR *domestic* gravi e inattesi ("*serious and unexpected*"), come *15-days alert report*.
- Ad EMA devono essere inviati tutti i casi gravi verificatisi in Paesi extra-UE, mentre a FDA solamente i casi *foreign* gravi e inattesi.

Tabella 1 Tempistiche di *reporting* per gli ICSR in USA e UE.

TIPO DI REPORT	REQUISITI DI SOTTOMISSIONE PREVISTI NEGLI USA		REQUISITI DI SOTTOMISSIONE PREVISTI IN UE	
	Domestic	Foreign	Domestic	Foreign
Grave inatteso	15-days alert report	15-days alert report	report entro 15 giorni	report entro 15 giorni
Grave atteso	da inserire nei report periodici*	N/A	report entro 15 giorni	report entro 15 giorni
Non grave inatteso	da inserire nei report periodici*	N/A	report entro 90 giorni	N/A
Non grave atteso	da inserire nei report periodici*	N/A	report entro 90 giorni	N/A

*Trasmesso a EudraVigilance e/o Autorità nazionale competente in base agli *interim arrangements* [15].

N/A: non applicabile.

Inoltre, esistono differenze anche nei criteri di segnalazione per i casi di mancanza di efficacia. I *Lack of Efficacy (LOE) only reports* sono ICSR che riportano l'inefficacia di un trattamento farmacologico come unico ADE (ad esempio una paziente che rimane incinta durante una terapia contraccettiva orale). I *LOE only report* sono considerati *non expedited* dalla legislazione della FDA, mentre sono considerati *expedited* (15 giorni sia gravi che non gravi, come da GVP modulo VI, VI.C.6.2.3.4) da EMA, qualora riguardino “medicinali utilizzati in condizioni critiche o nel trattamento di malattie che mettano a repentaglio la vita del paziente, vaccini o contraccettivi”, da GVP module VI, VI.B.6.4. I *LOE only reports* che, dopo un giudizio clinico, non soddisfino questi criteri, dovrebbero essere discussi solo nei rapporti di sicurezza periodici anche nell'UE. Nell'UE, i casi di sovradosaggio, abuso, uso off-label, uso improprio (misuso), esposizione professionale o *medication error* non devono essere segnalati come ICSR se non sono associati a ADE, nel qual caso devono essere riportati come ICSR con una tempistica dipendente dalla loro gravità. Ad ogni modo, tutti i casi di sovradosaggio, abuso, uso off-label, uso improprio (misuso), esposizione professionale e *medication error* devono essere discussi nei rapporti di sicurezza periodici. Anche negli Stati Uniti, tali casi, quando associati ad ADE, devono essere riportati in base alla “*seriousness*” e alla “*expectedness*”, al pari degli altri ICSR.

Per trasmettere un ICSR a FDA, bisogna utilizzare uno specifico modulo disponibile on-line sul sito web di MedWatch, il programma di segnalazione di eventi avversi di FDA istituito nel 1993 per raccogliere dati di farmacovigilanza. Il modulo da utilizzare dipende dall'identità del segnalatore: il modulo MedWatch 3500 è per gli HCP, il MedWatch 3500 A è destinato ai MAH, mentre il MedWatch 3500 B è una versione semplificata destinata ai consumatori. La sottomissione volontaria può essere effettuata elettronicamente da HCP e consumatori sul sito web MedWatch (www.fda.gov/Safety/MedWatch/) o utilizzando il portale di segnalazione *Safety Reporting Portal* (SRP, <https://www.safetyreporting.hhs.gov/>). Alternativamente, le segnalazioni volontarie possono essere effettuate telefonicamente, o inviando il modulo MedWatch 3500 per posta o via fax. Viceversa, le sottomissioni obbligatorie devono essere effettuate dai MAH esclusivamente in modalità elettronica, trasmettendo l'ICSR in formato .xml tramite il gateway ESG (*Electronic Submissions Gateway*) (www.fda.gov/ForIndustry/ElectronicSubmissionsGateway/) oppure tramite SRP. Il software eSubmitter, distribuito da FDA, consente di convertire facilmente i moduli MedWatch 3500 A in file .xml e viceversa. Tutti gli ICSR inviati a FDA da qualsiasi segnalatore vengono raccolti nel database FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) che rappresenta la controparte statunitense di EudraVigilance che, come detto in precedenza, è il database utilizzato da EMA per raccogliere gli ICSR. Per trasmettere a EudraVigilance un ICSR, le Autorità competenti nazionali (NCA) e i MAH devono utilizzare il modulo EVPM (*EudraVigilance Post-Authorisation Module*), mentre gli HCP e i consumatori non possono inviare segnalazioni direttamente a EudraVigilance, ma seguire le modalità di reporting messe a disposizione dalla loro NCA. È importante sottolineare come gli ICSR inviati elettronicamente debbano rispettare gli standard per la trasmissione elettronica specificati nella linea guida E2B della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (*International Conference on Harmonisation* o ICH) sia negli Stati Uniti che nell'UE.

I titolari di prodotti medicinali approvati negli Stati Uniti devono mantenere traccia di tutti gli ADE a essi noti, compresi i dati grezzi e ogni elemento della corrispondenza relativa a tali esperienze avverse, per un periodo di 10 anni. La non conformità con le normative di farmacovigilanza va incontro a sanzione, in particolare nel riferimento

normativo si dice che: “Se un *applicant* non riesce a gestire e trasmettere i *safety reports* secondo quanto previsto dalle normative, FDA può procedere alla sospensione o al ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per i prodotti autorizzati in UE, i dati relativi agli ICSR devono essere conservati finché il prodotto è autorizzato e per almeno 10 anni dopo la scadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Occasionalmente le Autorità possono richiedere di protrarre la conservazione della documentazione anche per un periodo più lungo [8].

Rapporti periodici di sicurezza

Oltre alla sottomissione dei *15-days alert reports*, FDA richiede ai MAH di presentare dei rapporti periodici di sicurezza per ciascuno dei prodotti autorizzati negli USA. Tali report, che prendono il nome di PADER (*Periodic Adverse Drug Experience Reports*), devono essere sottomessi ad intervalli trimestrali per i primi 3 anni dalla data di approvazione del farmaco e, successivamente, ad intervalli annuali. I rapporti trimestrali devono essere presentati entro 30 giorni di calendario dalla chiusura del trimestre, mentre i rapporti annuali devono essere presentati entro 60 giorni di calendario dalla data di anniversario dell'approvazione del farmaco a cui si riferiscono. Devono essere inclusi nei PADER tutti gli *expedited reports*, ovvero i casi gravi e inattesi provenienti sia da segnalazioni spontanee che dalla letteratura, e verificatisi sia negli Stati Uniti (*domestic*) che negli altri Paesi in cui i prodotti sono autorizzati (*foreign*). Nei PADER non è richiesto di inserire un *15-day alert report* per un ADE ottenuto in uno studio post-marketing nazionale, a meno che non si ritenga che esista una possibilità ragionevole che il farmaco sia causa dell'evento avverso. Per quanto riguarda i *non-expedited reports* (ovvero gli ICSR gravi ed attesi o non gravi), il PADER deve includere solo quelli spontanei, verificatisi in USA (*domestic*). Infatti, nel 21 CFR 314.80 si afferma che: “La segnalazione periodica, fatta eccezione per le informazioni relative ai *15-day alert reports*, non si applica alle informazioni sugli eventi avversi ottenuti nel corso di studi post-marketing, pubblicati in letteratura o verificatisi all'estero”. La legislazione definisce, inoltre, con precisione la struttura dei PADER che devono contenere le seguenti sezioni:

- *Section one: Narrative summary and analysis* contenente un riepilogo discorsivo e una breve analisi delle informazioni ottenute nel periodo a cui si riferisce il PADER, e in particolare degli *expedited reports* sottomessi durante tale periodo.
- *Section two: Narrative of actions taken* contenente una discussione delle azioni eventualmente intraprese durante il periodo di riferimento per ragioni di sicurezza, sulla base degli ADE riportati. Queste azioni possono includere cambiamenti nell'etichettatura, sospensione, revoca o mancato prolungamento/rinnovo dell'autorizzazione al commercio, restrizioni alla distribuzione del prodotto, terminazione anticipata o sospensione di sperimentazioni cliniche, azioni di regolatorie intraprese da autorità estere e comunicazioni di nuove informazioni sulla sicurezza.
- *Section three: Index line listing of FDA Form 3500A.*
- *Section four: FDA Form 3500A.*

I moduli FDA 3500A dovrebbero essere forniti per tutti i reports nazionali spontanei. Tuttavia è possibile presentare a FDA una richiesta di esenzione dalla presentazione dei moduli FDA 3500A relativi agli ICSR non gravi ed attesi. I PADER devono essere presentati nel formato elettronico eCTD (*Common Technical Document*) utilizzando il portale ESG. Inoltre, i *non 15-day alert reports* discussi nei PADER devono essere sottomessi elettronicamente, in formato.xml, in accordo alle tempistiche previste per il PADER corrispondente.

La controparte europea dei PADER è rappresentata dagli PSUR (*Periodic safety update report*), che devono essere redatti e sottomessi conformemente alle normative vigenti (direttiva 2001/83/CE, regolamento 726/2004/UE e regolamento di esecuzione della Commissione 520/2012/UE) e tenendo conto delle indicazioni riportate nel modulo VII delle GVP.

PADER e PSUR sono accomunati dagli scopi basilari che si prefiggono. Entrambi i documenti, infatti, sono finalizzati a valutare se le informazioni emergenti circa la sicurezza dei medicinali siano conformi alle conoscenze pregresse e coerenti con il profilo beneficio/rischio noto, e riassumono le nuove informazioni di sicurezza che

possano avere un impatto su tale profilo. Tuttavia, esistono diverse differenze importanti tra questi due tipi di report periodici. Gli PSUR contengono un maggior numero di informazioni rispetto ai PADER e hanno una struttura più complessa che si articola in 19 sezioni:

- *Introduction.*
- *Worldwide marketing authorisation status.*
- *Actions taken in the reporting interval for safety reasons.*
- *Changes to reference safety information.*
- *Estimated exposure and use patterns.*
- *Data in summary tabulations.*
- *Summaries of significant findings from clinical trials during the reporting interval.*
- *Findings from non-interventional studies.*
- *Information from other clinical trials and sources.*
- *Non-clinical data.*
- *Literature.*
- *Other periodic reports.*
- *Lack of efficacy in controlled clinical trials.*
- *Late-breaking information.*
- *Overview of signals: new, ongoing, or closed.*
- *Signal and risk evaluation.*
- *Benefit evaluation.*
- *Integrated benefit-risk analysis for authorised indications.*
- *Conclusions and actions.*

Le principali differenze tra PADER e PSUR sono riassunte nella **Tabella 2**.

Tabella 2 Confronto tra le principali caratteristiche di PADER e PSUR.

PADER	PSUR
Approvati solo da FDA	Accettati dalla maggior parte delle Autorità Regolatorie Nazionali (comprese FDA, Health Canada ed Autorità Regolatorie degli Stati membri dell'UE).
Includono: <i>expedited reports</i> spontanei e da letteratura (sia <i>domestic</i> che <i>foreign</i>), <i>domestic non-expedited reports</i> spontanei. Non includono: tutti i <i>foreign non expedited reports</i> , i <i>domestic non expedited reports</i> da letteratura o da studi post-marketing. I report <i>domestic</i> non gravi possono essere omessi su richiesta.	Includono tutti i report ricevuti, indipendentemente da luogo e fonte di provenienza, gravità e prevedibilità.
Tutti i singoli ICSR vengono descritti tramite <i>case narrative</i> e <i>clinical assesment</i> .	I singoli <i>case narrative</i> devono essere inclusi nello PSUR solo nei casi in cui siano utili all'analisi scientifica di particolari segnali o problematiche di sicurezza. Tuttavia, nell'ambito della valutazione dei segnali di sicurezza, deve essere fornita una valutazione clinica di casi importanti o esemplificativi.
Al fine di valutare il rapporto beneficio/rischio, vengono analizzati i dati raccolti nell'intervallo di tempo a cui si riferisce il PADER.	Al fine di valutare il rapporto beneficio/rischio, vengono analizzati sia i dati raccolti nell'intervallo di tempo a cui si riferisce lo PSUR che i dati cumulativi relativi alla vita del/i prodotto/i.
Non includono una sezione specificamente dedicata alla valutazione del beneficio.	Includono una sezione specificamente dedicata alla valutazione del beneficio ed all'analisi integrata del rapporto beneficio/rischio.
Non richiedono di stimare l'esposizione al prodotto.	Richiedono di stimare l'esposizione al prodotto sulla base dei dati derivanti da trials clinici ed esperienze di mercato.
Vengono sottomessi su base trimestrale per i primi 3 anni dall'approvazione del farmaco e, successivamente, su base annuale.	Vengono sottomessi ogni 6 mesi per 2 anni, poi annualmente per altri 2 anni e poi ogni 3 anni o in base alle tempistiche sancite nella EURD list.
Bisogna redigere un PADER per ciascun prodotto autorizzato negli USA.	Tutti i prodotti contenenti il medesimo principio attivo (o la medesima combinazione di principi attivi) vengono valutati nello stesso PSUR.
Ciascun PADER viene valutato singolarmente da FDA.	Tutti gli PSUR relativi allo stesso principio attivo vengono sottomessi secondo le stesse tempistiche dai diversi MAH e vengono valutati in maniera collettiva da EMA, tramite la cosiddetta procedura PSUSA (<i>PSUR Single Assessment</i>).
Devono essere redatti e sottomessi sia per i farmaci generici che per le specialità medicinali.	La sottomissione dello PSUR può non essere richiesta per i farmaci generici (autorizzati ai sensi di DIR Art 10(1)) o di uso comune e consolidato (<i>well-established use drugs</i>) (autorizzati ai sensi di DIR Art 10a), in base a quanto specificato nella EURD list.

Applicazione dei *reporting criteria* di FDA ed EMA: un esempio pratico

Per fornire un esempio dei criteri di segnalazione descritti in precedenza, abbiamo scaricato dal *global safety database* aziendale di IBI Lorenzini S.p.A. gli ICSR relativi a quattro diversi medicinali, raccolti dall'Azienda durante l'ultimo anno solare. Due di questi prodotti (indicati come A e B) sono antibiotici, mentre gli altri due (A+I e B+I) sono una combinazione degli antibiotici A o B con inibitori di enzimi batterici. A+I, B e B+I sono autorizzati e commercializzati sia negli Stati Uniti che in alcuni Stati membri dell'UE, mentre A è sul mercato solo negli Stati Uniti. Dalla ricerca nel database è emerso un totale di 4 ICSR per A, 35 per A+I, 3 per B e 30 per B+I. Questi ICSR sono stati classificati sulla base della *expectedness* e della *seriousness* come segue: grave atteso (GA), grave inatteso (GI), non grave atteso (NGA) e non grave inatteso (NGI) (**Figura 2**). Gli ICSR provenienti dall'UE sono in numero maggiore rispetto a quelli statunitensi (61 vs 11) e la maggior parte di essi sono NGA (44,3%), mentre la maggior parte degli ICSR degli Stati Uniti è GI (63,6%). Successivamente gli ICSR sono stati classificati anche sulla base della fonte di provenienza, ascrivendoli ad una delle seguenti categorie: casi da HCP o consumatori (HCP/C), casi da Autorità regolatorie (AR), casi di letteratura (Let) e casi da partner contrattuali (PC) (**Figura 3**). Da questa classificazione è emerso che la maggior parte degli ICSR degli Stati Uniti proviene dalla letteratura (63,6%), mentre la maggior parte degli ICSR dell'UE proviene da HCP/C (68,9%). A tal proposito, va specificato che, per gli ICSR europei, la categoria HCP/C comprende anche i report provenienti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), la banca dati nazionale italiana.

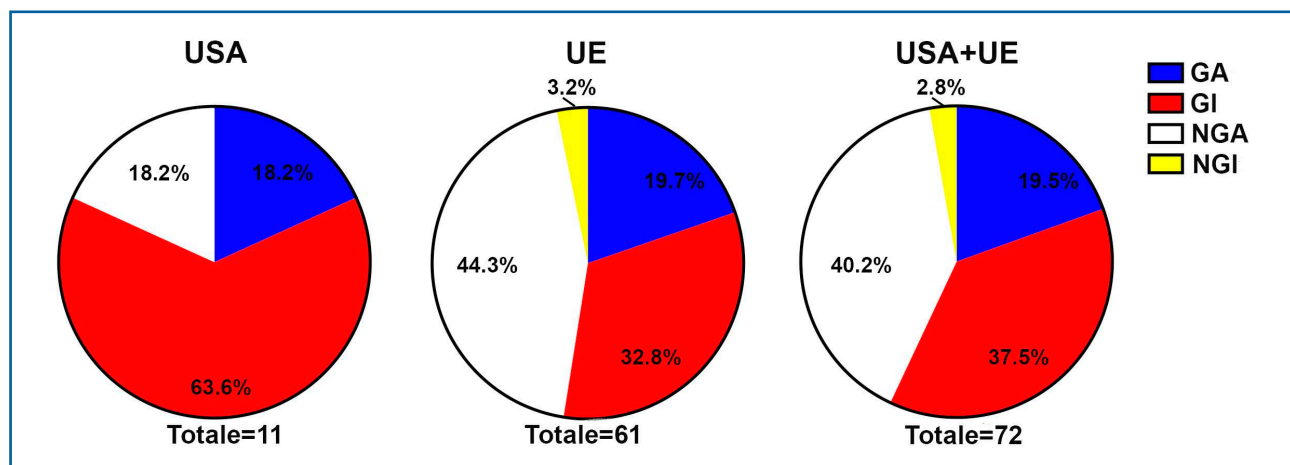


Figura 2 Classificazione degli ICSR esaminati sulla base di *seriousness* ed *expectedness*.

GA: grave atteso; GI: grave inatteso; NGA: non grave atteso; NGI: non grave inatteso.

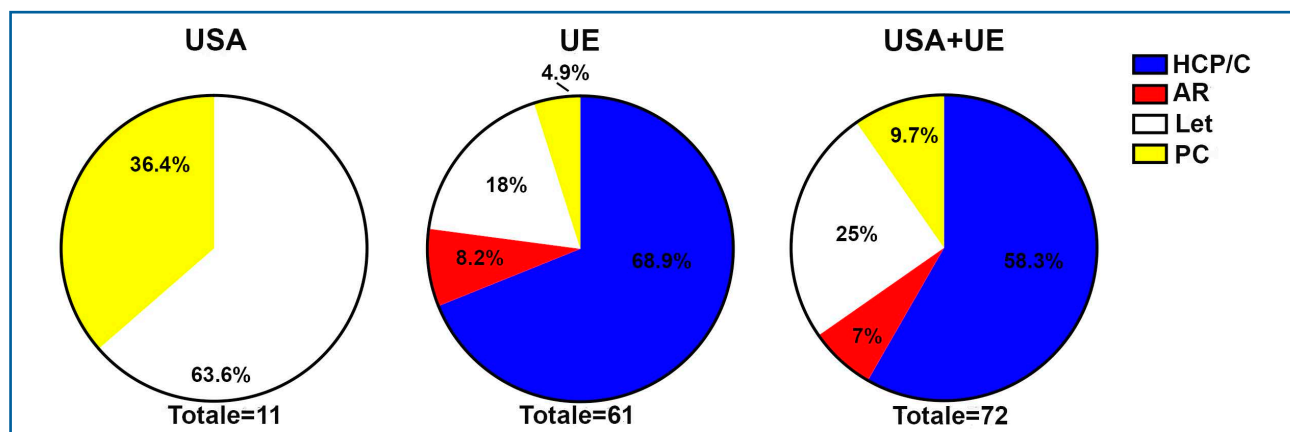


Figura 3 Classificazione degli ICSR esaminati sulla base della fonte di provenienza

HCP/C: Health Care Professionals o Consumatori; AR: Autorità Regolatoria; Let: Letteratura; PC: Partner Contrattuale.

Come riportato nella **Tabella 3**, i casi che, sulla base dei criteri definiti da FDA, possano definirsi *expedited reports* sono 25, di cui 18 *foreign* e 7 *domestic*. Questi 25 ICSR comprendono tutti i casi gravi inattesi (GI), raccolti e sono stati trasmessi a FDA come *15-days alert report*. Al contrario, tutti i casi gravi attesi (GA), non gravi attesi (NGA) e non gravi inattesi (NGI) domestici ed esteri non sono stati sottomessi a FDA come *expedited report*. Inoltre, oltre ai *report* GI, solo un rapporto ha soddisfatto i criteri di inclusione dei PADER: un caso GA ricevuto da un CP per il farmaco B+I. Infatti, come riportato in precedenza, i casi stranieri non devono essere inclusi nei PADER a meno che non siano GI, mentre i *domestic non-expedited reports* devono esservi inclusi solo se sono segnalazioni spontanee post-marketing (**Figura 4**).

Ai sensi della direttiva 2001/83/CE, articolo 107 (3) e dell'articolo 107 bis (4), tutti i 61 casi europei devono essere trasmessi a EudraVigilance (32 gravi casi entro 15 giorni e i 29 casi non gravi entro 90 giorni). Come discusso in precedenza, la trasmissione a EudraVigilance dei casi ricevuti dalle NCA non deve essere effettuata dal MAH, ma dalla Autorità Regolatoria stessa. I 61 ICSR europei sono stati sottomessi a EudraVigilance e alla NCA dello Stato Membro in cui la reazione è avvenuta, se richiesto [15]. Per quanto riguarda i casi statunitensi, gli 11 ICSR gravi sono stati trasmessi ad EudraVigilance, a differenza dei 4 non gravi (**Tabella 3**). Tutti i 72 casi devono essere discussi nei rispettivi PSUR (**Figura 4**).

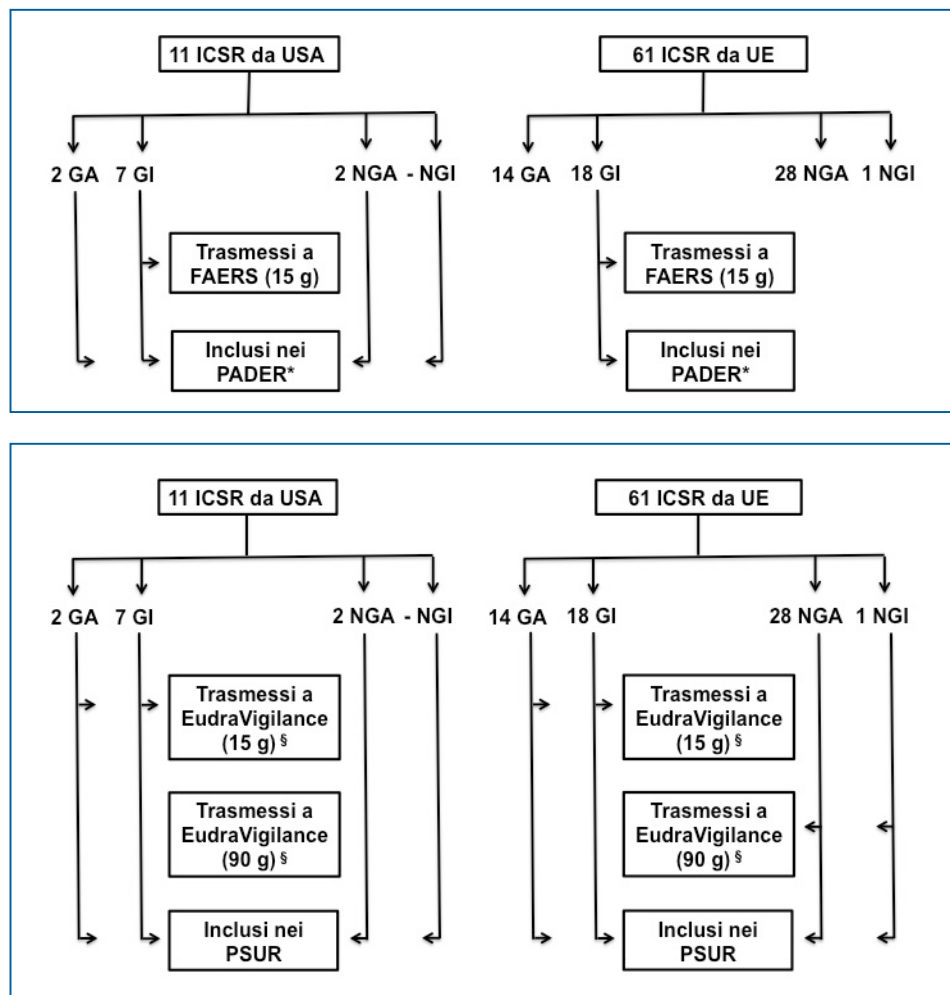
Tabella 3 Sottomissione degli ICSR ad FDA e Eudravigilance.

Prodotto	TRASMESSI A FDA			TRASMESSI A EUDRAVIGILANCE		
	Foreign	Domestic	TOT	Foreign [§]	Domestic [§]	TOT
A	N/A	2	2	2	N/A	2
A+I	8	2	10	2	33	35
B	-	-	-	-	3	3
B+I	10	3	13	5	25	29
TOT	18	7	25	9	61	70

^(§) Trasmesso a EudraVigilance e alla NCA, dove previsto [15].

Secondo le normative statunitensi, i casi GI nazionali sono stati trasmessi a FAERS (entro 15 giorni) e inclusi nei PADER. Anche i report spontanei GA, NGA e NGI sono stati inclusi in PADER: GA, NGA e NGI da letteratura non sono stati inclusi in PADER). Secondo le normative europee, i casi gravi domestici ed esteri sono stati trasmessi ad EudraVigilance (entro 15 giorni), così come quelli non seri domestici (entro 90 giorni).

Figura 4 Rappresentazione schematica riassuntiva del reporting degli ICSR presi in esame.
 GA: grave atteso;
 GI: grave inatteso;
 NGA: non grave atteso;
 NGI: non grave inatteso.
[§]Trasmesso a EudraVigilance e alla NCA, dove previsto [15].



Discussione

Negli ultimi anni le legislazioni europea e statunitense stanno imponendo un'intensificazione delle attività di farmacovigilanza, promuovendo al contempo un passaggio da un approccio passivo ad un approccio proattivo [1]. Per gestire al meglio i dati sulla sicurezza dei medicinali a livello globale, semplificare le attività svolte dai MAH ed aumentare l'efficacia complessiva della farmacovigilanza, è in corso un tentativo di armonizzazione dei sistemi di farmacovigilanza a livello internazionale. La Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici per uso umano (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH) ha elaborato linee guida di farmacovigilanza per i medicinali approvati negli Stati Uniti, in UE e in Giappone [16]. In materia di farmacovigilanza, gli stati che aderiscono alla ICH utilizzano un approccio metodologico comune, basato sulla presenza di un organismo di regolamentazione, su sorveglianza post-marketing e piani di gestione dei rischi e sulla ricerca post-approvazione [17]. Tuttavia, esistono ancora importanti differenze tra Stati Uniti e UE nella valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali. Basti pensare che alcuni medicinali non sono stati autorizzati o sono stati ritirati dal mercato per motivi di sicurezza negli Stati Uniti, ma non in Europa, come l'antinfiammatorio etoricoxib e l'antiparkinsoniano pergolide. Inoltre, le ADR elencate negli stampati (SmPC e *Patient information leaflet* o PIL) USA sono spesso diverse da quelle riportate nei corrispettivi stampati europei [18].

Dalla presente analisi emergono inoltre diverse differenze tra i criteri di segnalazione definiti da FDA e quelli definiti da EMA. L'approccio di EMA sembra essere più cauto e conservativo rispetto a quello adottato da FDA. Infatti, secondo la legislazione

statunitense, solo gli ICSR GI devono essere trasmessi obbligatoriamente al database FAERS, mentre EMA prescrive di trasmettere a EudraVigilance tutte gli ICSR nazionali e quelli stranieri se gravi, indipendentemente dalla prevedibilità. Tuttavia vi sono anche importanti analogie nella gestione dei *safety reports* tra Stati Uniti e UE: i criteri per definire ADE/ADR, la loro gravità e prevedibilità sono gli stessi e gli ICSR vengono redatti secondo gli standard ICH E2B (R2) sia per la sottomissione a FAERS che per quella a EudraVigilance.

Per quanto riguarda i rapporti di sicurezza periodici, la differenza tra i due sistemi di FV è ancor più consistente. Gli PSUR presentano più sezioni rispetto ai PADER e devono contenere un maggior numero di informazioni sulla sicurezza e l'efficacia dei medicinali. Inoltre, per la valutazione del rapporto rischio/beneficio, gli PSUR analizzano sia i dati cumulativi che quelli dell'intervallo temporale a cui si riferiscono, tenendo conto di tutte le informazioni ricevute da qualsiasi fonte, come studi clinici e post-marketing (che consentono anche di stimare l'esposizione teorica dei pazienti ai farmaci), rapporti di sicurezza e efficacia della letteratura, ecc. Al contrario, nei PADER le considerazioni relative al profilo rischio/beneficio dei medicinali si basano solo sull'analisi di alcuni tipi di ICSR (*expedited report domestic e foreign e non expedited report* spontanei nazionali), escludendo gli altri (*non expedited report* spontanei nazionali stranieri, *non expedited report* da letteratura, ecc.). In generale, gli PSUR attribuiscono maggiore importanza alla caratterizzazione globale del profilo rischio/beneficio dei medicinali, mentre i PADER sono più focalizzati sull'analisi dei rapporti di sicurezza inclusi. Sia gli PSUR che i PADER includono una discussione sulle azioni eventualmente intraprese per motivi di sicurezza durante il periodo di riferimento, ma esistono importanti differenze nella loro valutazione da parte delle Autorità competenti. È necessario presentare un PADER per ogni prodotto medicinale approvato negli Stati Uniti, con una tempistica dipendente dalla data di approvazione, e ogni PADER viene valutato individualmente da FDA. Al contrario, ogni MAH deve includere nello stesso PSUR le informazioni relative a tutti i medicinali di cui è titolare di AIC e contenenti lo stesso principio attivo. Tutti gli PSUR relativi allo stesso principio attivo sono presentati con la stessa tempistica da parte dei diversi MAH e vengono valutati collettivamente da EMA tramite la cosiddetta procedura PSUSA (*PSUR Single Assessment*), che coinvolge tutti i principi attivi autorizzati in più di uno Stato Membro. L'approccio adottato da EMA permette una valutazione globale della sicurezza di un principio attivo, più completa ed efficace rispetto a quanto richiesto in USA, poiché consente di valutare contemporaneamente i dati forniti da tutti i diversi MAH. È importante sottolineare, comunque, che gli PSUR possono essere presentati in sostituzione di PADER anche negli Stati Uniti, riducendo la quantità di lavoro per i MAH che siano titolari di prodotti commercializzati sia nell'UE che negli Stati Uniti.

In conclusione, possiamo affermare che i requisiti di segnalazione adottati nell'UE e negli Stati Uniti presentano analogie importanti ma anche alcune differenze significative. Le attività di farmacovigilanza richieste da FDA risultano meno impegnative per le aziende farmaceutiche ma se le differenze tra la legislazione statunitense e quella dell'UE possano influenzare la valutazione della sicurezza dei medicinali rimane un problema aperto che richiederà studi complessi e articolati per essere affrontato.

Bibliografia

- [1] Montanari Vergallo G. Recent Developments in EU and US Pharmacovigilance Legislation. *J Pharmacovigilance*. 2013; 1(2).
- [2] FDA website (www.fda.gov)
- [3] CFR Title 21, section 314.80 (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=314.80>)
- [4] CFR Title 21, section 314.98 (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=314.98>)
- [5] Providing Postmarketing Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format – Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm346564.pdf>)
- [6] Regulation 1235/2010/EU (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf)
- [7] Directive 2010/84/EU (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf)
- [8] Commission Implementing Regulation N°520/2012 (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_en.pdf)
- [9] GVP Module VI – “Management and reporting of adverse reactions to medicinal products” (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf)
- [10] GVP Module VII – “Periodic safety update report” (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf)

- [11] CFR Title 21, section 312.32 (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.32>)
- [12] CFR Title 21, section 314.81 (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.81>)
- [13] Regulation 726/2004/EC (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf)
- [14] Directive 2001/83/EC (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
- [15] EMA/411742/2015 Rev. 9 – reporting requirements of individual Case Safety Reports (ICSR) applicable to marketing authorization holders during the interim period (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/05/WC500127657.pdf)
- [16] ICH Harmonized Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E (2004) (https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf)
- [17] Faden LB, Milne CP. Pharmacovigilance activities in the United States, European Union and Japan: harmonic convergence or convergent evolution? *Food Drug Law J.* 2008; 63: 683-700.
- [18] Cornelius VR, Liu K, Peacock J, Sauzet O. Variation in adverse drug reactions listed in product information for antidepressants and anticonvulsants, between the USA and Europe: a comparison review of paired regulatory documents. *BMJ Open.* 2016; 6: e010599.