MAFV

Master in
FARMACOVIGILANZA
anno accademico 2012-2013

DAL PSUR AL PBRER: EVOLUZIONE NELLA VALUTAZIONE BENEFICIO/RISCHIO DEI PRODOTTI MEDICINALI

From PSUR to PBRER: Evolution in the Benefit/Risk Evaluation of Medicinal Products

Dora Casalino, Teresa Micheletti

WSRO Safety Evaluation and Reporting, Pfizer, Milano, Italia

Keywords
Periodic Safety Update Report
Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
International Conference on Harmonization
European Medicines Agency
Food and Drug Administration

Abstract
Background Pharmacovigilance is the process and science of monitoring the safety of medicines and taking action to reduce the risks and increase the benefits of medicines. One of the aspect to pursue this scope is the continuous analysis of relevant safety, efficacy and effectiveness information throughout the lifecycle of a medicinal product promptly, as important findings occur, and periodically, to allow an overall assessment of the accumulating data. As a result, drug manufacturers are required to provide regulatory agencies with periodic updates of safety.
Objective The aim of this job is to describe the evolution from Periodic Safety Update Report (PSUR) to Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) underlying the differences between the two documents and evaluating the advantaged of the PBRER.
Methods and results Since July 2012, we have officially been operating under EU legislation Directive 2010/84/EU amending directive 2001/83/EC for National and Mutual Recognition processes and Regulation (EU) No 1235/2010 amending regulation (EC) No 726/2004 for Centralized processes. The Volume 9A guidelines have been replaced by 16 Good Pharmacovigilance Practices (GVP) modules enshrined in law and the GVP Module VII covers PSURs. The International Congress on Harmonization (ICH) released a guideline on PBRER, E2C (R2) whereby substantial changes to the PSUR model and scope have been made. The focus of the PSUR was on relevant new safety information in the context of patient exposure, to determine if changes were needed to the product information in order to optimize the use of the product.
Conclusions The role of the PSUR in the spectrum of safety documents submitted to regulatory authorities has been reassessed to empathize the risk-benefit balance and the risk management planning of the product. The PBRER has a much more integrated view of a drug's usefulness in the patient population. MAH responsibility and engagement with drug safety monitoring will be enhanced for the sake of patient safety.

Introduzione

Quando un nuovo prodotto medicinale è approvato per l'immissione in commercio, le evidenze di sicurezza ed efficacia sono generalmente basate sui dati derivanti da un numero limitato di pazienti, molti dei quali valutati nell'ambito di studi clinici randomizzati e controllati. Nella pratica clinica il monitoraggio dei pazienti è meno

Corrispondenza: Dora Casalino. E-mail: dora.casalino@pfizer.com

intensivo, la tipologia della popolazione trattata è più eterogenea (per quanto riguarda età, comorbidità, farmaci concomitanti, anomalie genetiche) e possono verificarsi eventi rari difficilmente osservati durante gli studi clinici. Questi fattori sottolineano la necessità di una continua analisi delle informazioni di sicurezza, effetto ed efficacia attraverso l'intero ciclo di vita del medicinale. Nonostante la maggior parte delle nuove informazioni acquisite siano relative alla sicurezza del prodotto, anche dati riguardanti l'efficacia, la limitazione d'uso, la possibilità di trattamenti alternativi e molti altri aspetti derivanti dall'utilizzo più ampio del farmaco possono essere rilevanti per la valutazione del suo profilo beneficio/rischio.

Il *Periodic Safety Update Report* (PSUR), come originariamente concepito, forniva un quadro esaustivo sulla sicurezza dei prodotti medicinali approvati. Il PSUR era focalizzato sull'acquisizione di nuove informazioni relative alla sicurezza del prodotto derivante dall'esposizione di pazienti, per determinare se fossero necessarie modifiche al Reference Safety Information (RSI) in modo da ottimizzare l'uso in sicurezza del prodotto. Da allora, alla luce dell'evoluzione verificatasi nel campo della farmacovigilanza, il ruolo del PSUR è stato rivalutato nel contesto dei documenti di sicurezza sottoposti alle autorità regolatorie. Ne è risultato un nuovo modello di rapporto periodico in sostituzione del PSUR, denominato *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER), che è stato recentemente adottato nelle regioni afferenti alla *International Conference of Harmonization* (ICH).

In base all'assunzione che la valutazione del rischio di un prodotto è più significativa se considerata in rapporto ai suoi benefici, il PBRER, rispetto al PSUR, pone una maggiore enfasi sui benefici del prodotto, in particolare quando il rischio stimato cambia considerevolmente. In tali casi sarà necessaria una valutazione esplicita complessiva del rapporto beneficio/rischio del prodotto stesso. Il PBRER inoltre enfatizza maggiormente l'informazione cumulativa disponibile sul farmaco pur mantenendo il focus sulle nuove informazioni acquisite [1].

Obiettivi

Gli scopi di questo lavoro sono:

- Descrivere l'evoluzione da PSUR a PBRER.
- Sottolineare le differenze tra PSUR e PBRER.
- Evidenziare i vantaggi del PBRER considerando il ruolo centrale dei pazienti e la loro sicurezza.

Metodi

Al fine di una valutazione critica delle informazioni relative alle componenti del PBRER e alla sua evoluzione nonché dell'impatto derivante dalla sua implementazione sulle principali Agenzie e tutte le altre parti interessate come i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (*Marketing Authorization Holder*, MAH), *vendor*, ecc, sono state riviste le guide e le proposte più significative e aggiornate rilasciate dalla ICH, dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e dalla *European Medicines Agency* (EMA).

Sono stati analizzati i Regolamenti di farmacovigilanza effettivi nell'Unione Europea e sono stati consultati i siti internet delle varie Agenzie per recuperare le linee guida e la documentazione relativa all'evoluzione dal PSUR al PBRER.

PSUR e PBRER sono stati analizzati e confrontati per evidenziare e categorizzare le principali differenze, consultando le versioni aggiornate della Direttiva 2010/84/EU e il Regolamento No. 1235/2010 del Parlamento Europeo e del Concilio del 15 Dicembre 2010 e le linee guida dell'ICH E2C (R2) per il PBRER.

Inoltre è stata fatta una valutazione comparativa del Modulo VII delle Linee Guida delle Buone Pratiche di Farmacovigilanza (GVP) dell'Aprile 2013 e del Volume 9 A, relativo alle norme che regolano i prodotti medicinali nell'Unione Europea.

Risultati

PSUR: una visione d'insieme

Come definito dalla legislazione europea (Direttiva 2001/83/EC e Regolamento (EC) No. 726/2004) l'obiettivo del PSUR era di fornire un aggiornamento sull'esperienza a

livello globale della sicurezza di un prodotto alle autorità competenti a scadenze definite dopo l'ottenimento dell'autorizzazione del farmaco stesso. Entro tali scadenze, le MAH erano tenute a fornire informazioni riassuntive sul prodotto nonché una valutazione critica del rapporto beneficio/rischio sulla base di informazioni nuove o già note ma soggette ad aggiornamento. La periodicità del PSUR (ovvero, sottomissione immediata su richiesta delle autorità, almeno ogni 6 mesi dopo l'autorizzazione e fino all'immissione in commercio, ogni 6 mesi per i primi 2 anni dall'immissione sul mercato, annualmente per i successivi 2 anni e quindi ad intervalli di 3 anni) era determinata o dall'*International Birth Date* (IBD) del prodotto, cioè la data della prima autorizzazione all'immissione sul mercato ottenuta in una qualunque nazione, oppure dalla EU Birth Date (EBD) cioè la data della prima autorizzazione all'immissione sul mercato ottenuta in un Paese membro dell'Unione Europea. Erano tuttavia previste variazioni alle suddette scadenze in diverse circostanze, in seguito a specifiche richieste delle autorità competenti o su proposta delle MAH. L'armonizzazione delle date di autorizzazione, delle date di rinnovo e/o della pianificazione delle sottomissioni del PSUR erano considerate opzioni valide per prodotti contenenti lo stesso principio attivo autorizzato per una singola MAH e come misura per facilitare la condivisione del lavoro di valutazione del PSUR da parte delle autorità competenti. Inoltre anche i prodotti generici dovevano avere preferibilmente la stessa periodicità nella sottomissione del PSUR del corrispondente prodotto originario [2-4].

SCOPO GENERALE DELLE INFORMAZIONI

Il nucleo del PSUR era rappresentato dalla presentazione, l'analisi e la valutazione dei dati di sicurezza nuovi o soggetti ad aggiornamento ricevuti durante il periodo di riferimento del PSUR. A tal fine, il PSUR doveva includere un'analisi delle reazioni avverse, una revisione dei dati cumulativi e dei dati di sicurezza derivanti da studi clinici, altre informazioni di rilievo sulla sicurezza del prodotto, così come eventuali aggiornamenti del Piano di Gestione del Rischio (RMP). Inoltre il documento doveva discutere segnalazioni di inefficacia del farmaco, in particolare per i prodotti salva-vita o per quei prodotti, come contraccettivi o vaccini, che possono comportare un rischio significativo e quindi porre problemi di sicurezza generale. Infine il PSUR doveva contenere dati relativi all'esposizione al prodotto in gravidanza, includendo l'esito della stessa.
Un aumento nella frequenza di segnalazioni di reazioni avverse note era da considerarsi una informazione nuova e rilevante. La MAH doveva quindi determinare se i dati raccolti costituivano una variazione significativa del verificarsi delle reazioni avverse o del profilo di sicurezza del prodotto e se tale variazione poteva essere giustificata adeguatamente (per esempio, dal tipo di popolazione esposta, dalla durata dell'esposizione al prodotto, ecc.).
Tale valutazione complessiva della sicurezza del prodotto era mirata ad accertare se vi fosse la necessità di condurre ulteriori indagini o di apportare modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio e alle informazioni sul prodotto [2-4].

DOCUMENTO DI RIFERIMENTO PER LE INFORMAZIONI DI SICUREZZA

Uno degli obiettivi del PSUR era stabilire se le informazioni raccolte durante il periodo di riferimento (*reporting period*) fossero in accordo con le conoscenze pregresse sulla sicurezza del prodotto nonché determinare se fosse necessario apportare modifiche al *Product Information* o al RMP. In quanto documento di riferimento per il profilo di sicurezza di un prodotto mirato ad agevolarne la valutazione pratica, efficiente e consistente, il PSUR rappresenta un documento unico nel suo genere e, come tale, recepito anche da paesi al di fuori dell'Unione Europea. E' sempre stata prassi comune delle MAH preparare per ciascuno dei propri prodotti un *Company Core Data Sheet* (CCDS) inclusivo di tutte le informazioni disponibili relative alla loro sicurezza, indicazioni, dosaggi, proprietà farmacologiche, ecc. Ai fini del PSUR, veniva utilizzata specificamente la sezione del CCDS relativa alla sicurezza del prodotto, nota come *Company Core Safety Information* (CCSI), per determinare se una reazione avversa fosse già nota e come tate inclusa nella stessa sezione oppure no (*listedness*). Il *Summary of Product Characteristics* (SPC) europeo rimaneva comunque il documento di riferimento per valutare l'*expectedness* delle reazioni avverse, e determinarne le tempistiche di

riportabilità nei paesi dell'Unione Europea. Per gli PSUR semestrali e annuali veniva utilizzato come documento di riferimento la versione del CCSI in vigore all'inizio del periodo esaminato. Per gli PSUR relativi ad un periodo superiore all'anno, era possibile utilizzare le versione del CCSI in vigore alla fine del periodo esaminato, qualora ci fossero state variazioni della *listedness* in quell'arco di tempo. La versione del documento utilizzato doveva essere chiaramente indicata nel PSUR e tutte le modifiche apportate durante il periodo di riferimento dovevano essere descritte nella sezione apposita del documento ("Modifiche al RSI").
Per i PSUR dei prodotti generici, le informazioni di riferimento sulla sicurezza erano quelle comuni a tutti gli SPC, in vigore negli Stati Membri dell'Unione Europea alla fine del periodo esaminato. Informazioni sulla sicurezza non incluse in tutti gli SPC dovevano essere comunque citate nel PSUR. Anche nel caso di farmaci generici, la MAH doveva inoltre indicare eventuali modifiche da apportare al RSI sulla base dei dati esaminati [2-4].

FONTI DELLE INFORMAZIONI DI SICUREZZA

Come anticipato, il nucleo del PSUR era costituito dall'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse, dalla revisione dei dati cumulativi e dei dati di sicurezza derivanti sia da studi clinici che da altre fonti.
Le modalità di trasmissione delle reazioni avverse alla MAH e le relative fonti sono riassunte qui di seguito:

- Reazioni avverse notificate direttamente alla MAH da professionisti del settore sanitario (*Healthcare Professional*, HCP), come segnalazioni spontanee, casi da studi sponsorizzati dalla MAH o "*named-patient*"/uso compassionevole e segnalazioni da pazienti o personale non sanitario (consumer).
- Letteratura.
- Reazioni avverse ricevute dalle autorità regolatorie, come segnalazioni spontanee e non, da professionisti del settore sanitario e non.
- Altre fonti di dati, come lo scambio di segnalazioni di reazioni avverse nell'ambito di accordi contrattuali, dati da registri speciali, segnalazioni da centri antiveleni e da database epidemiologici [2-4].

DESCRIZIONE E PRESENTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE

I termini utilizzati nel PSUR per descrivere le reazioni avverse dovevano essere in conformità con la terminologia MedDRA. Quando possibile, il termine originale utilizzato dal segnalatore doveva essere usato per descrivere la reazione avversa. Nel caso in cui il termine originale fosse non significativo o non appropriato dal punto di vista medico, era possibile includere nei listati entrambe le descrizioni della reazione avversa, cioè sia il termine riportato dal segnalatore che l'interpretazione medica da parte della MAH, se diversa dall'originale.
In base al tipo di fonte, le reazioni avverse dovevano essere presentate sotto forma di listato e/o come tabelle riassuntive (**Figura 1**). Doveva esserci consistenza nella struttura e contenuto del listato sia per i casi riportati direttamente alla MAH, inclusi quelli scambiati nell'ambito di accordi contrattuali, sia per casi ricevuti da autorità regolatorie a livello mondiale. Pazienti con reazioni multiple dovevano essere inclusi una sola volta nel listato, elencando tutte le reazioni avverse del caso (segni, sintomi o diagnosi), in ordine di gravità decrescente secondo il giudizio della MAH. Nell'eventualità di reazioni multiple occorse allo stesso paziente in tempi diversi (per esempio a distanza di settimane l'una dall'altra durante uno studio clinico) lo stesso paziente poteva ricorrere più volte nel listato con i relativi riferimenti incrociati, ove possibile. Come detto sopra, al fine di fornire una visione d'insieme, il PSUR includeva anche tabelle riassuntive di tutte le reazioni avverse, sia quelle presentate nei listati, sia altre per le quali non era richiesta l'inclusione sotto forma di listato (ad esempio le reazioni avverse *listed*). Se il numero di casi era esiguo o le informazioni inadeguate, le tabelle riassuntive potevano essere sostituite da una descrizione discorsiva dei casi [2-4].

Figura 1
Presentazione di casi individuali nel PSUR
Modificato da EMA [4].

Fonte	Tipo di caso	Solo tabella riassuntiva	Listato e tabella riassuntiva
1.Casi riportati direttamente alla MAH			
• Spontanei*	serio		sì
• Studi di sicurezza post-autorizzazione e programmi per uso compassionevole	non-serio unlisted		sì
	non-serio listed		sì**
	serio/attribuibile al farmaco dall'investigatore o dallo sponsor		sì
	serio		sì
2. Letteratura	serio		sì
	non-serio unlisted		sì
3. Altre fonti			
• Autorità regolatorie	serio		sì
• Partner contrattuali***	serio	sì	
• Registri	serio	sì	
• Centri di controllo veleni	serio	sì	
• Database epidemiologici	serio	sì	

*Segnalazioni da consumer o altri non-HCP erano fornite come un'appendice al PSUR in forma di listato.
**Il listato era fornito come appendice al PSUR
***In questa tabella il termine "partner contrattuale" non si riferisce a persone o organizzazioni cui la MAH ha trasferito le attività e le funzioni di farmacovigilanza. Tali persone e organizzazioni erano incluse nei report ricevuti direttamente alla MAH.

STRUTTURA E CONTENUTO DEL PSUR

In conformità con il Volume 9°, la struttura del PSUR era organizzata in 11 sezioni, il cui contenuto è brevemente discusso qui di seguito.

1. *Executive Summary*

Costituisce un sommario comprendente:

- Stato della autorizzazione alla immissione in commercio globale (inclusa una lista di Paesi in cui il prodotto è autorizzato/venduto e le indicazioni approvate)
- Altre informazioni regolatorie rilevanti in relazione al periodo di riferimento del PSUR
- Dati di esposizione al prodotto
- Numero di nuovi casi ricevuti durante il periodo di riferimento del PSUR e i numeri cumulativi.
- Particolari problemi relativi alla sicurezza che hanno richiesto una indagine.
- *Finding* complessivi del PSUR
- Conclusioni

2. *Introduzione*

Questa sezione era una introduzione del prodotto con riferimenti ai precedenti PSUR, ai prodotti esclusi dalla revisione e le ragioni principali.

3. *Stato dell'Autorizzazione Globale*

Tale sezione comprende tutte le informazioni cumulative relative alla data di autorizzazione all'immissione in commercio e successivi rinnovi, le eventuali qualifiche riguardanti l'autorizzazione, l'eventuale mancanza di approvazione e relative motivazioni delle autorità regolatorie, l'eventuale ritiro di una applicazione dalla MAH se dovuta a problemi di sicurezza o efficacia, la data di revoca/ritiro/sospensione dell'autorizzazione, la data del lancio, ecc.

4. Aggiornamento delle Misure Prese dalle Autorità Regolatorie o dalla MAH per Ragioni di Sicurezza

In questa sezione erano inclusi dettagli sulle seguenti misure adottate a livello globale per la sicurezza del prodotto durante il periodo di riferimento del PSUR e tra la *lock point* (DLP) e la data di sottomissione del PSUR:

- Ritiro, revoca o sospensione dell'autorizzazione al commercio
- Fallimento nell'ottenere un rinnovo dell'autorizzazione
- Restrizioni sulla distribuzione
- Sospensione di studi clinici
- Adattamenti del dosaggio
- Adattamenti nella popolazione esposta o nelle indicazioni
- Modifiche nella formulazione
- Restrizioni sulla sicurezza in regime di urgenza.

5. Modifiche al RSI

Questa sezione includeva la versione usata del CCDS e il relativo CCSI, i cambiamenti rilevanti adottati durante il periodo di riferimento del PSUR, le differenze significative tra il CCSI e l'SPC dello stato membro europeo.

6. Esposizione dei Pazienti

In questa sezione erano presentati i dati stimati del numero di pazienti esposti, sulla base di una approssimazione di massima dei dati di vendita o volumi preferibilmente forniti come esposizione persona/tempo.

7. Presentazione di Casi Individuali

Questa era la sezione dedicata alla descrizione e all'analisi di segnalazioni selezionate contenenti nuove o rilevanti informazioni di sicurezza e raggruppate preferibilmente sulla base del MedDRA *System Organ Classes* (SOC), includendo i dati di follow up sulle segnalazioni individuali. Questa sezione conteneva anche casi presentati in forma di listato e casi presentati come tabelle riassuntive (vedi il paragrafo Descrizione e Presentazione di Reazioni Avverse descritto prima). In questa sezione era inclusa inoltre l'analisi dei casi individuali della MAH con brevi commenti su dati relativi a problemi particolarmente seri o *finding* imprevisti.

8. Studi

Questa sezione includeva una descrizione di tutti gli studi (clinici, non-clinici ed epidemiologici), anticipando informazioni di sicurezza (inclusi dati di mancanza di efficacia) con un potenziale impatto sulle informazioni del prodotto, studi pianificati specificatamente, studi in corso e quelli pubblicati che evidenziavano problemi di sicurezza. Questa sezione era suddivisa in sottosezioni che includevano: Studi Nuovamente Analizzati (tutti gli studi contenenti nuove informazioni di sicurezza e ri-analizzati durante il periodo di riferimento del PSUR), Nuovi Studi di Sicurezza Mirati (nuovi studi specificatamente pianificati o condotti per esaminare problematiche di sicurezza), Studi Pubblicati (presenti in letterature scientifiche e mediche, includendo gli abstract da meeting, con importanti *finding* di sicurezza) e Altri Studi (dati raccolti da esposizioni in gravidanza e una discussione delle esperienze positive e negative sull'uso del prodotto in gravidanza).

9. Altre Informazioni

In questa sezione erano riportate tutte quelle informazioni non pertinenti alle sezioni precedenti:

- Informazioni relative all'efficacia: riguardanti cioè l'uso del prodotto nella prevenzione (per esempio i vaccini) o come salva-vita o in patologie serie (per esempio antibiotici e antivirali), o prodotti usati da persone sane (per esempio i contraccettivi) e informazioni rilevanti dal punto di vista medico relative alla mancanza di efficacia che potrebbero rappresentare un pericolo significativo.
- Informazioni *Late-breaking*: qualsiasi importante nuova informazione ricevuta dopo il congelamento del database.
- Piano di Gestione del Rischio (RMP): stato del RMP e suoi aggiornamenti prima della data *lock point* insieme a tutti i risultati disponibili ottenuti dagli studi e la valutazione dell'efficacia del sistema di gestione del rischio.
- Analisi beneficio/rischio

Il risultato di una analisi complessiva sulla sicurezza e sul beneficio/rischio (cioè la revisione di tutte le indicazioni) era discussa separatamente.

10. Valutazione Complessiva della Sicurezza
Questa sezione includeva una analisi concisa dei dati presentati, organizzati sulla base del SOC e seguiti dalla valutazione della MAH sulla significatività dei dati raccolti durante il periodo di riferimento del PSUR con una revisione cumulativa delle esperienze. Era riportata la descrizione di qualsiasi nuova informazione riguardante le variazioni nelle caratteristiche di una reazione listed (severità, esito, popolazione esposta) o un aumento nella loro frequenza (includendo un commento se tale aumento era significativo), le reazioni avverse serie e unlisted (collocandole nella prospettiva di report cumulativi) e le reazioni avverse non serie unlisted. In questa sezione erano anche riportate le nuove informazioni di sicurezza riguardanti le interazioni, i sovradosaggi deliberati o accidentali e il loro trattamento, l'abuso o l'uso scorretto del prodotto, le esperienze positive o negative in gravidanza e allattamento, le esperienze in gruppi speciali di pazienti (bambini, anziani, pazienti con insufficienze) includendo una descrizione sull'uso non approvato (off-label), gli effetti di trattamenti a lungo termine, segnalazioni da pazienti o altri non-HCP ed errori di prescrizione o medication error. Era inoltre richiesta una sottosezione del PSUR che affrontava l'uso dei medicinali nei pazienti pediatrici: valutando se il medicinale aveva una indicazione pediatrica, se esisteva una evidenza di uso off-label nei bambini o se erano riportate reazioni avverse nella popolazione pediatrica. Dati derivanti da studi clinici completati o in corso dovevano essere presentati separatamente dalle segnalazioni spontanee.
11. Conclusioni
La sezione conclusiva indicava quali dati di sicurezza erano in disaccordo con la conoscenza pregressa e con il CCSI, e qualsiasi azione intrapresa o raccomandata [2-4].

PBRER: overview

Come definito nelle linee guida dell'ICH-E2C (R2), il PBRER sostituisce il PSUR appena descritto ma, in linea con le legislazioni europee, il PBRER è ancora denominato PSUR nei Moduli delle "Buone Pratiche di Farmacovigilanza" (GVP). Per praticità, in questo lavoro sono state utilizzate le due denominazioni di PSUR, inteso come il documento obsoleto e di PBRER, inteso come il nuovo modello di PSUR. Il principale obiettivo del PBRER è rappresentato dalla presentazione di un'analisi concisa, critica ed esaustiva delle nuove informazioni relative alla sicurezza dei prodotti medicinali e ai loro benefici nelle indicazioni approvate per permettere una valutazione complessiva del profilo beneficio/rischio del prodotto. Il PBRER presenta una valutazione delle nuove informazioni di un prodotto raccolte dalla MAH durante l'intervallo di riferimento enfatizzando l'informazione cumulativa disponibile sul farmaco. Tale valutazione si estrinseca:

1) Riassumendo le nuove informazioni di sicurezza che impattano sul profilo beneficio/rischio del prodotto;
2) Riassumendo ogni informazione rilevante di *efficacy/effectiveness*[1] emersa durante il periodo di riferimento;
3) Esaminando le nuove informazioni ottenute dalla MAH durante l'intervallo di riferimento e valutandole sulla base delle informazioni già conosciute del profilo beneficio/rischio del prodotto;
4) Conducendo una valutazione integrata beneficio/rischio per le indicazioni approvate laddove sono emerse nuove importanti informazioni di sicurezza.

Quando necessario, il PBRER dovrebbe includere proposte per ottimizzare il profilo beneficio/rischio. È importante notare che il PBRER, così come il PSUR, non fornisce l'iniziale notifica di nuove significative informazioni di sicurezza (che andranno riportate attraverso le procedure appropriate) e non descrive le modalità con cui sono stati acquisiti nuovi problemi di sicurezza.
Il nuovo concetto introdotto dal PBRER, rispetto al PSUR, è quello del rapporto *efficacy/effectiveness* che indica come le informazioni derivanti dagli studi clinici e dalla pratica clinica quotidiana vengano utilizzate per estrapolare i dati relativi al beneficio, che saranno inclusi nel documento. Il livello di dettaglio fornito in determinate sezioni del PBRER dovrebbe dipendere dalle informazioni già note o emergenti sui rischi e sui benefici del prodotto. Questo approccio si applica a tutte quelle sezioni del PBRER in cui è prevista una valutazione dei dati di sicurezza, dei dati di *efficacy/effectiveness*,

dei segnali di sicurezza e del bilancio beneficio/rischio. Per questa ragione il volume di informazioni fornito in alcune sezioni del PBRER varierà in base ai determinati PBRER.
La Data *Lock Point* (DLP) del PBRER, e quindi la sua periodicità, è determinata dalla International Birth Date (IBD) del prodotto. La preparazione di PBRER con DLP armonizzate e basate sulla stessa IBD permette alla diverse autorità regolatorie di effettuare una revisione globale delle stesse informazioni aggiornate di sicurezza e di beneficio/rischio. Nel caso si debba preparare il PBRER di un prodotto contenente una combinazione fissa farmaci, la DLP può essere basata sia sulla IBD più vecchia tra i suoi componenti sia sulla IBD riferita alla data della prima autorizzazione all'immissione sul mercato della combinazione in una qualunque nazione.
Quando lo sviluppo clinico di un prodotto continua anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, lo sponsor (o la MAH) può decidere di sincronizzare l'inizio dell'intervallo di riferimento del *Developement Safety Update Report* (DSUR) con la IBD, così che sia DSUR che PBRER possano essere preparati contemporaneamente, utilizzando la stessa DLP. Tale approccio faciliterà l'uso delle sezioni o dei moduli comuni proposti per i due documenti qualora entrambi vengano sottomessi annualmente.
La necessità di sottomissione e la periodicità del PBRER sono soggette alle regolamentazioni nazionali o locali che in genere dipendono da diversi fattori quali data di approvazione, "anzianità" del prodotto sul mercato e grado di conoscenza del profilo beneficio/rischio del prodotto. Il formato e il contenuto del PBRER sono funzionali a documenti che coprono periodi di sei mesi o oltre. Se il prodotto è sul mercato da diversi anni, le regolamentazioni locali e nazionali potrebbero permettere una dilazione nella frequenza di sottomissione (cioè più di un anno per prodotti considerati "stabili" e con un profilo accettabile o considerati a basso rischio); tuttavia PBRER più frequenti potrebbero essere richiesti in altre regioni. Ne consegue che le MAH potrebbero andare incontro ai seguenti scenari:

- PBRER richiesti con periodicità differenti (semestralmente, annualmente o con minore frequenza) simultaneamente in diverse regioni.
- Variazioni nella periodicità applicate dopo l'approvazione di importanti aggiunte o modifiche nell'uso clinico (per esempio nuove indicazioni e/o nuove popolazioni target). In tali circostanze è possibile che l'intervallo di riferimento sia più breve anche per prodotti maturi che richiedevano una sottomissione del PBRER meno frequente.
- PBRER *ad hoc* richiesti da una autorità regolatoria.

Ogni PBRER dovrebbe essere autonomo e riflettere tutte le informazioni aggiornate e cumulative del prodotto, indipendentemente dall'estensione dell'intervallo coperto dal documento. Di norma le autorità accettano l'uso dell'IBD per determinare la DLP del PBRER ma qualora vi siano regolamenti locali che differiscono da questo, la MAH potrebbe discuterne con le autorità regolatorie implicate. L'uso di una singola IBD e DLP armonizzata per ogni prodotto porta ad una riduzione del carico di lavoro nella preparazione dei PBRER rispettandone lo scopo originario - preparare un singolo documento universale, un compendio su un prodotto che possa essere sottomesso a diverse autorità regolatorie. Per i prodotti di nuova approvazione, in molte regioni si applica una periodicità di 6 mesi per almeno i primi 2 anni dopo l'approvazione. Per PBRER sottomessi a cadenza regolare, i documenti dovrebbero essere relativi ai dati cumulativi ottenuti ad intervalli di 6 mesi o multipli. Le sezioni che forniscono informazioni per quell'intervallo sono probabilmente da aggiornare per ogni PBRER e il contenuto usato nel precedente PBRER può essere rivisto e riproposto se non sono emerse nuove informazioni dalla preparazione dell'ultimo PBRER. A seguito di attenta revisione, potrebbe accadere che le sezioni del PBRER in cui si fornisce una valutazione dei dati cumulativi, non richiedano aggiornamenti qualora la valutazione rimanga tale anche sulla base delle nuove informazioni. In situazioni in cui una MAH debba preparare più PBRER sia su base semestrale che annuale per differenti autorità regolatorie, è possibile che l'autorità che richiede il PBRER su un ciclo di 6 mesi possa accettare che il PBRER contenga dati relativi all'intervallo di 12 mesi. Tale approccio dovrebbe essere comunque discusso con le autorità competenti coinvolte.
I PBRER *ad hoc* sono preparati al di fuori dei *requirement* routinari e potrebbero essere richiesti da alcune autorità regolatorie. Questo avviene ad esempio nel caso di prodotti

che non hanno richiesto sottomissione del PBRER per un certo numero di anni, in tal caso è probabile che la MAH debba preparare un documento completamente nuovo.
In ragione del più ampio scopo del PBRER, l'intervallo di tempo tra la DLP e la sottomissione dei PBRER è stato prolungato come segue:
- PBRER che coprono intervalli tra 6 e 12 mesi: massimo 70 giorni di calendario;
- PBRER che coprono intervalli maggiori di 12 mesi: massimo 90 giorni di calendario;
- PBRER *ad hoc*: massimo 90 giorni di calendario, a meno che non sia altrimenti specificato nella richiesta.

La DLP è il giorno 0 da cui parte il calcolo dei 70 o 90 giorni di calendario per la sottomissione. Se le regolamentazioni regionali o nazionali differiscono da quanto sopra, la MAH dovrebbe discutere le tempistiche di sottomissione con l'autorità regolatoria coinvolta [1, 5-8].

RELAZIONI DEL PBRER CON GLI ALTRI DOCUMENTI ICH

Una novità introdotta con il PBRER consiste nella sua struttura modulare, che permette di utilizzare le singole sezioni in documenti differenti e per scopi differenti. Attualmente, alcuni Paesi dell'ICH accettano la sottomissione di diverse tipologie di documenti periodici per soddisfare i *requirement* nazionali e regionali durante il periodo post-approvazione. Tali documenti sono: il PSUR (ICH *Guideline* E2C(R1)) come documento periodico relativo alle informazioni di sicurezza per i prodotti approvati, il DSUR (ICH *Guideline* E2F) come documento periodico relativo alle informazioni di sicurezza per prodotti ancora fase di sviluppo clinico, e le specifiche di sicurezza previste dalla ICH *Guideline* E2E che potrebbero essere sottomesse al momento della richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio oppure in concomitanza con la sottomissione del PSUR come ausilio alle attività pianificate di farmacovigilanza. Poiché questi documenti hanno diverse periodicità e diversi scopi regolatori per cui possono essere rivisti da diverse divisioni all'interno di un singola autorità regolatoria, ogni documento deve essere preparato in modo che sia indipendente – un documento completo ed esauriente a se' stante. Tuttavia la sovrapposizione e le inconsistenze tra il contenuto del DSUR, del PSUR e delle specifiche di sicurezza può portare ad inefficienze nella produzione dei suddetti documenti da parte della MAH.
Il PBRER è strutturato in modo tale che il contenuto delle diverse sezioni possa essere usato per preparare sezioni di altri documenti periodici sulla base di un approccio modulare (**Figura 2**). Ad esempio se la *Development International Birth Date* (DIBD) cioè la data della prima autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica in una qualunque nazione, di un DSUR per un prodotto medicinale è allineata alla IBD del PBRER per lo stesso prodotto, come suggerito dalla ICH E2F, il contenuto di un certo numero di sezioni del DSUR potrà essere usato nel PBRER quando le DLP sono le stesse, cioè quando entrambi i documenti esaminano lo stesso intervallo di riferimento.
L'approccio modulare, cioè l'uso delle sezioni comuni tra PBRER, DSUR e specifiche di sicurezza ha diversi vantaggi: massimizza l'utilità dei moduli tra i molteplici documenti regolatori; promuove la consistenza tra PBRER, DSUR e specifiche di sicurezza; evita la duplicazione di sforzi non necessari; favorisce una maggiore efficienza delle MAH nella preparazione di questi documenti; facilita l'utilizzazione flessibile di sezioni esistenti quando per esempio il PBRER prende in esame diversi intervalli di tempo o necessita di essere sottomesso in tempi diversi a diverse autorità regolatorie. In tali circostanze, soltanto i moduli che includono nuove informazioni o nuove valutazioni saranno da aggiornare per la sottomissione del PBRER [1, 5-7].

SCOPO GENERALE DELLE INFORMAZIONI

Come accennato, lo scopo del PBRER è stato esteso per includere i benefici del prodotto, oltre alla sua sicurezza. Il nucleo di ogni PBRER è costituito dalla valutazione delle nuove informazioni di sicurezza estrapolate dai dati disponibili letti nel contesto di qualsiasi pertinente informazione di *efficacy/effectiveness* raccolta a partire dalla IBD o dalla DIBD. Tutte le nuove informazioni di sicurezza e di *efficacy/effectiveness* emerse durante l'intervallo di riferimento, dovrebbero essere discusse nelle sezioni appropriate del PBRER.
Il PBRER dovrebbe includere l'informazione cumulativa disponibile sul prodotto pur

mantenendo il focus sulle nuove informazioni acquisite, in altre parole, la complessiva valutazione di sicurezza e la valutazione integrata beneficio/rischio terrà conto dell'informazione cumulativa. Poiché lo sviluppo clinico di un prodotto spesso prosegue dopo la sua immissione in commercio, anche le informazioni derivanti da studi post-marketing o studi clinici in indicazioni o in popolazioni non approvate dovrebbero essere incluse nel PBRER. Allo stesso modo, la valutazione del rischio dovrebbe riflettere anche i dati di sicurezza associati all'uso non approvato del prodotto, qualora siano rilevanti [1, 5-8].

Documento di riferimento per le informazioni di sicurezza

Le nuove Linee Guida, offrono diverse opzioni pratiche alle MAH nel selezionare il più appropriato documento di riferimento per il PBRER. Tali proposte incorporano il concetto originale dell'ICH E2C dell'utilizzo del CCSI con l'aggiunta delle indicazioni approvate per il prodotto in esame. Questo documento di riferimento potrà essere il CCDS oppure un altro documento proposto dalla MAH. Un obiettivo del PBRER è

Figura 2
Lista delle sezioni del PBRER che potrebbero essere condivise con altri documenti

		Potential shared module with
1	Introduction	
2	Worldwide Marketing Approval Status	E2F
3	Actions Taken in the Reporting Interval for Safety Reasons	Parts may be common to E2E and E2F
4	Changes to Reference Safety Information	
5	Estimated Exposure and Use Patterns	
5.1	Cumulative Subject Exposure in Clinical Trials	E2E and E2F
5.2	Cumulative and Interval Patient Exposure from Marketing Experience	E2E and E2F (cumulative only)
6	Data in Summary Tabulations	
6.1	Reference Information	
6.2	Cumulative Summary Tabulations of Serious Adverse Events from Clinical Trials	E2F
6.3	Cumulative and Interval Summary Tabulations from Post-Marketing Data Sources	
7	Summaries of Significant Findings from Clinical Trials during the Reporting Period	
7.1	Completed Clinical Trials	E2F
7.2	Ongoing Clinical Trials	E2F
7.3	Long-Term Follow-up	E2F
7.4	Other Therapeutic Use of Medicinal Product	E2F
7.5	New Safety Data Related to Combination Therapies	E2F
8	Findings from Non-Interventional Studies	E2F
9	Information from Other Clinical Trials and Sources	E2F
10	Non-Clinical Data	E2F
11	Literature	E2F
12	Other Periodic Reports	
13	Lack of Efficacy in Controlled Clinical Trials	E2F
14	Late-Breaking Information	E2F, if reports cover same period and submitted at

continua

Figura 2
continua

		Potential shared module with
15	Overview of Signals: New, Ongoing, or Closed	
16	Signal and Risk Evaluation	
16.1	Summary of Safety Concerns	
16.2	Signal Evaluation	
16.3	Evaluation of Risks and New Information	
16.4	Characterisation of Risks	
16.5	Effectiveness of Risk Minimisation (if applicable)	
17	Benefit Evaluation	
17.1	Important Baseline Efficacy/Effectiveness Information	
17.2	Newly Identified information on Efficacy/ Effectiveness	
17.3	Characterisation of Benefits	
18	Integrated Benefit-Risk Analysis for Approved Indications	
18.1	Benefit-Risk Context - Medical Need and Important Alternatives	
18.2	Benefit-Risk Analysis Evaluation	
19	Conclusions and Actions	E2F
20	Appendices to the PBRER	

valutare se le informazioni raccolte durante l'intervallo di riferimento siano in accordo con la conoscenza pregressa del profilo rischio/beneficio del prodotto stesso, e determinare se sia necessario apportare modifiche al documento di riferimento. L'utilizzo di un singolo documento di riferimento valido per le 3 regioni dell'ICH, agevolerebbe una valutazione pratica, efficiente e consistente del profilo beneficio/rischio di un prodotto rendendo il PBRER un documento unico nel suo genere, recepito anche da paesi al di fuori dell'unione europea.
Come anticipato, il documento di riferimento per il PBRER dovrebbe includere le informazioni relative alla sicurezza del prodotto e le indicazioni approvate per quel prodotto. Per agevolare la valutazione del beneficio e del rapporto beneficio/rischio sulla base delle indicazioni approvate nella sezione apposita del PBRER, il documento di riferimento dovrebbe elencare tutte le indicazioni approvate nei Paesi dell'ICH. E' probabile che tali indicazioni si applichino anche in altre regioni, comunque, nel caso di sottomissione del PBRER in Paesi in cui vi sono ulteriori indicazioni approvate localmente, esse potrebbero essere aggiunte nel documento di riferimento, oppure trattate separatamente in una o più appendici, a giudizio della MAH. La valutazione del beneficio dovrebbe partire dalla baseline delle informazioni di *efficacy/effectiveness* riassunte nella sezione 17.1 del PBRER.
Per determinare il più appropriato documento di riferimento per il PBRER, le MAH possono considerare le seguenti opzioni:
· *Company Core Data Sheet*
In accordo con le raccomandazioni dell'ICH E2C (R1), le MAH comunemente preparano per ciascuno dei propri prodotti un CCDS, inclusivo di tutte le informazioni disponibili relative alla loro sicurezza, indicazioni, dosaggi, proprietà farmacologiche ecc. Le informazioni relative alla sicurezza sono riportate in una sottosezione del CCDS, nota come CCSI. Ai fini del PBRER, le MAH possono utilizzare l'ultima versione del CCDS in vigore alla fine del periodo esaminato come documento di riferimento per le sezioni relative al rischio e per le principali indicazioni approvate per cui si valuta il beneficio. Nel caso in cui il CCDS per un determinato prodotto non contenga le informazioni relative alle indicazioni approvate, la MAH dovrebbe chiaramente specificare quale documento è usato come riferimento per le indicazioni approvate.
· *Altre opzioni per il documento di riferimento*
Qualora non esista un CCDS o un CCSI per un determinato prodotto (ad esempio per prodotti approvati solo in un Paese o per prodotti maturi o generici sul mercato da molti anni), la MAH dovrebbe chiaramente specificare il documento di riferimento usato,

che potrebbe essere un documento locale, come l'*US Package Insert* (USPI), o l'EU SmPC, o il *Japanese Package Insert*. Anche in questo caso la valutazione del beneficio dovrebbe partire dalla baseline delle informazioni di *efficacy/effectiveness* riassunte nella sezione 17.1 del PBRER.
Quando le informazioni relative alle indicazioni approvate e le informazioni relative alla sicurezza sono riportate in documenti separati, le versioni in vigore alla DLP del PBRER dovrebbero essere incluse nell'Appendice 1. La MAH dovrebbe continuamente valutare la necessità di una revisione del documento di riferimento ogni qual volta emergano nuove informazioni di sicurezza durante il periodo di riferimento. Modifiche significative apportate a tale documento, esposte qui di seguito, dovrebbero essere descritte nella sezione 4 del PBRER ("Modifiche alle Informazioni di Sicurezza"):
- Modifiche alle sezioni relative a controindicazioni, *warning/precaution* del RSI;
- Aggiunta di reazioni avverse (ADR) e interazioni;
- Aggiunta di importanti nuove informazioni relative all'uso del prodotto in overdose;
- Soppressione di una indicazione o altre restrizioni per ragioni di sicurezza o di mancanza di efficacia.

Variazioni significative all'RSI apportate nell'intervallo di tempo compreso tra la DLP e la data di sottomissione del PBRER dovrebbero essere discusse nella sezione 14 (*Late Breaking Information*).
È importante notare che le attività di minimizzazione del rischio valutate nel PBRER includono anche gli aggiornamenti alle informazioni sul prodotto [1 ,5-8].

STRUTTURA E CONTENUTO DEL PBRER
In conformità alla ICH Guideline E2C (R2) Step 5 e al Modulo VII delle GVP, la struttura del PBRER è organizzata in 20 sezioni, presentate qui di seguito con particolare enfasi alle differenze nel contenuto con le sezioni del PSUR. Anche per il PBRER, tutte le sezioni vanno completate, indicando esplicitamente l'eventuale mancanza di informazioni per una determinata sezione.
Analogamente al PSUR, il PBRER include un Executive Summary, seguito dalla sezione 1 (Introduzione) e dalla sezione 2 (Stato della Autorizzazione all'Immissione in Commercio Globale), che non differiscono in contenuto con il PSUR.
Sezione 3: Azioni prese nell'intervallo di riferimento per ragioni di sicurezza
La principale differenza con il PSUR di questa sezione consiste nella descrizione di tutte le azioni significative relative alla sicurezza adottate durante l'intervallo in esame anche in riferimento all'uso investigazionale, oltre all'esperienza sul mercato, dalla MAH, dal promotore (sponsor) di uno studio clinico, dalle autorità regolatorie, dalle commissioni di monitoraggio dati o etiche che avevano una significativa influenza sul profilo beneficio/rischio del prodotto approvato e/o un impatto sulla conduzione di uno specifico studio oppure sul programma complessivo di sviluppo clinico. La o le ragioni di ogni azione dovrebbero essere fornite, se conosciute, insieme ad eventuali altre informazioni rilevanti. In questa sezione dovrebbero anche essere riassunti gli aggiornamenti riguardanti azioni prese in precedenza.
Sezione 4: Modifiche al RSI
Rispetto al PSUR questa sezione elenca anche le nuove informazioni ottenute da studi clinici in corso o completati e significativi *finding* non-clinici (per esempio da studi di cancerogenicità).
Sezione 5: Esposizione stimata e campione utilizzato
Come implica il titolo, aggiornato rispetto a quello della corrispondete sezione del PSUR (Esposizione dei Pazienti), in questa sezione sono discusse più in dettaglio le informazioni sulla esposizione cumulativa in studi clinici presentate in formato tabulare (sezione 5.1) e sulla esposizione nel post-marketing (sezione 5.2).
La *Sezione 5.1* dovrebbe specificare, tra gli altri, i seguenti dettagli: numero cumulativo di soggetti arruolati in studi clinici in corso e completati esposti al prodotto investigazionale, al placebo e/o ad un comparatore attivo a partire dalla DIBD; dati di esposizione in caso di studi clinici condotti in popolazioni speciali (donne in gravidanza, pazienti con insufficienza d'organo o pazienti con polimorfismi genetici rilevanti; qualsiasi sostanziale differenza nella durata di esposizione tra soggetti randomizzati al prodotto in studio o al comparatore, o tra i diversi studi clinici. Se gli eventi avversi seri

derivanti da studi clinici sono presentati in tabelle riassuntive sulla base all'indicazione, anche il paziente esposto dovrebbe essere presentato sulla base dell'indicazione, laddove disponibile.
La *Sezione 5.2* dovrebbe presentare dati secondo le seguenti categorie:
1. Esposizione post-approvazione (studi non clinici)
2. Uso in popolazioni speciali post-approvazione
3. Altri usi post-approvazione, cioè qualsiasi altro utilizzo del prodotto (overdose, abuso, uso scorretto o al di fuori di quello raccomandato nel documento di riferimento del prodotto) considerato rilevante per l'interpretazione dei dati di sicurezza.

Sezione 6: Dati in tabelle riassuntive
Questa sezione sostituisce la Sezione 7 e le relative sottosezioni del PSUR e le maggiori differenze sono nel contenuto e nel formato della presentazione dei dati:
Sezione 6.1 dovrebbe specificare la/le versioni del dizionario usato per la codifica delle reazioni avverse.
Sezione 6.2 dovrebbe fornire un quadro generale dell'appendice relativa alle tabelle riassuntive degli eventi avversi seri derivanti dagli studi clinici della MAH, organizzati in base al SOC, a partire dalla DIBD fino alla DLP del PBRER corrente. Tali tabelle dovrebbero includere: dati da studi clinici in cieco e in aperto; eventi avversi seri da studi clinici (escludendo tutti gli eventi non seri); eventi avversi seri relativi ai prodotti investigazionali, controlli attivi e placebo, escludendo gli eventi che rappresentano l'endpoint dello studio e quelli definiti nel protocollo come "exempt".
Sezione 6.3 dovrebbe fornire un quadro generale dell'appendice relativa alle tabelle riassuntive di tutte le reazioni avverse a partire dall'IBD fino alla DLP del PBRER corrente. Queste tabelle dovrebbero includere reazioni serie e non serie derivanti da casi spontanei, reazioni serie derivanti da studi *Non-Interventional* e reazioni serie derivanti da *Solicited*. Per particolari problemi di sicurezza possono essere presentate ulteriori tabelle di reazioni avverse sulla base dell'indicazione, della via di somministrazione o di altre variabili.

Sezione 7: Sommario dei finding significativi di sicurezza negli studi clinici durante l'intervallo di riferimento
Questa sezione del PBRER dovrebbe fornire un breve sommario dei *finding* clinicamente rilevanti di *efficacy/effectiveness* e di sicurezza derivanti dagli studi clinici sponsorizzati dalle MAH ottenuti durante l'intervallo di riferimento. In questa sezione andrebbero riportate, qualora rilevanti alla valutazione beneficio/rischio del prodotto, anche le informazioni sulla mancata efficacia, negli studi clinici, di trattamenti per patologie non salva-vita per le indicazioni approvate. Inoltre dovrebbe essere preparata una appendice che includa una lista di tutti gli studi *interventional post-marketing* sponsorizzati dalla MAH completati o in corso durante l'intervallo di riferimento con lo scopo primario di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza oppure di confermare il profilo di sicurezza del prodotto.
Sezione 7.1 (studi clinici completati) dovrebbe fornire un breve sommario dei *finding* clinicamente rilevanti di *efficacy* e di sicurezza ottenuti da studi clinici completati durante l'intervallo di riferimento. Queste informazioni possono essere presentate in forma discorsiva o sinottica.
Sezione 7.2 (studi clinici in corso) dovrebbe fornire un breve sommario delle informazioni derivanti dagli studi clinici in corso (ad esempio attraverso analisi di sicurezza temporanee o come risultato dello sblindamento di soggetti in seguito ad eventi avversi).
Sezione 7.3 (follow up a lungo termine) dovrebbe fornire informazioni derivanti dai follow up a lungo termine di soggetti arruolati in studi clinici di prodotti investigazionali e in particolare nelle terapie avanzate.
Sezione 7.4 (Altri usi terapeutici dei prodotti) dovrebbe includere informazioni di sicurezza derivanti da programmi condotti dalla MAH con specifici protocolli, sollecitando le segnalazioni secondo le linee guida ICH E2D (programmi ad accesso allargato, programmi per l'uso compassionevole, uso in particolari tipologie di pazienti, applicazioni di nuovi farmaci investigazionali [IND] e altri dati).
Sezione 7.5 (nuovi dati di sicurezza relativi a combinazioni fisse di farmaci) dovrebbe includere le informazioni di sicurezza relative all'uso di una combinazione di farmaci

qualora il prodotto oggetto del PBRER sia approvato o in sviluppo anche come componente di una combinazione fissa o di un regime politerapico; e le informazioni di sicurezza relative ad ogni singolo componente nel caso in cui il prodotto oggetto del PBRER sia una combinazione fissa di farmaci. Le informazioni specifiche sulla combinazione fissa possono essere incorporate in una o più sezioni separate del PBRER per uno o per tutti i componenti della combinazione.

Sezione 8: Finding da studi non-interventional

Questa sezione dovrebbe riassumere le informazioni di sicurezza o le informazioni che potrebbero potenzialmente impattare la valutazione beneficio/rischio derivanti dagli studi *non-interventional* sponsorizzati dalla MAH ottenuti durante il periodo di riferimento (studi osservazionali, epidemiologici, di registrazione e programmi di sorveglianza attiva). Anche per questa sezione dovrebbe essere preparata una appendice che includa una lista di tutti gli studi *non-interventional post marketing* sponsorizzati dalla MAH completati o in corso durante l'intervallo di riferimento con lo scopo primario di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio per la sicurezza o di confermare il profilo di sicurezza del prodotto.

Sezione 9: Informazioni da altri studi clinici e da altre fonti

Sezione 9.1: questa sezione presenta un sommario delle informazioni rilevanti ai fini della valutazione beneficio/rischio del prodotto derivanti da altri studi clinici, includendo i risultati ottenuti da analisi aggregate o meta-analisi di studi clinici randomizzati, e informazioni di sicurezza ottenute da partner o da studi promossi dagli investigatori.
Sezione 9.2: fornisce un sommario delle informazioni riguardanti *medication error* e potenziali *medication error* anche quando non associati ad eventi avversi.

Sezione 10: Dati non-clinici

Questa sezione include i maggiori *finding* di sicurezza da studi non clinici in vivo ed in vitro, in corso o completati: la loro implicazione dovrebbe poi essere discussa nelle relative sezioni di valutazione.

Sezione 11: Letteratura

Questa sezione include un sommario di nuovi e significativi *finding* di sicurezza ottenuti da articoli di letteratura già pubblicati oppure disponibili su manoscritti non ancora pubblicati. Tali informazioni dovrebbero includere anche gli esiti delle gravidanze in seguito all'esposizione al prodotto, l'uso nella popolazione pediatrica, l'utilizzo a titolo compassionevole, l'uso in determinate popolazioni di pazienti, mancanza di efficacia, overdose asintomatica, abuso o uso scorretto, *medication error* non associati ad eventi avversi e importanti risultati di sicurezza non clinici.

Sezione 12: Altri documenti periodici

Questa sezione si riferisce soltanto alle combinazioni fisse di prodotti oppure a prodotti con più di una indicazione o formulazione dove più PBRER vengono preparati in accordo con le autorità competenti.

Sezione 13: Mancanza di efficacia in studi clinici controllati

Questa sezione presenta un sommario dei dati relativi alla mancanza di efficacia negli studi clinici nelle terapie già approvate per il trattamento o la prevenzione di patologie serie o potenzialmente fatali (ad esempio un eccesso di eventi cardiovascolari nello studio di un nuovo antiaggregante per la sindrome coronarica acuta) che potrebbero riflettersi in un rischio significativo per la popolazione trattata.

Sezione 14: Informazioni late-breaking

Questa sezione include lo stesso tipo di informazioni riportate nella sezione corrispondente del PSUR.

Sezione 15: Panoramica dei segnali: nuovi, in esame o conclusi

Lo scopo di questa sezione è fornire una visione d'insieme dei segnali di sicurezza includendo quelli la cui valutazione è stata completata durante il periodo di riferimento e quelli la cui valutazione era ancora in corso alla fine dell'intervallo di riferimento. Per lo scopo del PBRER, un segnale dovrebbe essere incluso dopo aver superato lo screening iniziale o la fase di discussione e la MAH ha pianificato ulteriori approfondimenti. In questo contesto un segnale non è sinonimo di una statistica della disproporzione nel riportare una specifica combinazione farmaco-evento, in quanto tale statistica deve essere validata. I segnali possono essere qualitativi (una segnalazione cruciale o una serie di segnalazioni) o quantitativi (punteggio di

disproporzionalità, *finding* di un studio clinico o epidemiologico). I segnali possono nascere da una specifica informazione oppure da una indagine su un problema di sicurezza richiesta dalla autorità regolatoria. Un nuovo segnale è un segnale di cui la MAH viene a conoscenza durante il periodo di riferimento. Nuove importanti informazioni relative ad un segnale precedentemente considerato concluso ottenute durante l'intervallo di riferimento del PBRER (ad esempio un nuovo aspetto di un segnale prima confutato oppure un rischio riconosciuto tale da giustificare ulteriori indagini) costituiranno un nuovo segnale. I nuovi segnali potrebbero essere classificati come conclusi o in corso a seconda dello stato della valutazione al momento della DLP del PBRER. In questa sezione, o come appendice, dovrebbero essere illustrati in tabelle tutti i segnali in corso o conclusi al momento della DLP del PBRER, corredati da una breve descrizione del segnale stesso: data in cui la MAH ne è venuta a conoscenza, stato del segnale (concluso o in corso), data in cui ne è stata completata la valutazione, fonte del segnale, un breve sommario dei dati chiave, programmi di ulteriori valutazioni e azioni prese o pianificate. Le valutazioni dei segnali conclusi dovrebbero essere presentate nella sezione 16.2 (Valutazione del Segnale) del PBRER, mentre la valutazione delle nuove informazioni relative a rischi potenziali già identificati e che non costituiscono nuovi segnali, dovrebbero essere incluse nella sezione 16.3 (Valutazione dei Rischi e Nuove Informazioni).

Sezione 16: Valutazione del rischio e dei segnali

Questa sezione fornisce un succinto sommario delle informazioni già note relative ai rischi potenziali e identificati e delle informazioni mancanti all'inizio dell'intervallo di riferimento del PBRER (*Sezione 16.1* Sommario dei Problemi di Sicurezza), una valutazione di tutti i segnali conclusi durante l'intervallo di riferimento (*Sezione 16.2* Valutazione dei Segnali), una valutazione delle nuove informazioni rispetto ai rischi potenziali ed identificati già riconosciuti (*Sezione 16.3* Valutazione dei Rischi e Nuove Informazioni), una caratterizzazione aggiornata dei rischi identificati e potenzialmente importanti, dove esistono (*Sezione 16.4* Caratterizzazione dei Rischi) e un sommario della *effectiveness* delle attività di minimizzazione del rischio effettuata in una qualsiasi nazione, che potrebbe essere utile anche in altre nazioni (*Sezione 16.5 Effectiveness* della Minimizzazione del Rischio).

Le sub-sezioni di valutazione non dovrebbero riassumere o ripetere le informazioni presentate nelle sezioni precedenti del PBRER, ma fornire una interpretazione delle informazioni, improntata a caratterizzare il profilo di quei rischi considerati importanti. Generalmente, non è necessario includere una descrizione discorsiva delle singole segnalazioni nelle sezioni di valutazione del PBRER, ma andrebbe aggiunta qualora essa sia parte integrante dell'analisi scientifica di un segnale o di un rischio, oppure nel caso di una valutazione clinica di segnalazioni cruciali o esplicative (come ad esempio la prima segnalazione di sospetta agranulocitosi con una sostanza attiva appartenente ad una classe di farmaci conosciuta per essere associata con questa reazione avversa).

Sezione 17: Valutazione del beneficio

Sezione 17.1 (Importanti Informazioni di Base del Rapporto *efficacy/effectiveness*): questa sezione riassume le informazioni del rapporto *efficacy/effectiveness* del prodotto all'inizio del periodo di riferimento, e fornisce le basi per la valutazione del beneficio. Tali informazioni dovrebbero essere relative alle indicazioni approvate del prodotto. Nel caso di prodotti con più di una indicazione approvata, destinati a diverse tipologie di pazienti e/o formulati per diverse via di somministrazione, il beneficio dovrebbe essere caratterizzato separatamente in relazione a questi fattori.

Sezione 17.2 (Informazioni Recenti relative al Rapporto *efficacy/effectiveness*): questa sezione presenta le nuove informazioni relative al rapporto *efficacy/effectiveness* nelle indicazioni approvate, ottenute durante il periodo di riferimento, le nuove informazioni derivanti dall'uso del prodotto nella pratica clinica e le informazioni relative ad indicazioni del prodotto che siano state approvate durante il periodo di riferimento. In questa sezione dovrebbero essere escluse le nuove informazioni derivanti dall'uso del prodotto per indicazioni non approvate, eccetto nel caso in cui tali informazioni siano rilevanti alla valutazione beneficio/rischio nelle indicazioni approvate. Nuove informazioni sulla *efficacy/effectiveness* potrebbero anche includere variazioni avvenute nel contesto terapeutico dell'uso del prodotto che potrebbero impattare il rapporto

efficacy/effectiveness di quel prodotto nel tempo (ad esempio nel caso dei vaccini o dello sviluppo di resistenza agli agenti antiinfettivi).
Sezione 17.3 (Caratterizzazione dei Benefici): questa sezione dovrebbe fornire una concisa ma critica valutazione dei punti di forza e dei limiti del rapporto *efficacy/ effectiveness*, attraverso i seguenti punti:

1) Una breve descrizione delle evidenze comprovanti il beneficio, considerando i comparatori, la misura dell'effetto, il rigore statistico, i punti di forza e le mancanze metodologiche, e la consistenza dei *finding* tra i diversi studi;
2) Nuove informazioni che contestino la validità di un end-point surrogato, se usato;
3) La rilevanza clinica della misura dell'effetto;
4) La generalizzabilità della risposta al trattamento nella popolazione di pazienti indicata (ad esempio valutando informazioni che dimostrino la mancanza dell'effetto del trattamento in una sub-popolazione);
5) L'adeguatezza della caratterizzazione dose-risposta;
6) La durata dell'effetto;
7) L'efficacia comparativa;
8) La determinazione del grado in cui i *finding* di *efficacy* sono generalizzabili dagli studi clinici alla pratica medica.

Qualora vi siano nuove informazioni positive riguardanti il beneficio senza significative variazioni nel profilo di rischio del prodotto nell'intervallo di riferimento, si dovrebbe presentare in maniera sintetica l'integrazione delle nuove informazioni a quelle già note all'inizio del periodo di riferimento.
Sezione 18: Analisi Integrata Beneficio/Rischio per le Indicazioni Approvate
Sezione 18.1 (Contesto beneficio/rischio – fabbisogno terapeutico e alternative importanti): questa sezione fornisce l'analisi beneficio/rischio attraverso una breve descrizione del fabbisogno terapeutico del prodotto per le indicazioni approvate e presenta i trattamenti alternativi (farmacologici, chirurgici o altri, includendo anche lo scenario del mancato trattamento).
Sezione 18.2 (Valutazione dell'analisi beneficio/rischio): poiché un profilo di beneficio/rischio è specifico per una determinata indicazione e popolazione, per prodotti con più di una indicazione approvata, i profili beneficio/rischio dovrebbero essere valutati e presentati individualmente per ogni indicazione. Qualora vi siano sostanziali differenze nei profili beneficio/rischio di uno stesso prodotto valutati nelle diverse popolazioni per una stessa indicazione, la valutazione beneficio/rischio dovrebbe essere presentata per popolazione. La valutazione beneficio/rischio del prodotto dovrebbe essere presentata e discussa in modo da facilitare il confronto dei benefici e dei rischi e dovrebbe prendere in considerazione i seguenti punti:

- Nonostante le sezioni precedenti del PBRER includano le informazioni di rischio e di beneficio, non tutte contribuiscono allo stesso modo alla valutazione complessiva del profilo beneficio/rischio. I punti fondamentali considerati nella valutazione dei rischi e dei benefici del prodotto dovrebbero essere chiaramente specificati. Le informazioni chiave presentate nelle precedenti sezioni dovrebbero essere riprese per una valutazione integrata beneficio/rischio.
- Dovrebbe essere considerato anche il contesto di utilizzo del prodotto: la condizione oggetto del trattamento, della prevenzione o della diagnostica, la sua severità e la popolazione da trattare.
- In riferimento ai benefici principali, dovrebbero essere anche considerati la loro natura, l'importanza clinica, la durata e la generalizzabilità, come anche l'evidenza di efficacia in pazienti non rispondenti ad altre terapie o a trattamenti alternativi. Anche la misura dell'effetto dovrebbe essere presa in considerazione, così come eventuali elementi specifici di beneficio, ad esempio nel caso di terapie per artrite si dovrebbe tenere conto della riduzione dei sintomi o dell'inibizione della progressione del danno articolare, valutato radiograficamente.
- In merito ai rischi, se ne dovrebbe considerare l'importanza clinica (ad esempio la natura della tossicità, la severità, la frequenza, la prevedibilità, la prevenzione, la reversibilità, l'impatto sui pazienti e la fonte, cioè se tali rischi derivano da un uso *off-label*, un nuovo uso o un uso scorretto).
- La forza, la debolezza e l'incertezza dell'evidenza dovrebbero essere prese in con-

siderazione quando si procede alla valutazione beneficio/rischio. Deve essere specificato quanto le incertezze nel rischio e nel beneficio impattino la valutazione, discutendone i limiti.

In questa sezione deve essere anche esplicitata la metodologia e il ragionamento che hanno portato a sviluppare la valutazione beneficio/rischio: le assunzioni, le considerazioni e i giudizi che hanno supportato le conclusioni della valutazione beneficio/rischio dovrebbero essere chiare; nel caso in cui sia stata effettuata una formale valutazione quantitativa o semi-quantitativa del rapporto beneficio/rischio, dovrebbe essere incluso un sommario dei metodi utilizzati.

Considerazioni di natura economica (*cost-effectiveness*) dovrebbero essere escluse dalla valutazione beneficio/rischio.

Nel caso ci siano nuove importanti informazioni o sia stato richiesto un PBRER ad hoc è giustificabile presentare un'analisi dettagliata beneficio/rischio. Viceversa, qualora siano state ottenute poche nuove informazioni durante l'intervallo di riferimento, il focus primario della valutazione beneficio/rischio potrebbe consistere nell'analisi dei dati di sicurezza aggiornati.

Sezione 19: Conclusioni e azioni

Questa sezione dovrebbe fornire una conclusione riguardo alle implicazioni di tutte le nuove informazioni emerse durante l'intervallo di riferimento, in termini di valutazione complessiva beneficio/rischio, per ogni indicazione approvata o per sottogruppo rilevante. Sulla base della valutazione dei dati di sicurezza cumulativi e dell'analisi beneficio/rischio, la MAH dovrebbe valutare la necessità di modifiche alle informazioni di riferimento del prodotto e proporre gli appropriati aggiornamenti.

Inoltre, questa sezione dovrebbe presentare le proposte preliminari per ottimizzare o permettere valutazioni aggiuntive del rapporto beneficio/rischio, utili nel caso di ulteriori discussioni con le autorità regolatorie, includendo proposte per ulteriori attività di minimizzazione del rischio. Tali proposte potrebbero essere incorporate anche nel piano di gestione del rischio come ad esempio il piano di farmacovigilanza E2E e/o il piano di minimizzazione del rischio. Qualora richiesto dalle leggi e regolamentazioni locali, la MAH dovrebbe fornire, in una specifica appendice, informazioni su variazioni finalizzate, in corso o soltanto proposte alle informazioni nazionali o locali autorizzate del prodotto.

Sezione 20: Appendici al PBRER

Il PBRER dovrebbe essere accompagnato dalle seguenti appendici, numerate come segue:

1. Reference Information;
2. Tabella delle informazioni cumulative di eventi avversi seri derivanti da studi clinici e tabelle delle informazioni derivanti dall'esperienza sul mercato;
3. Sommario tabulare dei segnali di sicurezza (se non inclusi nel corpo del PBRER);
4. Lista degli studi interventistici e non-interventistici con l'obiettivo primario di monitorare la sicurezza post-autorizzazione;
5. Lista delle fonti di informazioni utilizzate per preparare il PBRER (a discrezione dalla MAH).

Il PBRER potrebbe anche essere accompagnato da appendici locali, se necessario, per adempiere alle richieste nazionali o locali [1, 5-8].

Confronto tra PSUR e PBRER

Il confronto del modello del PSUR con il PBRER ha portato alle seguenti osservazioni.

Il numero di sezioni è aumentato notevolmente nel PBRER, soprattutto per includere le informazioni aggiuntive rilevanti per la valutazione del profilo beneficio/rischio dei prodotti. A tal fine, le sezioni relative ai segnali e alla valutazione del rischio sono state ampliate e meglio caratterizzate e le sezioni relative all'*efficacy* attuale sono state integrate per raccogliere i dati aggiuntivi di *efficacy/effectiveness.* Inoltre nuove sezioni sono state aggiunte e sono focalizzate principalmente sull'esperienza clinica globale di un prodotto.

Tutto questo rappresenta il maggiore cambiamento nel focus e negli obiettivi di questo tipo di report periodico. Il rischio di un prodotto sarà valutato nel PBRER nel contesto dei suoi benefici, per cui il rischio non è più rivisto in maniera isolata (come nei PSUR) in quanto andrà considerato se il farmaco è utilizzato per un set di sintomi benigni

(come nel caso degli antistaminici per le riniti allergiche stagionali) o per malattie fatali (cancro o infezioni) e se il farmaco porta realmente benefici. I nuovi dati rilevanti sono rivisti nel contesto delle informazioni cumulative considerandone l'impatto sulla valutazione integrata beneficio/rischio.
Un ulteriore cambiamento rispetto al PSUR riguarda l'esclusione dei line-listing. Poiché l'Unione Europea attualmente richiede che tutti gli eventi avversi seri (SAE) e gli eventi avversi non seri (AE) siano sottomessi in 15 e 90 giorni di calendario rispettivamente (come riportato nel Modulo VI delle GVP), non c'è più la necessità di presentare tutte le segnalazioni nel PBRER attraverso *line-listing*, ma è sufficiente presentarli come dati cumulativi.
Diverse altre sezioni del PBRER (ad esempio l'Introduzione e lo Stato della Approvazione sul Mercato Globale) con minore o nessun impatto sulla valutazione del prodotto, sono state mantenute quasi invariate rispetto al PSUR.
Il formato modulare del PBRER rappresenta un altro grande cambiamento e un indubbio vantaggio rispetto al PSUR. Infatti la configurazione indipendente di un certo numero di sezioni prevista dal PBRER ne promuove l'utilizzo in diversi documenti regolatori, aumentando in tal modo la consistenza delle informazioni del prodotto da sottomettere e la valutazione da parte delle autorità.
Le maggiori variazioni al contenuto del PSUR possono essere riassunte come segue:

- Analisi beneficio/rischio:
  - Valutazione del rischio attraverso la valutazione dei segnali di rischio (nuovi, conclusi o in corso), delle nuove informazioni e dell'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio.
  - Valutazione del Beneficio considerando le informazioni di *efficacy/effectiveness* all'inizio del periodo di riferimento, valutando il rapporto *efficacy/effectiveness* per l'intero intervallo di riferimento e valutando le nuove informazioni.
  - Analisi integrata beneficio/rischio.
- I *line listing* dettagliati delle ADR sono stati sostituiti da più concise tabelle dei SAE derivanti dagli studi clinici e da tabelle delle ADR.
- Non sono più richieste analisi dettagliate delle segnalazioni per popolazioni "speciali" (donne in gravidanza o in allattamento; pazienti con insufficienza d'organo; pazienti pediatrici/anziani) a meno che non siano valutati come un potenziale rischio, e in questo caso sarà sufficiente una sezione riassuntiva.

DISCUSSIONE

Guardando la farmacovigilanza da una più ampia prospettiva, l'adozione e l'implementazione del PBRER e più in generale delle indicazioni dell'ICH E2C (R2) permetteranno alle agenzie regolatorie e alle MAH di allineare la vigilanza dei prodotti con le migliori pratiche internazionali; supporteranno il controllo del prodotto durante tutto il suo ciclo di vita; potenzieranno il legame tra la valutazione del rischio e le azioni per minimizzare il rischio stesso; ridurranno gli oneri delle autorità internazionali e miglioreranno l'efficienza nella revisione delle sottomissioni aumentandone la responsabilità.
I PSUR erano sottomessi almeno ogni 6 mesi all'EMA, all'FDA e alle altre agenzie regolatorie in Paesi in cui il prodotto era venduto. Il focus del PSUR era principalmente fornire una analisi dei segnali di sicurezza, includendo un line-listing di eventi avversi (AE) e SAE alle autorità regolatorie. Una attenzione particolare era riservata alle reazioni avverse serie e a qualsiasi variazione nella severità, nella frequenza o nella popolazione esposta delle reazioni già note. Variazioni dell'*efficacy* erano anche riportate nel PSUR ma non costituivano lo scopo primario di questo documento.
Il formato dei PSUR è stato modificato in seguito alla recente introduzione delle GPV. Da un punto di vista generale, queste linee guida contengono un serie di indicazioni atte ad aumentare la performance della farmacovigilanza nell'Unione Europea. Le GPV sono divise in 16 moduli, ognuno dei quali copre un importante processo della farmacovigilanza. Il Modulo VII discute le modifiche al formato e al contenuto del PSUR.
Su questo argomento l'ICH ha rilasciato una bozza, il "*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER E2C (R2)", che ha superato lo Step 2 dei processi approvativi dell'ICH il 01 Febbraio 2012. Le linee guida dell'ICH delineano il formato, il conte-

nuto e la periodicità del PBRER per un farmaco o un biologico approvato. Seguendone l'esempio, sia l'EMA che l'FDA hanno rilasciato le corrispondenti bozze di linee guida. Il 15 novembre 2012, le linee guide dell'ICH sono state approvate dall'*ICH Steering Committee* con lo Step 4 e ne è stata raccomandata l'adozione ai tre corpi regolatori ICH dell'Unione Europea (EMA), del Giappone (MLHW) e degli USA (FDA). Il nuovo formato diventa effettivo per l'EMA in luglio 2012. In gennaio 2013 entra in vigore lo Step 5 delle linee guida ICH E2C (R2) riguardanti la più aggiornata versione del PBRER.

La nuova struttura del PSUR, ora denominato PBRER, si allontana in modo piuttosto significativo dal vecchio formato. La struttura del documento, come indicato nelle linee guida, è significativamente diverso ma, più della struttura, la principale differenza riguarda il focus generale dei due documenti. Questo riflette un punto chiave della legislazione farmaceutica spostando l'accento del PSUR da una dettagliata presentazione di segnalazioni individuali, ad una valutazione del rapporto beneficio/rischio del prodotto. Come implica il nome stesso, il PBRER non è centrato sui segnali di sicurezza ma su una analisi integrata beneficio/rischio. Pertanto, in aggiunta alla presentazione dei rischi, il PBRER richiede una analisi di *efficacy* ed *effectiveness* (questi due termini non sono armonizzati e hanno differenti significanti in Paesi diversi). L'analisi del beneficio deve essere basata sui dati di *effectiveness* già noti insieme alle nuove informazioni ottenute durante il periodo di riferimento di *efficacy* ed *effectiveness* del farmaco. Quindi il PBRER presenta una visione molto più completa dell'utilità di un farmaco nella popolazione.

Il PSUR ha ora un formato modulare che intende massimizzare l'efficienza tra diverse tipologie di documenti poiché uno stesso modulo può essere utilizzato in documenti diversi, come negli esempi seguenti:

- PSUR versus DSUR: questi documenti condividono un certo numero di sezioni – una sincronizzazione del piano di sottomissione dovrebbe facilitare l'uso di testi comuni;
- PSUR versus RMP: è previsto che determinate sezioni del PSUR e del RMP saranno usate in modo intercambiabile tra i vari documenti.

Un altro importante cambiamento è che finalmente non c'è più una richiesta routinaria di PSUR per i prodotti generici, affermati, omeopatici ed erboristici, anche se il PSUR potrebbe essere richiesto per tali prodotti nel caso venga identificato un rischio o vi sia una mancanza di informazioni. L'EMA ha generato una lista di date di riferimento e frequenza di sottomissione per l'EU, includendo i prodotti e le sostanze per cui sono richiesti i PSUR. Tale lista è disponibile sul portale web dell'EMA e dovrebbe essere aggiornata mensilmente. È responsabilità delle MAH consultare il portale web per qualsiasi aggiornamento.

Al momento non esiste ancora una formale notifica dell'adozione del PBRER da parte dell'FDA e di varie altre agenzie, ma l'aspettativa è che ciò avvenga in tempi brevi. A questo riguardo l'FDA ha rilasciato un bozza di linee guida che descrivono le condizioni in cui il PBRER può essere utilizzato in USA al posto del *Periodic Adverse Drug Experience Report* (PADER), del *Periodic Adverse Experience Report* (PAER) o del PSUR per l'approvazione di un nuovo farmaco, per la procedura di approvazione abbreviata di un nuovo farmaco o per l'approvazione della licenza di un biologico.

Dal punto di vista operativo, l'adozione del PBRER da parte dell'EMA ma non dell'FDA o di altre agenzie rappresenta una sfida per le aziende che vendono i loro prodotti in diversi Paesi, in quanto è necessario redigere più PSUR piuttosto che un singolo documento armonizzato valido in tutto il mondo. Sebbene alcune delle informazioni richieste contenute nei diversi documenti si sovrappongano, una gran parte di esse sono differenti. Comunque, come anticipato, l'FDA e altre agenzie dovrebbero recepire formalmente il PBRER in un prossimo futuro, riducendo questo inconveniente per i farmaci venduti sia in EU che in USA o in Paesi ex-USA/EU.

Mentre è evidente che il modello del PBRER in definitiva porterà benefici al monitoraggio dei farmaci e alla sicurezza dei pazienti, è innegabile che esso rappresenti una sfida per le MAH rispetto al precedente modello del PSUR. Le nuove linee guida enfatizzano il concetto di *Benefit to Risk* sia per prodotti clinici che maturi. Sebbene tale concetto possa sembrare semplice, le determinazioni del *Benefit-to-Risk* risultano essere complesse per una serie di ragioni in quanto si deve tener conto delle differenti

popolazioni, della diversa entità delle patologie, dei dati inconsistenti per le diverse opzioni di trattamento e delle diverse fonti dei dati ottenuti. La valutazione beneficio/rischio non è una semplice equazione matematica, ne' può essere determinata da un solo algoritmo, per quanto complesso. Il peso delle evidenze rientra nelle responsabilità delle MAH per una corretta valutazione, ma richiede capacità di giudizio e obiettività.
Il profilo del beneficio di un prodotto è determinato da:
- *Efficacy* provata del farmaco
- Bisogno insoddisfatto – indicazione del farmaco e trattamenti alternativi disponibili.

Il profilo di rischio è determinato da:
- Analisi delle informazioni di sicurezza ottenute da studi non clinici.
- Analisi delle informazioni di sicurezza ottenute da studi clinici o farmaci investigazionali.
- Analisi delle informazioni di sicurezza per farmaci già sul mercato.

Tutte queste informazioni devono essere raccolte, sintetizzate ed analizzate. Infine deve essere stabilito il profilo beneficio/rischio in cui, se approvato, i benefici dovranno superare i rischi del farmaco. Tutto questo alla fine impatterà sulle MAH per diverse ragioni:

1) Secondo le nuove ICH E2C (R2) le valutazioni beneficio/rischio dovrebbero essere effettuate continuamente, considerando le nuove informazioni che emergono dall'esperienza post-marketing, e dovrebbero includere proposte per migliorare il rapporto beneficio/rischio attraverso le attività di minimizzazione del rischio. Tali operazioni richiedono l'apporto di diversi dipartimenti della MAH (regolatorio, statistico, clinico, di sicurezza e gestione dei dati) per qualificare e quantificare ogni segnale e potenziale rischio. Pertanto il PBRER ora richiede input dalle diverse aree funzionali all'interno della MAH, prima non coinvolte, e ciò implica l'impiego di risorse che vanno oltre al dipartimento di farmacovigilanza.
2) Il coordinamento della raccolta delle informazioni necessarie tempestivamente dai vari dipartimenti dell'azienda potrebbe non essere immediato.
3) La valutazione e l'interpretazione dei dati richiesta è maggiore per cui la tradizionale revisione dei dati sulla base dei SOC, cha aveva più enfasi sulla revisione delle segnalazioni individuali, è stata sostituita da una ricerca attiva del segnale e da un processo di valutazione più olistico che necessita un approccio completamente differente da parte della MAH. In virtù di ciò le tempistiche tra la DLP e la data di sottomissione sono state leggermente aumentate (da 60 a 70 giorni di calendario per PBRER relativi ad intervalli fino a 12 mesi e da 60 a 90 giorni di calendario per PBRER relativi ad intervalli maggiori di 12 mesi). Tuttavia queste scadenze sono ancora impegnative per la MAH in quanto i documenti richiedono comunque l'impiego di molte risorse in tempi brevi.
4) L'uso delle appendici e dei sommari per rendere conto delle differenze nella schedulazione e nella periodicità (prima disponibile nell'ICH E2C (R1)) non è più accettabile, rendendo in questo modo più difficile risolvere le differenze di compilazione in Paesi non-EU.
5) Le tempistiche per le sottomissioni potrebbero essere molto strette in quei Paesi non ancora allineati con le ICH E2C (R2) e richiedere traduzioni del PBRER globale per la sottomissione insieme al PSUR locale.
6) Il PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) potrebbe avanzare richieste durante la preparazione del PBRER che andranno soddisfatte con la presentazione del PBRER stesso.
7) Infine i prodotti maturi potrebbero rappresentare un problema. Come indicato in precedenza, il PBRER include la valutazione del beneficio. Per molti prodotti maturi una valutazione formale delle informazione sul beneficio potrebbe non essere stata effettuata dalla iniziale concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio o dall'approvazione di ulteriori indicazioni. Inoltre in netto contrasto con i nuovi prodotti che hanno indicazioni ben definite e comuni attraverso l'area EU, i prodotti maturi, soprattutto quelli sul mercato da più di 30 anni, spesso hanno indicazioni molto più ampie e questo, insieme alle decisioni divergenti prese dalle autorità regolatorie e alle differenze nella pratica prescrittiva locale nel corso degli anni, porta a variazioni considerevoli nelle indicazioni autorizzate di questi

prodotti. Poiché le indicazioni autorizzate costituiscono la base per valutare il beneficio, tale valutazione per il primo PBRER potrebbe richiedere la stesura partendo quasi da zero. Infine la quantità di informazioni da valutare per un PBRER può essere molto estesa e i cambiamenti nei design degli studi clinici e nella gestione clinica avvenuti in diverse aree terapeutiche nel corso dei decenni possono rendere complessa la presentazione dei dati. Non sarebbe inatteso che un prodotto introdotto molti anni orsono come trattamento di prima linea sia stato superato negli anni seguenti da trattamenti alternativi. Nonostante il profilo beneficio/rischio del prodotto in esame di per sé non sia cambiato nel tempo, l'emergere di trattamenti alternativi più sicuri e più efficaci potrebbero impattare negativamente il rapporto beneficio/rischio nella pratica medica comune. E' atteso che l'adeguamento alle nuove legislazioni di farmacovigilanza possa restringere le indicazioni autorizzate di alcuni prodotti maturi e l'impatto sulle risorse per la gestione del ciclo di vita di questi prodotti potrebbe andare oltre la produzione dei PBRER.

Conclusioni

In conclusione, rispetto al PSUR, il PBRER comporterà verosimilmente un aumento delle attività di farmacovigilanza e di conseguenza del monitoraggio dei prodotti dovuto a: aggiornamento delle informazioni di sicurezza che possono portare all'identificazione di nuovi problemi di sicurezza nel contesto del rapporto *efficacy/effectiveness*; inclusione dell'analisi delle variazioni nel profilo beneficio/rischio; supporto alle attività di comunicazione del rischio; tempestiva indicazione della necessità di intraprendere azioni di gestione del rischio. La responsabilità e l'impegno della MAH relativi al monitoraggio dei prodotti sono notevolmente aumentati nell'interesse della sicurezza dei pazienti.

Bibliografia

[1] ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER) Step 5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/12/WC500136402.pdf.

[2] Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004. http://www.biosafety.be/EMEA/726_2004_EN.pdf.

[3] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:EN:PDF.

[4] EMEA. Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. 2011. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf.

[5] Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF.

[6] Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of the 15 December 2010. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF.

[7] Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VII – Periodic Safety Update Report (EMA/816292/2011). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf.

[8] FDA Guidance for Industry. Providing Postmarket Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) *(Draft, April 2013).* http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM346564.pdf?source=govdelivery.