



ANALISI DEL RAPPORTO BENEFICIO-RISCHIO DI UN MEDICINALE: VALUTAZIONE DEL PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT AI SENSI DELLA NUOVA LEGISLAZIONE DI FARMACOVIGILANZA

Benefit-risk analysis of a medicinal product: Periodic Safety Update Report assessment under the new pharmacovigilance legislation

Antonio Vitiello, Maria Luisa Casini¹

Progetto di stage svolto presso ¹Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

Keywords

Risk/benefit ratio
PSUR
PSUSA
EURD list
Delapril

Abstract

The benefit-risk (b/r) evaluation of a medicinal product is carried out throughout its lifecycle to promote and protect public health and to enhance patient safety through an effective risk minimization activity. After a marketing authorisation is granted, it is necessary to continue the monitoring of the benefits and risks associated with the use of a medicinal product in the actual use, to confirm that the risk-benefit balance remains favorable and to characterize the pharmacological profile of the medicine, since pre-authorisative studies shows several limitations.

The Periodic Safety Update Reports (PSURs) are pharmacovigilance documents intended to provide an evaluation of the b/r balance of a medicinal product; they are submitted by the marketing authorisation holders at defined time points during the post-authorisation phase. The main objective of a PSUR is to present a comprehensive, concise and critical analysis of the b/r balance of the medicinal product taking into account new or emerging information in the context of cumulative information on risks and benefits. PSURs are submitted for evaluation to National Competent Authorities, and represent a potent tool to investigate the b/r profile of a drug during its post-marketing life.

The European pharmaceutical legislation in force has set up a work-sharing procedure to assess the PSURs of all the medicines containing the same active ingredients marketed in EU Countries in a shared way among Member States. This study was aimed to present the procedure in place and to manage this procedure at national level at the Pharmacovigilance Office of the Italian Medicines Agency (AIFA).

Introduzione

Analisi del profilo beneficio/rischio di un medicinale

I farmaci sono utilizzati al fine di produrre effetti terapeutici nei pazienti e apportare quindi benefici nel trattamento di patologie; sono inoltre somministrati allo scopo di ripristinare, correggere, modificare funzioni fisiologiche, o per stabilire una diagnosi medica. I farmaci possono però anche provocare nel paziente reazioni avverse (*Adverse*

Corrispondenza: Antonio Vitiello. E-mail: avitiello@hotmail.it

Drug Reactions o ADR), che possono rilevarsi anche gravi ed inaspettate, e talvolta mettere in pericolo la salute del paziente fino anche a provocarne la morte.

La disciplina che monitora l'utilizzo dei farmaci e tutti gli eventi avversi correlati durante la fase di post-marketing del medicinale è la Farmacovigilanza. La revisione continua dei benefici e dei rischi associati ad un medicinale è denominata valutazione del rapporto beneficio/rischio (b/r) di un medicinale. I benefici sono quantificati in rapporto all'efficacia terapeutica o al successo del trattamento farmacologico per una precisa indicazione terapeutica autorizzata. Il rischio, al contrario, è associato al profilo di sicurezza del medicinale, in termini di ADR note o non note già dagli studi preclinici, gravi o non gravi, in dipendenza o meno del meccanismo di azione farmacologico e che possono verificarsi durante o dopo il trattamento (in alcuni casi anche a distanza di molto tempo). La valutazione del rapporto b/r negli studi preregistrativi è fondamentale ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale (AIC), e nel post-marketing è determinante per il suo mantenimento sul mercato.

La valutazione continua del rapporto b/r di un medicinale richiede un monitoraggio continuo delle informazioni più rilevanti, precliniche e cliniche, associate all'uso del medicinale ed in alcuni casi può portare a modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, quali variazioni o restrizioni delle indicazioni terapeutiche, aggiunta di controindicazioni o di avvertenze fino a portare al ritiro del medicinale dal mercato se i dati reperibili sul suo utilizzo indicano un pericolo per la salute del paziente. Le agenzie regolatorie hanno un ruolo chiave nella valutazione del rapporto b/r dei medicinali e indirettamente nella tutela della salute del paziente in terapia.

Gestione del profilo b/r di un medicinale durante tutte le fasi della sua vita

Dopo la fase di sperimentazione preclinica, durante la quale si esaminano gli effetti tossici della molecola in studio (tossicità cronica, subacuta, riproduttiva) e la sua efficacia, in vitro ed in vivo sul modello animale, ha inizio la sperimentazione clinica sull'uomo, costituita classicamente da 4 fasi; le fasi I-II-III sono condotte prima dell'approvazione del farmaco in una determinata indicazione, la fase IV è invece successiva alla sua immissione in commercio. Solo molecole che evidenziano già un rapporto b/r positivo possono entrare nella sperimentazione clinica e, se mantengono favorevole questo delicato equilibrio, essere immesse poi sul mercato. La valutazione del rapporto b/r è condotta in ogni fase della sperimentazione, compresa come: detto quella post-marketing. Il medicinale, ottenuta la sua AIC, è classificato come NAP (*National Authorised Product*), se ha ottenuto l'autorizzazione nazionale 'pura', Decentrata o di Mutuo Riconoscimento, o CAP (*Centrally Authorised Product*) se autorizzato centralmente (a livello Europeo, e quindi dall'Agenzia Europea dei Medicinali, l'EMA). La fase IV di sperimentazione o fase post-marketing inizia dopo l'immissione in commercio del medicinale e durante questa fase il profilo b/r è valutato continuamente grazie a tutte le attività che costituiscono la Farmacovigilanza, la disciplina che si occupa dell'individuazione e della segnalazione di tutte le ADR e delle informazioni di sicurezza che possono essere osservate durante l'impiego di un farmaco dopo la sua immissione in commercio. In particolare la Farmacovigilanza si pone come obiettivi specifici quelli di identificare il più precocemente possibile eventi avversi precedentemente non osservati, migliorare la conoscenza del potenziale impatto e della gravità dei rischi prevedibili associati all'uso di un medicinale, individuare sottopopolazioni esposte a rischi maggiori, identificare eventi che derivano da interazioni tra farmaci o rilevare aumenti della frequenza di reazioni avverse da farmaco già note, ed in conclusione aumentare le conoscenze sul farmaco allo scopo di renderne sempre più sicuro l'utilizzo.

Profilo b/r di un medicinale e Farmacovigilanza

La Farmacovigilanza ha un ruolo fondamentale nella continua valutazione del profilo b/r di un medicinale e se quest'ultimo subisce variazioni, le varie agenzie regolatorie possono imporre modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale. Allo stesso modo, le aziende titolari del medicinale in commercio eseguono continuamente la valutazione del profilo b/r dei loro farmaci così come richiesto dalla normativa vigente ed esse stesse possono richiedere la modifica dei termini dell'AIC

alle autorità regolatorie competenti, in relazione ai risultati della loro valutazione. La proposta fatta da un'azienda farmaceutica deve essere sempre valutata ed approvata dalla autorità regolatoria competente nazionale o europea per poter essere attuata. In conclusione, le attività di Farmacovigilanza e il conseguente continuo monitoraggio del profilo b/r di un medicinale avvengono durante l'intero ciclo di vita del medicinale al fine di garantire terapie ai pazienti efficaci e sicure nella comune pratica clinica. Ma questo significa quindi che al momento della loro commercializzazione i medicinali non sono sicuri, o sono comunque pericolosi? Per rispondere a questo quesito si devono fare alcune considerazioni nei riguardi degli studi pre-marketing. Come abbiamo già accennato, prima dell'immissione in commercio, il medicinale deve essere studiato nelle varie fasi di sperimentazione clinica, dove i diversi elementi della sperimentazione possono discostarsi molto da quello che sarà poi l'uso nella popolazione reale. Per esempio, negli studi pre-marketing i medicinali sono somministrati a pazienti selezionati, non è sempre richiesto o possibile, a seconda del farmaco considerato, la sperimentazione su popolazioni speciali (donne in gravidanza, pazienti pediatriche o anziani, pazienti con polipatologie o in trattamento con più farmaci, ecc.). Inoltre, durante gli studi clinici i pazienti sono seguiti in modo che anche la compliance del paziente sia ottimale e la somministrazione avvenga sempre nei modi e nelle dosi corrette; ancora, il numero totale dei pazienti in sperimentazione, per quanto possa essere ampio, sarà sempre decisamente minore rispetto al numero dei pazienti che assumerà potenzialmente quel determinato medicinale dopo l'immissione in commercio, cosicché l'individuazione di ADR rare o molto rare o che abbiano tempi di manifestazione molto lunghi, risulta non facile considerando i tempi relativamente brevi della sperimentazione clinica pre-marketing (in genere pochi anni). Al contrario, quando il farmaco è immesso sul mercato, e quindi utilizzato poi nella pratica clinica, a seconda dei casi potrà essere somministrato a popolazioni che non sono state oggetto di studio clinico precedente, con multimorbilità e quindi in trattamento polifarmacologico, per periodi di tempo molto lunghi, in cronico, o con cicli ripetuti, in modi e misure non corrette rispetto a quanto stabilito all'atto della concessione dell'AIC, ecc. Questo evidenzia ancor più la fondamentale importanza della Farmacovigilanza e del monitoraggio continuo nella fase post-marketing, poiché solo grazie ai dati sull'uso del medicinale nella popolazione reale si può nel tempo delinearne il reale profilo b/r.

II Periodic Safety Update Report

Uno dei principali strumenti utilizzati dalle agenzie regolatorie per monitorare il profilo b/r di un medicinale durante il suo utilizzo post-marketing è senza dubbio la valutazione del *Periodic Safety Update Report* (PSUR). Lo PSUR è un documento che ha come scopo la valutazione del rapporto b/r di un medicinale a partire dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio; è preparato dalle aziende titolari del medicinale e presentato per la valutazione alle autorità competenti con scadenze periodiche determinate dalla normativa vigente.

Il formato ed i contenuti dello PSUR sono riportati nei documenti ufficiali concordati a livello europeo e denominati *Good Vigilance Practices* o GVP (nello specifico nella *GVP Module VII - Periodic Safety Update Report*) e sono basati su quelli del *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* (PBRER) descritto nella linea guida dell'*International Council of Harmonization ICH-E2C*. La nuova legislazione di Farmacovigilanza, entrata in vigore nel 2012 (Direttiva 2010/84/EU), indica i requisiti legali in riferimento alla presentazione di uno PSUR (già presenti nella precedente legislazione) ed introduce il principio della valutazione unica e contemporanea di tutti gli PSUR contenenti lo stesso principio attivo, o associazione di più principi attivi, da parte degli Stati Membri dell'Unione Europea (*PSUR single assessment* o PSUSA), e per ogni sostanza autorizzata in più di uno Stato europeo. La nuova legislazione di Farmacovigilanza dispone inoltre la creazione di una lista di tutti i principi attivi contenente le date necessarie all'attuazione della procedura PSUSA (EURD list). La lista è pubblicata sul sito dell'EMA e aggiornata mensilmente.

Struttura e contenuti di uno PSUR

Il principale scopo dello PSUR è quello di presentare un'analisi chiara, breve e critica

del rapporto b/r di un medicinale, riportando informazioni nuove e quelle già esistenti su tutti i dati post-marketing relativi all'utilizzo del medicinale stesso. Come già discusso, grazie allo PSUR si possono avere nuove informazioni utili ad ampliare le conoscenze sul medicinale, rispetto a quelle ricavate durante le prime tre fasi della sperimentazione clinica. L'analisi presentata nello PSUR deve ovviamente comprendere una valutazione delle informazioni di sicurezza, dell'*Efficacy* del medicinale (definita come la misura in cui un farmaco ha la capacità di produrre l'effetto desiderato in condizioni ideali, come in uno studio clinico randomizzato) e della sua *Effectiveness* (definita come la misura in cui un farmaco raggiunge il suo effetto desiderato nella comune pratica clinica) che diventa disponibile durante la fase di post-marketing in rapporto a ciò che si conosceva già precedentemente dai risultati degli studi preregistrativi. La valutazione del rischio deve essere condotta su tutti gli utilizzi del medicinale, comprendendo anche l'uso *off label*, i *medication error*, l'abuso, il misuso, l'esposizione professionale, e i dati sull'eventuale mancanza di efficacia, così come stabilito nella più ampia, rispetto a quella precedente, definizione di ADR data dalla normativa di Farmacovigilanza vigente, includendo cioè anche i dati provenienti da un utilizzo del medicinale non in linea con quanto indicato nelle informazioni sul prodotto. Ancora, nel dettaglio, i dati contenuti nello PSUR, devono comprendere tutte le ADR che possono derivare da diverse fonti, come da database di Farmacovigilanza, case report o altre pubblicazioni scientifiche, informazioni derivanti da studi clinici, da studi PASS (*Post Authorisation Safety Study*) o PAES (*Post Authorisation Efficacy Study*), da studi di Farmacovigilanza attiva, di farmacoepidemiologia, metanalisi, convegni scientifici, e, con alcune specifiche, dai dati che il titolare AIC ha recuperato attivamente dal WEB. In conclusione la valutazione contenuta in uno PSUR dovrebbe riportare:

- un'analisi approfondita e critica delle informazioni che sono emerse durante l'intervallo di tempo coperto dallo PSUR per determinare se si sono generati nuovi segnali di Farmacovigilanza o se le nuove informazioni possono modificare le caratteristiche di un segnale già generato in precedenza;
- nuove informazioni rilevanti su sicurezza, sull'*effectiveness* che potrebbero avere impatto sul profilo b/r del medicinale;
- una analisi accurata del rapporto b/r del medicinale basata sui dati cumulativi disponibili a partire dai trial preregistrativi;
- se necessario, la proposta di azioni pianificate rivolte alla minimizzazione del rischio associato all'utilizzo del medicinale.

Per il dettaglio dei contenuti del documento, nel **Box 1** è riportato l'indice strutturato di uno PSUR come previsto dal Modulo VII - delle GVP.

Box 1

Indice strutturato di uno PSUR in accordo con il Modulo VII *Periodic safety update report delle Good Pharmacovigilance Practices*

TABLE OF CONTENTS

VII.B.5.1.	"Introduction".
VII.B.5.2.	"Worldwide marketing authorisation status".
VII.B.5.3.	"Actions taken in the reporting interval for safety reasons".
VII.B.5.4.	"Changes to reference safety information".
VII.B.5.5.	"Estimated exposure and use patterns".
VII.B.5.5.1.	"Cumulative subject exposure in clinical trials".
VII.B.5.5.2.	"Cumulative and interval patient exposure from marketing experience".
VII.B.5.6.	"Data in summary tabulations"
VII.B.5.6.1.	"Reference information."
VII.B.5.6.2.	"Cumulative summary tabulations of serious adverse events from clinical trials".
VII.B.5.6.3.	"Cumulative and interval summary tabulations from postmarketing data sources".
VII.B.5.7.	"Summaries of significant findings from clinical trials during the reporting interval"

VII.B.5.7.1.	“Completed clinical trials”
VII.B.5.7.2.	“Ongoing clinical trials”
VII.B.5.7.3.	“Long term follow-up”
VII.B.5.7.4.	“Other therapeutic use of medicinal product”.
VII.B.5.7.5.	“New safety data related to fixed combination therapies”.
VII.B.5.8.	“Findings from non-interventional studies”.
VII.B.5.9.	“Information from other clinical trials and sources.
VII.B.5.9 1.	“Other clinical trials.”
VII.B.5.9 2.	“Medication errors”.
VII.B.5.10.	“Non-clinical data”.
VII.B.5.11.	“Literature”.
VII.B.5.12.	“Other periodic reports”.
VII.B.5.13.	“Lack of efficacy in controlled clinical trials”.
VII.B.5.14.	“Late-breaking information”.
VII.B.5.15.	“Overview of signals: new, ongoing, or closed”.
VII.B.5.16.	“Signal and risk evaluation”.
VII.B.5.16.1.	“Summary of safety concerns”.
VII.B.5.16.2.	“Signal evaluation”.
VII.B.5.16.3.	“Evaluation of risks and new information”.
VII.B.5.16.4.	“Characterisation of risks”.
VII.B.5.16.5.	“Effectiveness of risk minimisation (if applicable)”.
VII.B.5.17.	“Benefit evaluation”
VII.B.5.17.1.	“Important baseline efficacy and effectiveness information”
VII.B.5.17.2.	“Newly identified information on efficacy and effectiveness”
VII.B.5.17.3.	“Characterisation of benefits”.
VII.B.5.18.	“Integrated benefit-risk analysis for authorised indications”.
VII.B.5.18.1.	“Benefit-risk context - medical need and important Alternatives.”
VII.B.5.18.2.	“Benefit-risk analysis evaluation”.
VII.B.5.19.	“Conclusions and actions”.
VII.B.5.20.	Appendices to the PSUR.

La EURD list e le procedure di autorizzazione di un medicinale

La *EURD list* (*European Reference Date List*) è un elenco di tutte le sostanze attive e relative combinazioni contenute nei medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Europa in più di uno Stato membro; a ciascuna di esse sono associate le corrispondenti date e scadenze di riferimento per la procedura europea PSUSA (la *European Birth Date* [EBD] del principio attivo/associazione di principi attivi, la data di inizio procedura, la frequenza di presentazione dello PSUR, la data del punto di chiusura dei dati da analizzare o *Data Lock Point* [DLP], ecc.). La EBD corrisponde alla data della prima AIC ottenuta in Europa del medicinale contenente la sostanza attiva o associazione della stessa sostanza attiva, o in alternativa corrisponde alla più antica fra le date di AIC note. La *EURD list* è entrata in vigore il 1° aprile 2013, e da quel momento le date per la presentazione dello PSUR da parte dell'azienda sono diventate obbligatorie. I medicinali contenenti i principi attivi riportati nella *EURD list* sono approvati con procedure diverse per la concessione della AIC (procedura nazionale 'pura', procedura di mutuo riconoscimento, decentralizzata, procedura centralizzata) e sono autorizzati in più di uno Stato membro europeo. Lo scopo della *EURD list* è di armonizzare le date di presentazione degli PSUR contenenti una specifica sostanza attiva/combinazione di sostanze attive ed in particolare l'intervallo temporale in cui racchiudere i dati da analizzare, insieme alla frequenza di presentazione dello PSUR, fra tutti i Paesi dell'Unione europea. Pertanto, seguendo le tempistiche indicate nella *EURD list*, tutte le aziende titolari di medicinali contenenti un dato principio attivo devono presentare nello stesso momento alle autorità competenti il relativo PSUR per la valutazione. La lista è stata creata con il coinvolgimento delle principali aziende e associazioni di aziende farmaceutiche europee per quanto riguarda la definizione delle EBD e delle DLP iniziali, mentre la frequenza di presentazione di uno specifico PSUR è stabilita ed eventualmente modificata dalle autorità regolatorie a seguito delle valutazioni di merito.

Concessione dell'AIC in Europa: aspetti relativi alla procedura di valutazione degli PSUSA

I medicinali contenenti i principi attivi riportati nella *EURD list* possono essere stati approvati con una delle diverse procedure di AIC esistenti in Europa e previste dalla Direttiva 2010/84UE e del Regolamento n.1235/2010UE.

Come discusso in precedenza le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali esistenti in Europa sono 3 e sono: la procedura di Mutuo Riconoscimento/Decentralizzata (MR/DC), la procedura centralizzata e procedura nazionale. Le prime due procedure sono procedure europee, l'ultima è, come detto, una procedura nazionale. Cominciando da quest'ultima, questa si ha quando un'azienda presenta una domanda di AIC ad uno Stato Membro e questo, valutato il relativo dossier del medicinale, rilascia un documento di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC nazionale, detta nazionale 'pura', valida solamente nello Stato membro che ha concesso l'autorizzazione).

La procedura MR/DC si ha quando due o più Stati membri sono coinvolti nel processo di valutazione di uno stesso dossier ed effettuano la valutazione insieme. In particolare, parliamo di procedura DC se si tratta di medicinali immessi in commercio per la prima volta in Europa, cioè che non abbiano già ottenuto un'AIC in uno Stato membro, e prevede la presentazione contemporanea di un dossier di registrazione identico negli Stati membri interessati; l'azienda richiedente chiede ad uno di questi Paesi di agire come Paese di riferimento (*Reference Member State* o RMS), e di preparare il rapporto di valutazione del medicinale che verrà poi esaminato e concordato con gli altri Stati partecipanti alla procedura.

Se il dossier di registrazione è valutato positivamente, ciascun Paese coinvolto concederà una AIC a livello nazionale. Si tratta invece di una procedura MR se tra i Paesi ai quali è stata inviata la domanda di AIC ce n'è uno che ha già autorizzato nazionalmente il dossier di registrazione, e in questo caso questo Paese agirà da RMS. Anche qui, la finalizzazione della procedura di valutazione prevede la concessione di una AIC nazionale. L'ultimo tipo di AIC di un medicinale esistente in Europa è quella centralizzata; il dossier di registrazione è presentato all'EMA, e in caso di concessione dell'autorizzazione il medicinale deve intendersi autorizzato in tutti gli stati europei contemporaneamente.

Ora, quindi, i medicinali autorizzati dall'EMA non hanno una autorizzazione rilasciata a livello nazionale, come invece accade per i medicinali autorizzati nazionalmente o con la procedura MR/DC: indichiamo pertanto i medicinali con AIC nazionale e MR/DC *Nationally Authorised Products*, o NAP, e quelli autorizzati dall'EMA *Centrally Authorised Products* o CAP.

Le procedure PSUSA sono leggermente diverse a seconda della natura dell'AIC dei prodotti coinvolti. Per i medicinali CAP, o dove gli PSUR per un principio attivo siano di CAP e NAP contemporaneamente, la valutazione dello PSUSA è gestita direttamente dall'EMA, che svolge la sua valutazione attraverso uno dei suoi comitati, il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (o PRAC). Se la procedura PSUSA non include medicinali autorizzati centralmente, la valutazione è sotto la responsabilità del Gruppo di Coordinamento per le procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate - medicinali umani (*Co-ordination group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - human*, o CMDh), come stabilito dalla nuova normativa di Farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE art. 107sexies, 1(a) e 1(b)). Il CMDh, istituito con la Direttiva 2004/27/UE, fa capo all'*Heads of Medicines Agencies*, un network dei direttori delle Agenzie nazionali competenti per i medicinali (e non all'EMA). E' composto da 1/2 rappresentanti per ogni Stato membro, nominati per un periodo di 3 anni, rinnovabile. Il gruppo, nato allo scopo di esaminare ogni questione collegata alle AIC dei medicinali autorizzati in più di uno Stato membro non centralizzati, ha visto allargare dalla nuova normativa i propri compiti in materia di Farmacovigilanza, ed in particolare è stato incaricato di gestire la procedura PSUSA per i NAP.

La procedura creata dal CMDh per la gestione PSUSA NAP (*CMDh Standard Operating Procedure on the processing of PSUR single assessment procedures for Nationally Authorised Products* [CMDh/322/2014]) è riassunta in **Tabella 1**.

Tabella 1 Tempistiche della procedura di valutazione PSUSA NAP (come riportato all'Allegato 1 della procedura CMDh/322/2014).

PSUR TIMETABLE	
Day	Event
<i>Submission Deadline Date</i> (= DLP + 70 or 90 days)	PSUR received
1	Start of procedure; EMA provides pre-filled Assessment Report template and Timetable to the lead MS
60	Circulation of Preliminary Assessment Report to Member States and PRAC Members and EMA procedure management. EMA to provide AR to MAHs contact points.
90	Member States (only consolidated comments per delegation) and MAHs send comments on the preliminary report.
105	Updated lead MS assessment report sent to Members States and PRAC members
120 (<i>next PRAC meeting</i>)	PRAC recommendation and adoption of AR
	If PRAC recommends maintenance - procedure finalised here
	If PRAC recommends variation, suspension, revocation - PRAC recommendation sent to CMDh
<i>Within 30 days of receipt by CMDh</i>	CMDh position on recommendations for regulatory action
	Consensus position - binding, procedure finalised here
	Majority position - sent to European Commission for Decision making process

Come già detto, le aziende titolari di AIC di medicinali, devono presentare gli PSUR dei loro prodotti rispettando le tempistiche riportate nell'*EURD list*. La *timetable* della procedura è così strutturata; al giorno 1 inizia il processo di valutazione, e lo Stato Membro che dirige il procedimento, così come da precedente assegnazione del CMDh (il *Lead Member State* o LMS), avrà 60 giorni di tempo per valutare gli PSUR presentati e produrre il relativo *Preliminary Assessment Report* (il rapporto di valutazione preliminare o PAR). Il PAR è inviato alle ditte coinvolte, agli Stati Membri (nella persona dei membri del CMDh) e al PRAC, che a loro volta avranno 30 giorni per inviare eventuali commenti (Giorno 90). La versione finale del documento, il *Final AR* o FAR, che tiene conto degli eventuali commenti, è inviata agli Stati Membri e al PRAC entro il giorno 105. Durante la prima riunione del PRAC successiva al il giorno 120 della procedura, il FAR è adottato con o senza modifiche e viene emessa la relativa raccomandazione. Se la decisione è per il mantenimento dell'AIC, ovvero non sono raccomandate modifiche ai termini della autorizzazione, la procedura termina qui e il risultato della valutazione è pubblicato sul sito dell'EMA (senza la necessità del parere della CMDh, che adotta per silenzio-assenso). Se la raccomandazione è invece quella di modificare, sospendere o revocare l'AIC, questa è inviata al CMDh, che entro 30 giorni dal ricevimento prenderà le decisioni finali per l'azione da adottare. Se vi è una posizione di consenso a livello CMDh, ovvero tutti i MS concordano sui termini della finalizzazione: la raccomandazione diventa giuridicamente vincolante e quindi immediatamente applicabile. Se la votazione al CMDh è presa a maggioranza, ovvero alcuni MS non concordano sulla finalizzazione proposta: la raccomandazione è inviata alla Commissione Europea per adozione ed emissione di un parere legalmente vincolante. In seguito alla ricezione della decisione della Commissione Europea, le autorità competenti degli Stati Membri adottano le misure necessarie per mantenere, variare, sospendere o revocare l'AIC entro 30 giorni.

Il progetto si è sviluppato all'interno della attività di gestione degli PSUR assegnati all'Italia all'interno della procedura europea PSUSA per i medicinali NAP e con inizio procedura compreso tra il 1 luglio e il 31 dicembre 2016. Al contempo, è stato effettuato un esame dei punti di forza e di debolezza di questa nuova procedura. A tal fine, sono stati studiati nel dettaglio la struttura e il contenuto di uno PSUR, il modo più opportuno ed utile per poter svolgere una sua critica analisi e valutazione; si è inoltre familiarizzato con la procedura europea e la sua applicazione come attività dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA e tutte le singole fasi del processo di valutazione procedura PSUSA.

Come esempio di procedura sottoposta ad analisi, e che pertanto verrà descritta di seguito, si riporta quella per **delapril** (PSUSA/00000946/201501), principio attivo facente parte della famiglia degli ACE-inibitori.

Metodi e Risultati

Il progetto è stato sviluppato presso l'Agenzia Italiana del Farmaco, che è l'autorità competente in Italia per i medicinali per uso umano. All'interno dell'Agenzia le procedure PSUSA sono valutate nell'Ufficio di Farmacovigilanza. Il progetto è stato condotto sulle procedure assegnate all'Italia dal CMDh, utilizzando le procedure interne stabilite per la valutazione delle procedure PSUSA NAP. L'assegnazione delle procedure PSUSA NAP agli Stati Membri dell'Unione Europea viene effettuata dal CMDh nel corso delle riunioni mensili che si svolgono all'EMA. Prima della riunione, un documento Excel è inviato dalla segreteria del CMDh a tutti gli Stati Membri attraverso la casella di posta elettronica europea EudraMail dedicata ai membri del CMDh. Il file contiene un estratto dell'*EURD list*, vale a dire l'elenco delle sostanze attive coinvolte nelle procedure PSUSA NAP con inizio 6 mesi dopo la circolazione della lista e tutte le informazioni contenute nella *EURD list* relative (DLP, frequenza di presentazione dello PSUR, ecc.). Dopo l'invio di questa lista, che funziona come elenco di pre-assegnazione dei principi attivi, ogni Stato Membro dell'Unione Europea può candidarsi per l'assegnazione di una o più procedure. Durante il meeting del CMDh seguente, le procedure PSUSA NAP sono assegnate secondo le regole stabilite nella SOP dedicata (*CMDh Standard Operating Procedure on the processing of PSUR single assessment procedures for Nationally Authorised Products* [CMDh/322/2014]) e tenendo conto delle preferenze espresse dai Paesi che si sono candidati.

Il nostro compito come ufficio di Farmacovigilanza AIFA è quello di far circolare la lista di pre-assegnazione agli indirizzi di posta elettronica del personale dell'Ufficio di Farmacovigilanza con un invito a manifestare interesse per l'assegnazione della procedura e, nel caso, a indicare il team di assessor che si propone per la valutazione. Ogni richiesta per l'assegnazione di una procedura è ricevuta e accolta. Come step ulteriore, è inviato alla casella di posta elettronica del CMDh l'elenco aggiornato con tutte la proposta di *rappourtership*.

Dopo il meeting di CMDh, l'elenco aggiornato con le assegnazioni delle procedure ai vari Stati Membri è ufficializzato e caricato nel database del sistema documentale dell'EMA, il *Managing Meeting Documents* o MMD, contenente la documentazione dei meeting dei principali gruppi dell'EMA ed anche del CMDh. Contemporaneamente, le informazioni su ogni eventuale assegnazione all'Italia sono inviate alla lista dei contatti di posta elettronica dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA.

In seguito, il giorno prima dell'inizio della procedura di valutazione di uno PSUSA assegnato all'Italia, una e-mail contenente un link alla documentazione da valutare è inviata a una casella di posta dedicata, e in alcuni casi, caricata nello *PSUR Repository*, uno spazio virtuale in cui è memorizzata tutta la documentazione relativa alle procedure di valutazione PSUSA, come previsto dall'articolo 25 bis del Reg. (CE) 726/2004. Questo articolo di legge dispone che l'Agenzia debba istituire e mantenere un database (il *repository*) per gli PSUR dei medicinali autorizzati in Europa coinvolti nella procedura PSUSA insieme alle corrispondenti relazioni di valutazione; all'articolo 107 comma 1 e all'articolo 28 comma 2 è invece disposto che tutte le procedure PSUR debbano essere presentate per via elettronica per essere prontamente a disposizione dei valutatori a livello nazionale. La procedura ha seguito segue quindi i tempi indicati nella relativa SOP (**Tabella 1**) fino alla sua finalizzazione.

Valutazione dello PSUR di un medicinale: il delapril

In questa sezione si descrive un esempio dell'applicazione della nuova procedura PSUSA NAP, per la gestione e la valutazione del profilo rischio beneficio dei medicinali autorizzati in Europa contenenti un principio attivo appartenente alla classe degli ACE-inibitori, il delapril. Esso è farmaco antipertensivo indicato da solo o in associazione per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, dello scompenso cardiaco e della cardiopatia ischemica. Il *lead Member State* responsabile di condurre la procedura, e quindi della valutazione del profilo b/r del medicinale, è l'Italia, pertanto la valutazione è stata effettuata dall'AIFA. Così come riportato nell'*EURD list* il periodo ricoperto dallo PSUR oggetto del presente studio ha compreso l'intervallo di tempo tra il 12 gennaio 2012 ed il 16 gennaio 2015 (trattandosi di uno PSUR con frequenza triennale).

Alcuni dei dati riportati nello PSUR sono illustrati qui di seguito:

- i pazienti esposti al farmaco durante i trials clinici pre-registrativi sono stati 1397;
- i pazienti esposti durante la fase di post-marketing nel periodo di riferimento dello PSUR sono stati 3,638,000 per anno;
- durante il periodo studiato e considerando l'utilizzo del farmaco sia in monoterapia che in associazione, sono stati riportati 794 casi di reazione avversa, di cui 449 con esito grave;
- le reazioni che si sono verificate hanno coinvolto più frequentemente le seguenti *System Organ Class* (SOC): infezioni (129 ADR di cui 72 gravi), apparato respiratorio (80 ADR di cui 28 gravi), pelle e tessuti sottocutanei (75 ADR di cui 18 gravi), disturbi generali e nel sito di somministrazione (39 ADR, 9 gravi) e disturbi al sistema nervoso (29 ADR, di cui 9 gravi);
- le ADR più frequentemente riportate sono state: tosse (47 casi), aumento dell'alanina-amminotransferasi (20 casi), aumento dell'aspartato-amminotrasferasi (20 casi), aumento della gamma-glutamilttrasferasi (15), prurito (15), rash (15), disgeusia (6 casi);
- l'analisi di questi dati non ha portato all'individuazione di nuovi segnali, ma ha ribadito l'associazione tra uso di delapril e rischi già identificati precedentemente e conosciuti per gli ACE-inibitori, e cioè angioedema, insufficienza renale e iperkaliemia. I dati cumulativi, cioè i casi registrati dall'inizio della commercializzazione dei medicinali contenenti delapril e relativi al rischio di angioedema sono stati 58 incluso 1 caso con esito fatale, di cui 10 occorsi nel periodo valutato in questa procedura; per il rischio di insufficienza renale acuta si sono verificati cumulativamente 99 casi, inclusi 17 gravi e 2 con esito fatale, di cui 3 nel periodo di riferimento; per il rischio di iperkaliemia si sono verificati 33 casi dei quali 5 gravi, nessuno con esito fatale, di questi 1 verificatosi nel periodo di riferimento.

Le conclusioni della valutazione sono state le seguenti: il profilo b/r associato all'uso del delapril rimane favorevole, i benefici associati al suo utilizzo superano i rischi.

Esaminate le informazioni presenti nelle "informazioni del prodotto" dei medicinali esaminati, si è suggerito in alcuni casi l'aggiornamento della sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) con l'aggiunta di angioedema, insufficienza renale e iperkaliemia come ADR che occorrono con frequenza non nota, ove non presenti questi dati. Inoltre è stata proposta l'aggiunta nella SOC disturbi immunitari, di "angioedema con frequenza non nota", nella SOC disturbi delle vie urinarie, "insufficienza renale con frequenza non nota", nella SOC parametri di laboratorio "iperkaliemia con frequenza non nota".

La proposta dei valutatori è stata inviata ai titolari di AIC che hanno partecipato alla procedura, agli altri Stati membri e al PRAC. La versione finale consolidata del documento è poi stata presentata al PRAC e discussa. Le proposte dell'Italia sono state accettate a maggioranza, quindi sono state inviate al CMDh che le ha ratificate. Le conclusioni della valutazione sono pertanto diventate vincolanti e i titolari di AIC dei medicinali contenenti delapril hanno presentato, ove necessario, una domanda di variazione dei termini dell'AIC per richiedere l'adeguamento alle conclusioni della procedura PSUSA.

Discussione

La valutazione del rapporto b/r di un medicinale è di fondamentale importanza per garantire il profilo di sicurezza di un medicinale nella pratica clinica. Le agenzie regolatorie effettuano un monitoraggio continuo dei dati relativi all'utilizzo di un medicinale, analizzando tutte le informazioni post-marketing ed in particolar modo indagando sulle ADR che si verificano con l'uso del farmaco nella *real life*. Pertanto la valutazione del profilo b/r di un medicinale è un processo che interessa l'intero ciclo di vita di un farmaco. Le aziende farmaceutiche titolari delle AIC di medicinali collaborano nella valutazione del profilo b/r di un medicinale così come stabilito nella legislazione in vigore. Gli studi preregistrativi sono molto importanti per fornire informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale, ma essi come già discusso ampiamente in precedenza hanno evidenti limiti. Con l'entrata in vigore della nuova legislazione di

Farmacovigilanza è stato introdotto in Europa il principio della valutazione unica e coordinata degli PSUR dei medicinali contenenti lo stesso principio attivo/associazione di principi attivi autorizzati in più di uno Stato Membro. Le nostre prime impressioni e valutazioni su questo nuovo tipo di procedura sono state le seguenti:

- 1) per la prima volta la gestione e la valutazione del profilo b/r di un medicinale è effettuata da tutti gli Stati Membri in collaborazione e nello stesso momento; questo porta ad un miglioramento nella qualità dei risultati ottenuti da questo tipo di procedura in quanto sono coinvolti gli esperti di più agenzie contemporaneamente, i dati di tutti i farmaci in commercio sono analizzati cumulativamente, e infine la valutazione è riesaminata da almeno due gruppi europei prima della sua finalizzazione;
- 2) i risultati della valutazione delle procedure PSUSA sono pubblicati sul sito web EMA o della Commissione Europea e le decisioni finali devono essere obbligatoriamente adottate dalle aziende farmaceutiche, nei tempi previsti; tutto questo porta ad una armonizzazione delle informazioni sul prodotto dei medicinali in tutto il territorio europeo;
- 3) la procedura consente di risparmiare risorse in quanto viene effettuata un'unica valutazione che è gestita a livello centrale e che copre tutti i farmaci contenenti lo stesso principio attivo, invece di attuare molte procedure per i diversi farmaci, con scadenze periodiche diverse da rispettare, e da valutare separatamente in diversi Stati membri. Lo stesso vale anche per le aziende farmaceutiche titolari delle AIC, che hanno così un termine unico di presentazione degli PSUR per ciascuno dei loro prodotti, e quindi non sono più obbligate ad una presentazione specifica in ogni Stato membro dove il loro prodotto è commercializzato.

Le nostre valutazioni e analisi hanno individuato anche le seguenti debolezze della procedura: molte autorizzazioni all'immissione in commercio sono state concesse alcuni decenni fa, quando la legislazione farmaceutica europea aveva requisiti, procedure ed aspetti regolatori molto diversi (anche in termini di studi di efficacia e di sicurezza richiesti per la concessione dell'AIC) rispetto ad oggi. Inoltre le AIC possono essere state concesse da Stati membri diversi su dossier differenti, pertanto per alcuni principi attivi i medicinali autorizzati nel territorio europeo possono differire in modo sostanziale per indicazioni, controindicazioni, avvertenze e per le altre caratteristiche del prodotto. Quindi la valutazione coordinata e contemporanea di PSUR di medicinali con caratteristiche autorizzative distanti pone molte difficoltà di valutazione per la armonizzazione delle informazioni. A quasi 2 anni di esistenza, la valutazione degli PSUSA ha rivelato quindi delle difficoltà procedurali che in alcuni casi al momento non hanno trovato una soluzione solida e percorribile in tutti i casi esaminati. Sulla base della considerazione logica che se alcuni farmaci contengono lo stesso principio attivo/associazione di principi attivi, i termini dell'AIC (cioè per una data indicazione, le controindicazioni e il profilo di sicurezza) dovrebbero essere più o meno sovrapponibili. Questo non è risultato sempre vero per l'Europa, e questo paradosso è ancora lontano dal potersi risolvere definitivamente, specialmente in alcuni dei casi esaminati. Questo fenomeno è, naturalmente, molto più evidente per i NAP che per i CAP, anche se sono stati descritti casi in cui, dopo la concessione di un'AIC centralizzata (CAP), si è cercato di modificare i termini dell'AIC del NAP (con lo stesso principio attivo del CAP e già sul mercato da diversi anni) col tentativo di far diventare il NAP come il CAP sulla base di un solo riesame dei dati di efficacia e sicurezza, ma questo tipo di azione è stato in diversi casi senza successo, come da casi giudiziari relativi.

Dal nostro punto di vista, le debolezze della procedura determinano in taluni casi specifici l'impossibilità di realizzare pienamente quanto nell'idea originaria del legislatore, e cioè il poter disporre a livello europeo di AIC che siano paragonabili e confrontabili in ciascuno degli Stati Membri.

Bibliografia

- [1] Holden WL. Benefit-Risk Analysis. A Brief Review and Proposed Quantitative Approaches. *Drug Safety*. 2003; 26(12):853-62.
- [2] Edwards IR, Wiholm BE, Martinez C. Concepts in Risk-Benefit Assessment. A Simple Merit Analysis of a Medicine. *Drug Safety*. 1996; 15(1):1-7.
- [3] Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(8):743-5.

-
- [4] Schosser R. Risk/Benefit Evaluation of Drugs: The Role of the Pharmaceutical Industry in Germany. *Eur Surg Res.* 2002; 34:203-207.
 - [5] Honig P. Benefit and Risk Assessment in Drug Development and Utilization: A Role for Clinical Pharmacology. *Clinical Pharmacology Therapeutics.* 2007; 82(2):109-12.
 - [6] Guo JJ, Pandey S, Doyle J, et al. Review of Quantitative Risk-Benefit Methodologies for Assessing Drug Safety and Efficacy-Report of the ISPOR Risk-Benefit Management Working Group Value in health. Volume 13, number 5, 2010.
 - [7] Simon LS. Pharmacovigilance: towards a better understanding of the benefit to risk ratio. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (S2):88-9.
 - [8] Arnaiz JA, Carné X, Riba N, et al. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57(1):89-91.
 - [9] Hughes DA, Bayoumi AM, Pirmohamed M. Current Assessment of Risk-Benefit by Regulators: Is It Time to Introduce Decision Analyses? *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(2):123-7.
 - [10] Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, et al. Pharmacovigilance in Perspective *Drug Safety.* 1999; 21:429-447.
 - [11] Mussen P, Salek S, Walker S. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines - part 1: the development of a new model using multi-criteria decision analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety Supplement.* 2007; 16(S1):S2-S15.