

IL PIANO DI GESTIONE DEL RISCHIO COME STRUMENTO DI FARMACOLOGIA CLINICA

The Risk Management Plan as a Tool in Clinical Pharmacology

Virginia Biffignandi, Marta Nobile

Pharmacovigilance Department, VI.REL Consulting, Torino

Keywords

Pharmacovigilance
Risk Management Plan
Regulatory procedures
CTD

Abstract

Proactive risk management is a cornerstone of the EU regulatory framework governing medicinal products. The Risk Management Plan is a modular, integrated document, which continuously changes during the life cycle of a medicinal product. The concept encompasses: 1) characterisation of "safety concerns", i.e., the material risks of the product, and then for each safety concern; 2) the "pharmacovigilance plan," i.e., a detailed description of planned activities intended to gain further knowledge; and 3) "risk minimisation plan," i.e., a detailed description of activities that are intended to reduce the possibility of harm to the patient.

Every update of a Risk Management Plan (RMP) changes the physiological pattern of a medicine, through updated analyses of the benefit-risk ratio. The RMP is a new, living concept tool in clinical pharmacology, exceeding the logic and usefulness of traditional monographs.

Introduzione

Il Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP) è un documento complesso e multidisciplinare, con un formato modulare che richiede una vasta quantità di dati che comprendono fasi di sviluppo farmacologico sia pre-cliniche che cliniche. Dopo le versioni iniziali, che riflettono i dati raccolti durante il periodo di sviluppo, il RMP si arricchisce con elementi post-autorizzativi, delineando il quadro comportamentale del farmaco nella vita reale.

Gestione del rischio

Nessun farmaco è privo di rischi; i benefici di un farmaco devono essere sempre valutati alla luce dei suoi rischi. L'obiettivo di una strategia di gestione del rischio è assicurare che il bilancio rischi-benefici di un farmaco resti positivo nel tempo quando il farmaco viene utilizzato nel mondo reale.

Il concetto di gestione del rischio si trova alla base delle normative Europee che regolano i prodotti medicinali. Tale concetto è basato su tre punti cardine:

- Individuazione delle criticità e dei possibili rischi per il soggetto esposto al farmaco (ricordiamo che il rischio non è solo relativo all'assunzione del prodotto medicinale, ma può anche essere correlato all'esposizione professionale);
- Pianificazione della farmacovigilanza: una volta individuate le criticità occorre costruire un insieme di azioni volte a controllare il farmaco in modo da poter approfondire la conoscenza dei rischi individuati;
- Minimizzazione del rischio: una volta apprese le informazioni relative ai rischi legati ad un determinato prodotto occorre pianificare, in modo molto dettagliato, tutte le azioni che verranno messe in atto per ridurre al minimo (è quasi impossibile la totale eliminazione) il rischio.

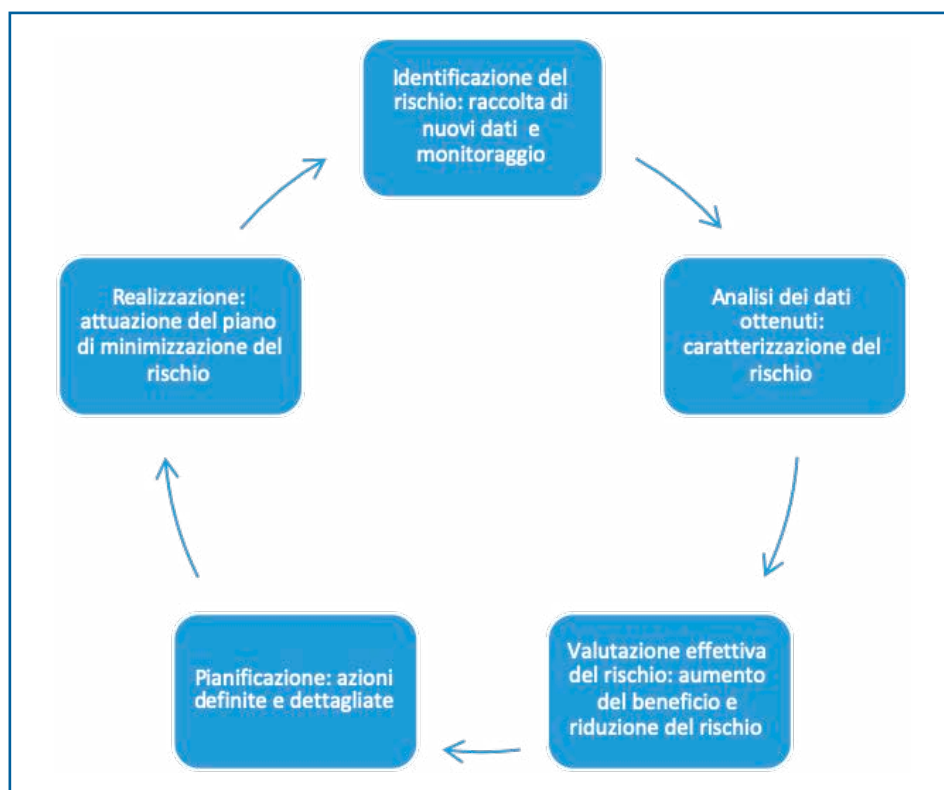
Questi tre aspetti si incontrano ed incorporano in un unico documento: il piano di gestione del rischio [1].

Come si evince dalla **Figura 1**, la gestione del rischio attraversa 5 fasi:

1. Identificazione: grazie alla continua raccolta di dati relativi al prodotto di interesse, il rischio viene identificato;

2. Analisi: il rischio deve quindi essere caratterizzato, per valutare il suo grado di incidenza sul rapporto rischio/beneficio;
3. Valutazione: viene stabilito il rapporto rischio/beneficio e si cercano metodi per aumentare il beneficio o per ridurre il rischio;
4. Pianificazione: i metodi individuati nella fase precedente vengono selezionati e inseriti in un piano di azioni definite e dettagliate;
5. Realizzazione: in questa fase vengono attuate le azioni precedentemente pianificate.

Figura 1 Ciclo di gestione del rischio.



Quest'ultima fase non è conclusiva, si parla infatti di ciclo di gestione del rischio perché è necessario un continuo monitoraggio dell'effettivo funzionamento del piano di minimizzazione del rischio e ciò avviene con una raccolta di dati continuativa e periodica.

Piano di gestione del rischio

Il Piano di Gestione del Rischio costituisce un documento integrato e modulare, che si rinnova durante tutto il ciclo vitale del farmaco, arricchendosi in continuazione di elementi nuovi e mutando la fisiologia stessa del farmaco di cui si occupa attraverso l'analisi del rapporto rischio/beneficio.

Il Piano di gestione del Rischio può essere richiesto dalle Autorità Competenti in ogni momento del ciclo vitale del farmaco, sia in fase pre- che post-autorizzativa. Ci sono tuttavia delle situazioni in cui è importante presentarlo:

- al momento della richiesta per una nuova Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), specialmente per prodotti che contengono nuovi principi attivi, che sono medicinali biosimilari, medicinali ibridi o generici per i quali sono stati identificati problemi di sicurezza nell'originatore;
- quando è necessario apportare importanti modifiche all'AIC (per esempio quando si cambia la via di somministrazione o il processo di produzione);
- su iniziativa del Titolare di AIC, nel caso in cui identifichi uno o più problemi di sicurezza nel suo prodotto [2].

Inizialmente, questo documento deve rispondere non solo ai requisiti delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP), e in particolare della GVP Modulo V Revisione 2 [3] e al modello revisione 2.0.1 aggiornato a novembre 2018, ma vi è la necessità che le informazioni contenute in altre sezioni del dossier di registrazione (ad esempio le *overviews* ed i *summaries* clinici) siano armonizzate con i dati di farmacovigilanza e ne supportino la robustezza e la rilevanza. La mappatura tra le sezioni del RMP ed altri moduli del common technical document (CTD) viene presentata nella **Tabella 1**.

Tabella 1 Mappatura dei moduli del RMP in confronto ai moduli del CTD [3].

Moduli del RMP	Moduli del CTD
Part I - Product(s) overview	Modulo 2.3 - Quality overall summary Modulo 3
Modulo SI - Epidemiology of the indication(s) and target population(s)	Modulo 2.5 - Clinical overview
Modulo SII - Non-clinical part of the safety specification	Modulo 2.4 - Non-clinical overview Modulo 2.6 - Non-clinical written and tabulated summaries Modulo 4 - Non-clinical study reports
Modulo SIII - Clinical trial exposure	Modulo 2.7 - Clinical summary Module 5 - Clinical Study reports
Modulo SIV - Populations not studied in clinical trials	Modulo 2.5 - Clinical overview
Modulo SV Post-authorisation experience	Modulo 2.5 - Clinical overview
Modulo SVI - "Additional EU requirements for the safety specification"	Dati non presenti nel CTD (ad esempio, una discussione sul potenziale di uso illecito, come nel caso di stupefacenti)
Modulo - SVII Identified and potential risks	Modulo 2.5 Clinical overview (include le conclusion sul rapporto beneficio-rischio) Modulo 2.7 Clinical summary Modulo 1.4.3 (RCP)
Parte III - Pharmacovigilance plan (including post-authorisation safety studies)	Modulo 2.5 Clinical overview (include le conclusion sul rapporto beneficio-rischio) Modulo 2.7 Clinical summary
Parte IV - Plans for post-authorisation efficacy studies	Modulo 2.5 Clinical overview (include le conclusion sul rapporto beneficio-rischio) Modulo 2.7 Clinical summary
Parte V - Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities)	Modulo 2.5 Clinical overview (include le conclusion sul rapporto beneficio-rischio) Modulo 2.7 Clinical summary

Il livello di dettaglio nella presentazione dei dati (ad esempio, il calcolo dell'esposizione ai pazienti in fase pre-registrativa) è fondamentale per inquadrare in un contesto appropriato la discussione e la categorizzazione dei "problemi di sicurezza" (*safety concerns*) (**Tabella 2**).

Tabella 2 Definizione dei "safety concerns" [3].

Rischio identificato	Un evento (o situazione) nocivo per il quale vi è adeguata evidenza dell'associazione con il medicinale in oggetto
Rischio potenziale	Un evento (o situazione) nocivo per il quale vi sono fondati sospetti di una associazione con il medicinale in oggetto, ma tale associazione non è stata confermata (ad esempio, un rischio inerente alla classe farmacologica di appartenenza del medicinale)
Rischi identificati e potenziali importanti	Un rischio (o situazione) identificato o potenziale che può o potrebbe avere un impatto sul rapporto beneficio-rischio del prodotto o implicazioni per la salute pubblica (ad esempio, un allungamento dell'intervallo QT)
Informazioni mancanti	Una informazione ignota ma clinicamente significativa circa il prodotto medicinale, correlata alla sua sicurezza o al suo impiego in determinate popolazioni (ad esempio, l'uso durante la gravidanza o l'allattamento, l'utilizzo nella popolazione pediatrica)
"Safety Concerns"	Un rischio importante, identificato o potenziale, o una informazione mancante
Rapporto beneficio-rischio	Una valutazione degli effetti terapeutici positivi del prodotto medicinale in relazione ai rischi del suo utilizzo, ad esempio i rischi correlati alla qualità, sicurezza o efficacia del prodotto che coinvolgono la salute pubblica o del singolo paziente o popolazione di pazienti

A fronte di questa categorizzazione, vengono emanate le specifiche di sicurezza del prodotto, che caratterizzano ciascun rischio importante, identificato o potenziale, e comprendono una lista di informazioni mancanti e modalità di reperimento di nuovi dati. Per ciascun problema di sicurezza, vengono successivamente implementate delle attività routinarie o addizionali, come studi di sicurezza post-autorizzativi, allo scopo di aumentare la conoscenza sul farmaco. Inoltre, per ciascun problema di sicurezza, si prevedono misure di minimizzazione del rischio, sia routinarie (come le informazioni di prodotto), sia eccezionali, come le comunicazioni dirette agli operatori sanitari ed il materiale educativo per i pazienti.

Il piano di gestione del rischio rappresenta quindi un potente strumento di farmacologia clinica, che supera la logica e l'utilità delle monografie tradizionali, estendendo le informazioni in un contesto "vivente" e di stretta utilità pratica.

Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza

Una volta che il farmaco ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, verrà utilizzato nei normali ambiti terapeutici, per un gran numero di pazienti, i quali possono differire dalla popolazione dello studio. Inoltre, gli effetti collaterali rari appaiono evidenti solo dopo lunghi periodi di utilizzo. Pertanto è importante identificare nel più breve tempo possibile eventuali rischi nuovi o modificati e continuare a raccogliere informazioni sia di sicurezza che di efficacia.

In farmacovigilanza, le attività relative alla produzione documentale non terminano con la presentazione di una versione "finale" di un dato documento, a differenza di altri rapporti come i moduli 2.4 e 2.5 che vivono solamente allo scopo di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. La differenza sostanziale tra questi ultimi e i documenti di farmacovigilanza, come ad esempio il Piano di Gestione del Rischio, risiede nel fatto che la farmacovigilanza è un'attività che permane per tutto il ciclo vitale del farmaco, arricchendosi in continuazione di elementi nuovi e mutando la fisiologia stessa del farmaco di cui si occupa attraverso l'analisi del rapporto rischio/beneficio. In altre parole, la farmacovigilanza è un metodo di diagnostica continua del comportamento del farmaco nella vita reale.

Lo stesso impianto legislativo Europeo, in vigore dal 2012, enfatizza il concetto di ciclo vitale all'interno di un sistema di gestione del rischio di un medicinale, con una propensione abbastanza limitativa verso il rischio e una sostanziale minor attenzione nei confronti dei benefici. In realtà, le informazioni che vengono raccolte ad intervalli regolari su un dato medicinale e che costituiscono l'ossatura delle attività di farmacovigilanza, dai casi spontanei ai segnali di sicurezza, passando per la mole di dati pubblicata quotidianamente nella letteratura scientifica, costituiscono uno strumento molto potente e sotto-utilizzato di farmacologia clinica.

Al momento in cui si redigono i vari moduli che costituiscono il dossier di registrazione, vi è solamente una esperienza clinica limitata, in termini quantitativi (numero di pazienti trattati) e qualitativi (esclusione delle popolazioni più esposte al rischio, come le donne in gravidanza, la popolazione pediatrica e quella geriatrica). Questa limitazione è cruciale, in quanto non consente di valutare il reale potenziale farmacologico di un prodotto, né di considerare eventuali suoi utilizzi non inizialmente previsti ma potenzialmente positivi. Peraltro, questa iniziale limitata conoscenza di una nuova sostanza è comune anche ad altri aspetti del farmaco in registrazione, come quelli di qualità, se si pensa al periodo molto breve degli studi di stabilità necessari ad ottenerne l'approvazione all'immissione in commercio (6 mesi). Tale autorizzazione (AIC) viene concessa sulla base di dati clinici che indicano un beneficio terapeutico superiore al rischio (ovvero un rapporto rischio/beneficio positivo), in un momento di norma molto antecedente alla valutazione regolatoria. Le attività di farmacovigilanza sono state implementate anche per colmare questa sostanziale "ignoranza" e per caratterizzare ulteriormente, e in maniera continuativa, tale rapporto, come fosse un cruscotto in perenne funzione di misurazione e allerta, che consenta la verifica costante del comportamento del farmaco e delle sue relazioni con sottogruppi di popolazione prima non indagati (ad esempio, pazienti con insufficienza epatica a rischio di interazioni farmacologiche).

La gestione del rischio, in effetti, non si rivolge solamente alle reazioni avverse o ai rischi in alcune popolazioni, ma determina un valore aggiunto di conoscenze nel contesto dei benefici. L'efficacia di un farmaco nella pratica clinica quotidiana non compromessa dai criteri selettivi degli studi clinici può differire in misura rilevante rispetto al comportamento osservato in condizioni standardizzate. Un particolare sottogruppo di pazienti all'interno della popolazione a cui è rivolta una terapia si può rivelare a più alto rischio (vedi l'esempio classico dell'effetto teratogeno della talidomide) o

viceversa può mostrare una efficacia superiore alla media (il metotressato ha acquisito numerose indicazioni supplementari, oltre a quella di citostatico, in popolazioni e condizioni cliniche completamente diverse da quelle studiate in origine, come l'artrite reumatoide giovanile).

Situazioni particolari di un Piano di Gestione del Rischio

Vi sono situazioni molto diverse tra loro nella redazione e nel mantenimento di un RMP. In Europa, esistono quattro differenti procedure autorizzative: centralizzata, decentralizzata, mutuo riconoscimento o puramente nazionale (che coinvolge un solo Stato Membro). Tali procedure regolatorie possono essere impiegate in relazione al tipo di prodotto medicinale, alle indicazioni terapeutiche proposte e ad altre considerazioni regolatorie (ad esempio, l'esistenza di una AIC valida in uno Stato Membro intestata allo stesso titolare di AIC).

La redazione di un RMP è obbligatoria per qualunque nuova richiesta di AIC nell'Area Economica Europea (EEA), senza distinzione tra la procedura usata e la base legale della richiesta. Contrariamente ad altri documenti regolatori, il RMP non è un documento unico, ma viene organizzato in maniera modulare. Ciò significa che il RMP consiste di diverse parti, alcune delle quali sono ulteriormente suddivise in numerosi moduli o appendici. Ogni sezione o modulo può essere aggiornata e sottomessa nuovamente all'Autorità regolatoria indipendentemente dalle altre. Inoltre, non tutte le sezioni di un RMP devono essere popolate al momento della richiesta di AIC, dipendendo dalla base legale del dossier registrativo (ad esempio, per i farmaci generici, si usa una versione abbreviata che elimina numerose sezioni, mentre per un prodotto di associazione fissa che contiene una nuova sostanza attiva, si applica il criterio di proporzionalità del rischio, focalizzandosi sulla nuova sostanza).

Gli esempi che seguono delineano scenari regolatori differenti e il loro impatto sulla reazione del RMP.

Esempio 1 - Nuova sostanza attiva

Presumiamo di avere una nuova sostanza attiva (quindi mai autorizzata in precedenza) che dovrà essere registrata tramite procedura centralizzata.

Nella fase preparatoria, occorre che l'esperto di farmacovigilanza organizzi incontri iniziali con lo staff che ha sviluppato il prodotto, in maniera da definire tempistiche e responsabilità e di discutere in dettaglio la tossicologia e la farmacologia della sostanza attiva, le attività pianificate di farmacovigilanza (ad esempio quelle proprie degli studi clinici in corso) e le eventuali misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (ad esempio, una brochure informativa per il medico, una scheda paziente, ecc.).

In una fase successiva, l'esperto di farmacovigilanza prepara una bozza di RMP, la quale contiene tutte le informazioni che possono essere desunte indipendentemente da analisi statistiche. Ad esempio, le informazioni epidemiologiche, non cliniche e farmacocinetiche sono generalmente disponibili in anticipo, consentendo di finalizzare i relativi moduli. Di fatto, uno dei vantaggi della struttura modulare del RMP, è appunto quello di poter spesso procedere senza necessariamente seguire l'ordine prestabilito delle sezioni. Questa bozza di RMP permette al team di sviluppo di discutere e concordare in anticipo molti aspetti come i rischi importanti identificati e potenziali ed alcune possibili misure di minimizzazione del rischio.

A seguito delle precedenti due fasi preliminari, inizia la scrittura vera e propria del RMP, che prende in considerazione le analisi statistiche dei dati di sicurezza emersi dagli studi clinici e le loro implicazioni per la farmacovigilanza (i dati di sicurezza sono in linea con le attese derivanti dalla farmacologia e farmacocinetica del prodotto? sono richieste misure aggiuntive di minimizzazione del rischio?). Occorre pure allineare quanto riportato nel RMP agli altri documenti regolatori contenuti nel dossier di registrazione (essenzialmente a tutto il Modulo 2), in modo tale che l'intero dossier sia omogeneo e "racconti la stessa storia" in termini scientifici.

Una volta finalizzato, il RMP viene inviato alle Autorità competenti ed entra nella fase di revisione, durante la quale può subire diversi aggiornamenti anche a seguito del dialogo scientifico tra richiedente ed Autorità (nel caso di una procedura centralizzata in Europa, il *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP). Questo comitato

di valutazione potrebbe richiedere una riclassificazione, un'aggiunta o una declassificazione dei rischi; dati analitici aggiuntivi o ancora potrebbe imporre delle misure post-autorizzative come condizione all'immissione in commercio. Gli studi di sicurezza post-approvazione (PASS) fanno parte di quest'ultima categoria.

Le richieste provenienti dall'Agenzia sono spesso numerose e devono essere evase con tempistiche molto ristrette. È quindi essenziale una collaborazione ottimale tra i componenti del team che si occupa della stesura del RMP. Al termine di questa fase arriverà il parere dell'EMA (*European Medicines Agency*) che, se positivo, comporterà l'avvenuta approvazione del prodotto medicinale da parte della Commissione Europea. Ovviamente il RMP resta un documento "vivo" e per tale motivo verrà aggiornato ogni volta che verrà richiesto dall'EMA, o da Autorità competenti, e in caso di variazioni nel sistema di gestione del rischio o di comparsa di nuovi elementi di farmacologia clinica che comportino una diversa classificazione dei rischi e/o la diminuzione fino alla scomparsa delle informazioni mancanti.

Esempio 2 - Procedura decentrata

Presumiamo di avere una nuova sostanza attiva (quindi mai autorizzata in precedenza) che dovrà essere registrata tramite procedura decentrata.

Le fasi di preparazione e stesura di un RMP a sostegno di una procedura decentrata sono molto simili a quelle della procedura centralizzata. Le differenze più sostanziali risiedono nella fase di revisione da parte delle agenzie del farmaco. Se si tratta di una procedura centralizzata, il richiedente riceve commenti e modifiche solamente da una agenzia (EMA), mentre durante una procedura decentrata vengono inviati commenti da ogni Agenzia di ogni Stato nel quale è stata richiesta l'autorizzazione. Questo comporta una grande difficoltà: cercare di armonizzare rispettando le diverse esigenze di ogni singolo Stato ed adeguarsi anche a diversi tempi di revisione. Altre differenze si possono trovare nella stesura dell'Allegato I e nella gestione del Modulo VI del RMP, poiché queste sezioni richiedono requisiti propri di ogni Stato. Nella fase successiva all'approvazione, ciascuna Agenzia può richiedere, in qualsiasi momento revisioni del RMP.

Esempio 3 - Farmaco generico

Presumiamo di voler registrare un farmaco generico, pertanto sul mercato già da almeno 6-10 anni, attraverso una procedura nazionale. Quando si decide di seguire questa strada, la stesura di un RMP è molto semplificata in quanto è possibile omettere alcune sezioni:

- Dati epidemiologici
- Dati clinici e non clinici
- Dati post-autorizzativi
- Dati sulle attività di farmacovigilanza (se non espressamente richieste per l'originatore) e studi post-autorizzativi di sicurezza o efficacia (nella maggior parte dei casi)

Vi sono comunque delle possibili difficoltà, anche nel caso di un RMP semplificato. Cosa accade nel caso in cui il medicinale di riferimento non sia più disponibile sul mercato (ovvero sia stato revocato, non per ragioni di sicurezza)? I dati di natura epidemiologica per l'indicazione o l'identificazione della popolazione interessata ed i dati non clinici (se possibile basati sulla letteratura scientifica) devono essere forniti al fine di discutere i rischi del medicinale? Sarebbe logico presentare dati riservati relativi, ad esempio, all'esperienza post-marketing con il farmaco generico? È necessario fornire le analisi di rischio proprie del richiedente?

Una attenta valutazione clinica e farmacologica del prodotto è essenziale per dirimere queste questioni ed offrire un RMP adeguato. Un ulteriore aiuto fondamentale è rappresentato dalle tabelle consolidate dei "safety concerns" per i RMP già approvati pubblicate sul sito del CMDh.

Conclusioni

La gestione del rischio legato ad un farmaco rappresenta l'insieme delle azioni messe in atto per migliorare la qualità delle terapie e garantire una consapevole sicurezza dei pazienti, basata sulla cultura dell'apprendere dall'errore e su una modalità culturale di sorveglianza continua.

Il RMP è uno strumento di particolare potenza ed efficacia in farmacologia clinica, in quanto specchio delle conoscenze e dell'esperienza terapeutica, che modella le informazioni dedicate all'operatore sanitario e al paziente. Esso rappresenta l'evoluzione delle monografie farmacologiche statiche e permette di distillare informazioni tra loro non necessariamente strutturate, come quelle derivanti dagli studi clinici controllati e dall'esperienza quotidiana.

Bibliografia

- [1] Hillman D, Ryder C. Applying for an EU marketing authorisation: a Pharmacovigilance perspective. Regulatory Rapporteur 2019; 16(3): 23-7.
- [2] Akos Limited. Risk Management. Regulatory Rapporteur, March 2019.
- [3] European Medicine Agency. Good Pharmacovigilance practices (GVP) modules. Disponibile al sito: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Ultimo accesso: 06.06.2019