

# Plán riadenia rizík (RMP)

**PharmDr. M. Verčinská, PhD.**  
**RNDr. T. Magálová**

Tematický kurz SARAP  
Bratislava, 7.04.2017

# Obsah

- **Legislatíva**
- **Základné pojmy**
- **Cieľ a štruktúra RMP**
- **Bezpečnostná špecifikácia**
- **Opatrenia a aktivity na minimalizáciu rizík**
- **Predkladanie a implementácia RMP**

# Legislatíva

- **Nariadenie (EK) 726/2004** čl. 9 (4), čl. 10 (a), čl. 14 (a), čl. 26 (c)
- **Smernica 2001/83/EK** čl. 8 (3) (ia) a (iaa), čl. 21a, čl. 22a, čl. 22c, čl. 104, čl. 106 (c), čl. 127a
- **Vykonávacie nariadenie komisie (EÚ) č. 520/2012** čl. 30, čl. 31, čl. 32, čl. 33, príloha 1
- **Nariadenie (EK) č. 1901/2006** čl. 34 – pediatrická populácia
- **Nariadenie (EK) č. 1394/2007** čl. 14
- **Zákon č. 362/2011** §48 (1x), § 53 (14), §54 (5), §68 (6, 7, 13b, c, d)
- **GVP Modul V – Risk management systems**

# Základné pojmy

## System riadenia rizík:

Súhrn farmakovigilančných aktivít a intervencií určených na identifikáciu, charakterizáciu, prevenciu alebo minimalizáciu rizík súvisiacich s liekom vrátane hodnotenia účinnosti týchto činností [§ 68 ods. 6, Dir. 2001/83/EC Art 1(28b)]

## Plán riadenia rizík:

Podrobný opis systému riadenia rizík [§ 68 ods. 7, Dir Art 1(28c)]

## Bezpečnostný problém – „safety concern“:

Dôležité identifikované riziko, dôležité potenciálne riziko alebo chýbajúca informácia

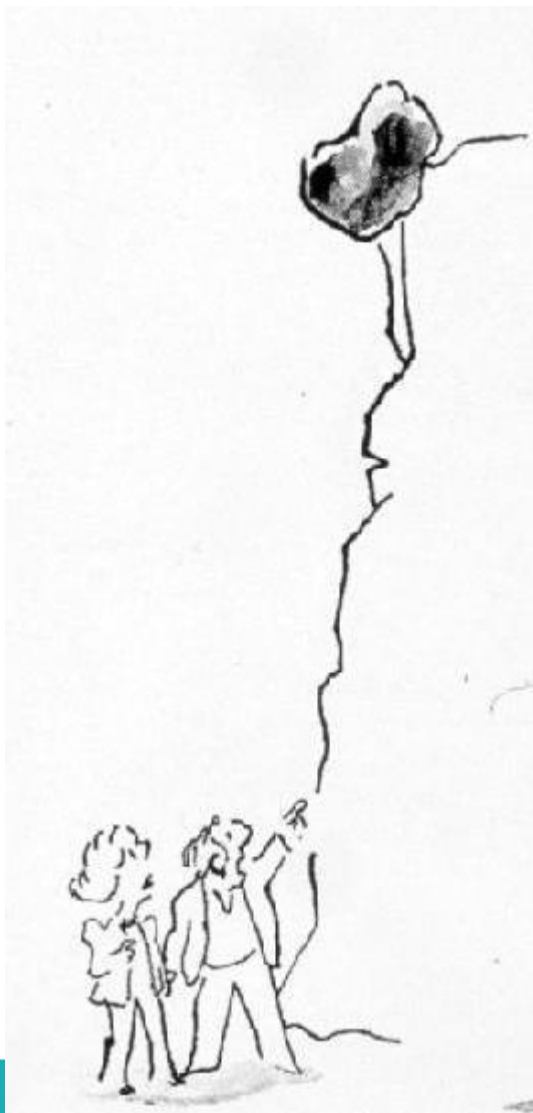
**Dôležité** = môže mať dopad na pomer prínosov a rizík lieku alebo na verejné zdravie

## RMP by mal odpovedať na otázky:

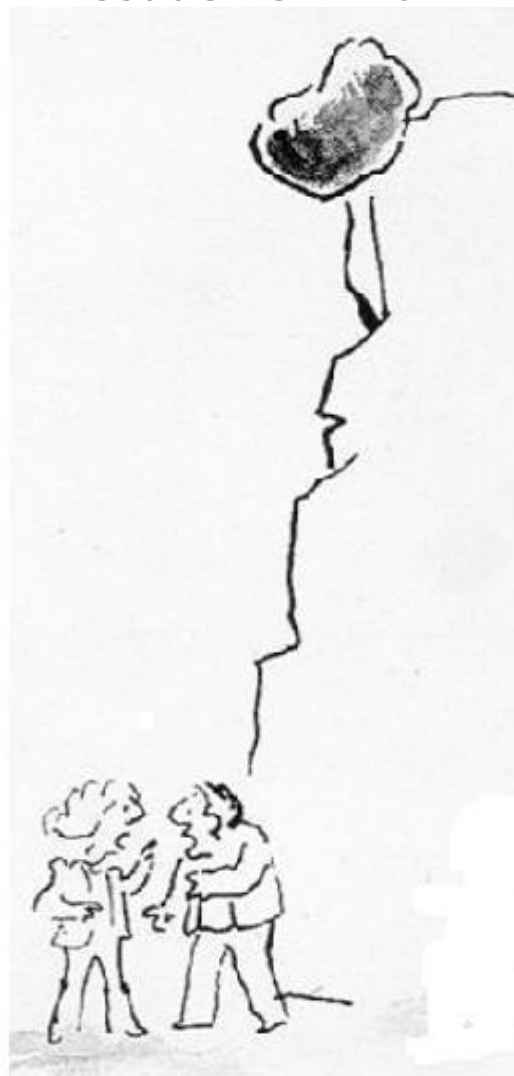
- 1) Čo sú pravdepodobne najdôležitejšie riziká súvisiace s liekom?
- 2) Ktoré sú hlavné nejasnosti/ chýbajúce informácie o lieku?
- 3) Čo sa navrhuje, aby sa doplnili informácie, ktoré nevieme?
- 4) Čo sa navrhuje pre aktívne riadenie známych rizík, aby sa im predchádzalo alebo boli znížené na minimum?

# Riadenie rizika

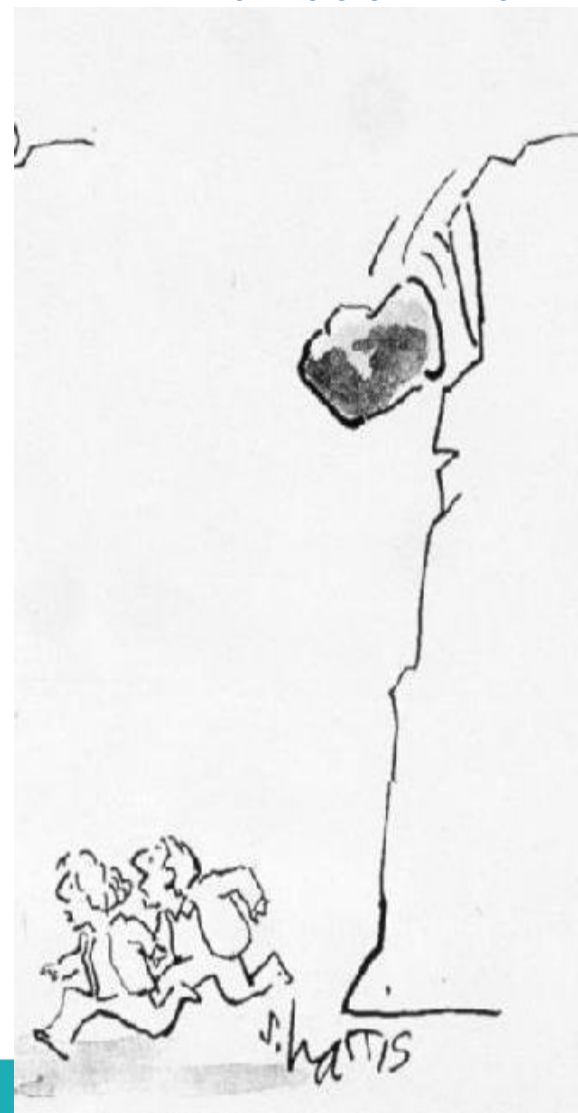
**Identifikácia rizika**



**Posúdenie rizika**



**Minimalizácia rizika**



# Cieľ systému riadenia rizík

- zabezpečiť, aby prínosy lieku prevažovali v čo najväčšej miere nad rizikami
- charakterizovať známy bezpečnostný profil lieku
- rutinné a nadstavbové aktivity ku získaniu nových informácií o bezpečnosti a účinnosti lieku ➡ *farmakovigilančný plán*
- spôsob prevencie/ minimalizovania rizík ➡ *plán na minimalizáciu rizík*
- definovať spôsob hodnotenia účinnosti opatrení na minimalizáciu rizík
- súhrn dostupných informácií pre laickú verejnosť



**RMP – prospektívny pred/poregistračný plánovací nástroj**

# Štruktúra RMP (7 častí)

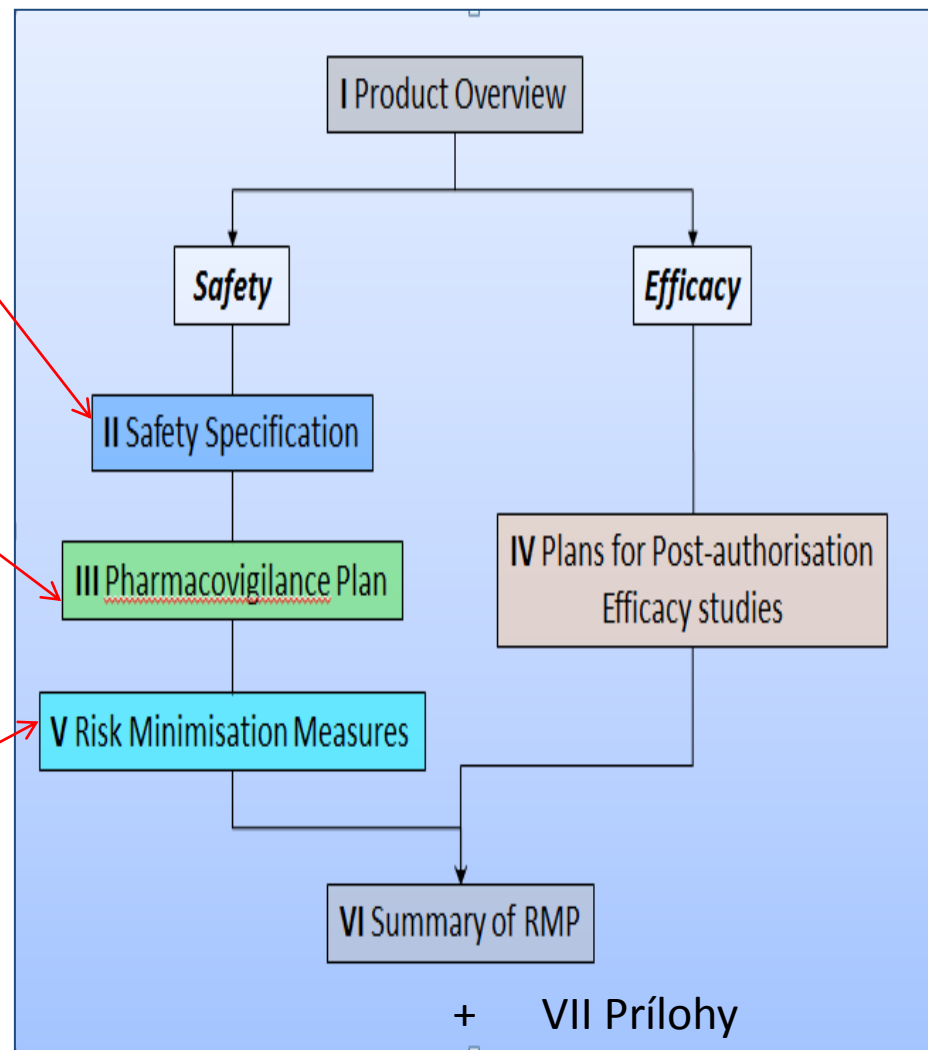
Identifikácia a charakterizácia rizík a chýbajúcich informácií



Návrh ďalšieho postupu na poregistračné prehodnotenie bezpečnostných problémov



Prehľad opatrení/aktivít na prevenciu/ minimalizáciu rizík súvisiacich s liekom (vrátane posúdenia účinnosti)





# GVP Modul V

- 1. Verzia publikovaná v júni 2012, nahradila guidance vo Vol 9a
- menšie aktualizácie 2013-2014
- GVP Modul V, rev. 1 - účinnosť od apríla 2014 do marca 2017
- **GVP Modul V, rev. 2 – účinnosť od 31.marca 2017**
- držitelia môžu začať používať okamžite
- povinnosť postupne, podľa prebiehajúcich procedúr
- Nové registrácie - od 30. septembra 2017
- Ostatné procedúry - od 30. marca 2018

# Požiadavky na obsah pre nové žiadosti (GVP V rev. 2)

Product	Part I	Part II								Part III	Part IV	Part V	Part VI
		SI	SII	SIII	SIV	SV	SVI	SVII	SVIII				
0. Full MA application	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
1. Generic product	√							‡	√	√	*	∫	√
2. Informed consent product	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
3. Hybrid product	√	†		†				†	√	√	√	∫	√
4.a. Fixed combination product – new active substance	√	‡	‡	‡	‡	‡	‡	√	√	√	√	√	√
4.b. Fixed combination product – no new active substance	√		†	†				‡	√	√	*	∫	√
5. Well established medicinal use product	√							√	√	√	√	√	√
6. Biosimilar product	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

√ = applicable/relevant

‡ = relevant only if "originator" product does not have an RMP and its safety profile is not published on CMDh website

† = requirements based on risk proportionality principle, addressing new data generated or differences with the "originator" product

\* = relevant only when a PAES was imposed for the "originator" product

‡ = focus on the new active substance

∫ = statement of alignment of safety information in PI is sufficient

# Nový formát EU – RMP (GVP V rev. 2)

- 1) „checklist“ pre písanie RMP
- 2) časť II:
  - odporúčaný postup pre bezpečnostnú špecifikáciu generík
  - nová časť SVII.1 (identifikácia bezpečnostných problémov) – uzamknutá po schválení iniciálneho RMP
  - konkrétne príklady dôležitých rizík a chýbajúcich informácií
- 3) časť III - IV: konkrétne príklady nadstavbových aktivít
- 4) časť V: nové pravidlá pre generiká, hybridy a fixné kombinácie (prehlásenie)
- 5) časť VI: zmenená štruktúra, vynechaná časť epidemiológia

# Bezpečnostné problémy v RMP

- obmedzený zoznam prísne zameraný na riziká **dôležité** (nie celá 4.8 SmPC)
- definované podľa výsledkov bezpečnosti z jednotlivých fáz vývoja lieku – predklinická, klinická, postmarketingová

## „Dôležité“

- riziko potenciálne tak závažné a tak frekventované - dopad na pomer prínosov a rizík lieku/ verejné zdravie
- vyžaduje si špecifické návody/ upozornenia pre správne užívanie lieku
- pomerne veľká liečená populácia
- preventabilita dostatočná, reverzibilita nežiaducej reakcie nízka

## Identifikované riziká

### Dôkaz kauzality

- predklinické zistenia potvrdené klinickými údajmi
- NÚL z klinického skúšania, epidemiologických štúdií a spontánných hlásení, vrátane literárnych publikácií

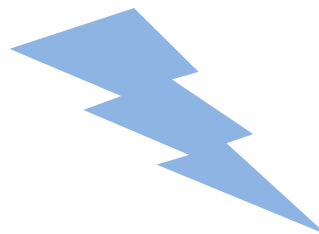
## Potenciálne riziká

### Podozrenie na kauzalitu

- predklinický nález nepotvrdený v klin. štúdiách
- NÚL z klinických štúdií – malý rozdiel v porovnaní s komparátorom
- signál zo spontánneho systému hlásenia NÚL – malý počet kvalitných hlásení
- skupinový efekt („class effect“)

## Chýbajúce informácie

- pacienti nezaradení v klin. skúšaní
- dlhodobé/ chronické užívanie
- súčasné užívanie s inými liekmi
- off-label použitie, medikačné chyby



**SÚHRN BEZPEČNOSTNÝCH  
PROBLÉMOV  
(časť II, Modul SVIII)**

# Zverejnený súhrn bezpečnostných problémov

EMA web – pre CAPs

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

CMDh web – pre NAPs

<http://www.hma.eu/464.html>

The screenshot shows the CMDh website interface. At the top left is the CMDh logo with the tagline 'Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human'. To the right are links for RSS, Sitemap, and Contact, and a search bar. Below the logo is a navigation menu with 'ABOUT HMA', 'HUMAN MEDICINES' (highlighted), and 'VETERINARY MEDICINES'. A breadcrumb trail reads: 'You are here: Home > Human Medicines > CMDh > Pharmacovigilance > BMPs'. On the left is a sidebar menu with 'CMDH' and sub-items: 'ABOUT CMDH', 'STATISTICS', 'AGENDAS AND MINUTES', 'PRESS RELEASES', and 'PROCEDURAL'. The main content area is titled 'RISK MANAGEMENT PLANS (RMPS)' and contains a list of items. The second item, 'List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product (April 2015)', is circled in red.

# Plán na minimalizáciu rizík (GVP XVI)

## RUTINNÉ

Vyžadované pre všetky lieky

- SmPC – 4.2, 4.3, 4.4, 4.8
- PIL
- Označenie obalu
- Veľkosť balenia
- Výdaj lieku (OTC, Rp)

## NADSTAVBOVÉ

Vyžadované nad rámec rutinných

- Edukačné materiály
- Kontrolovaná dostupnosť lieku
- DHPC
- PPP – program prevencie tehotenstva
- PASS – zhodnotenie účinnosti prijatých opatrení

# Nadstavbové opatrenia DHPC, edukačné materiály, PASS

- ✓ iba pre najdôležitejšie riziká
- ✓ riziká súvisiace s liekom boli väčšie ako jeho prínosy
- ✓ Nariadené ako podmienka registrácie
- ✓ Kľúčové body posudzované na európskej úrovni (PRAC, RMS)
- ✓ Generiká sledujú originálny liek – nutnosť? – posudzuje autorita v rámci RMP
- ✓ Materiály posudzované a schválené na národnej úrovni



# Nadstavbová farmakovigilancia schválená pre CAPs (2015)

69 CAPs → 18 (26%) nadstavbové opatrenia

- 90% edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov
- 56% edukačné materiály pre pacientov
- 22% edukačné materiály pre opatrovateľov
- 1 PPP

# Povinnosti držiteľov

- zaviesť a prevádzkovať systém riadenia rizík **pre každý liek ako súčasť farmakovigilančného systému**
- predložiť RMP - predpísaný **formát** a **obsah** (GVP Modul V)
  - na **1 účinnú látku**, nie liekovú formu
- **udržiavať aktuálny** systém riadenia rizík (update RMP) - nové riziko, zmena rizík, zmena pomeru B/R (PSUR+RMP)
- **monitorovať výsledky opatrení na minimalizáciu rizík** uvedených v RMP alebo nariadených ako podmienka registrácie
- RMP právne záväzný dokument

# Zavedenie/ aktualizácia RMP

- **každá nová žiadosť o registráciu** (výnimky tradičné rastl. lieky a homeopatiká v skrátenej procedúre)
- **aktualizácia v priebehu cyklu lieku:**
  - PSUR v prípade zistení nových údajov
  - zmena typu II (rozšírenie indikácie) a rozšírenie radu („line extension“)
  - predĺženie registrácie
- **zmena bezpečnostnej špecifikácie - nové informácie:**
  - výsledky prebiehajúcich/ukončených klinických štúdií
  - spontánne hlásenie NÚL a literatúra
  - výsledky z meraní účinnosti opatrení (PASS)
- **priebežná aktualizácia farmakovigilančného plánu a plánu na minimalizáciu rizika**

# Posudzovanie RMP

- Obsah, formát – súlad s GVP V
- Produktové informácie (časť I) – súlad s ostatnými predloženými dokumentmi, 2.5 a SmPC
- Bezpečnostná špecifikácia (časť II) – súlad s GVP V, rozdiel generikum vs. originál
- Farmakovigilančný plán – potreba nadstavbových aktivít?
- Plán na minimalizáciu rizika – obsahuje predložená verzia SmPC opatrenie, ktoré uvádza MAH v RMP?
- Súhrn RMP – súlad s celým RMP



1. Posudok s pripomienkami
2. Zhodnotenie odpovedí MAH
3. Schválenie RMP

# Národná implementácia RMP

- predloženie edukačných materiálov na ŠÚKL v dostatočnom časovom predstihu
- oddelenie farmakovigilancie – [pavol.gibala@sukl.sk](mailto:pavol.gibala@sukl.sk)
- edukačný materiál na 1 liečivo
- návrh materiálov v slovenskom jazyku
- anglická predloha + RMP
- návrh grafickej podoby
- distribučný plán – termín, spôsob, cieľová skupina

# Ďakujem za pozornosť

email: [miriam.vercinska@sukl.sk](mailto:miriam.vercinska@sukl.sk)