

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

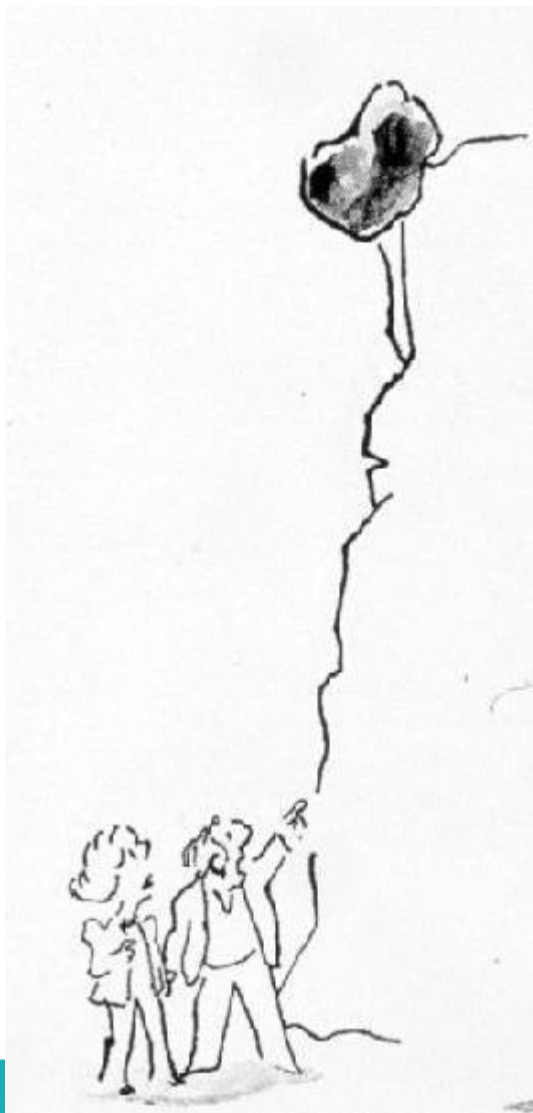
Dôležité = môže mať dopad na pomer prínosov a rizík lieku alebo na verejné zdravie

RMP by mal odpovedať na otázky:

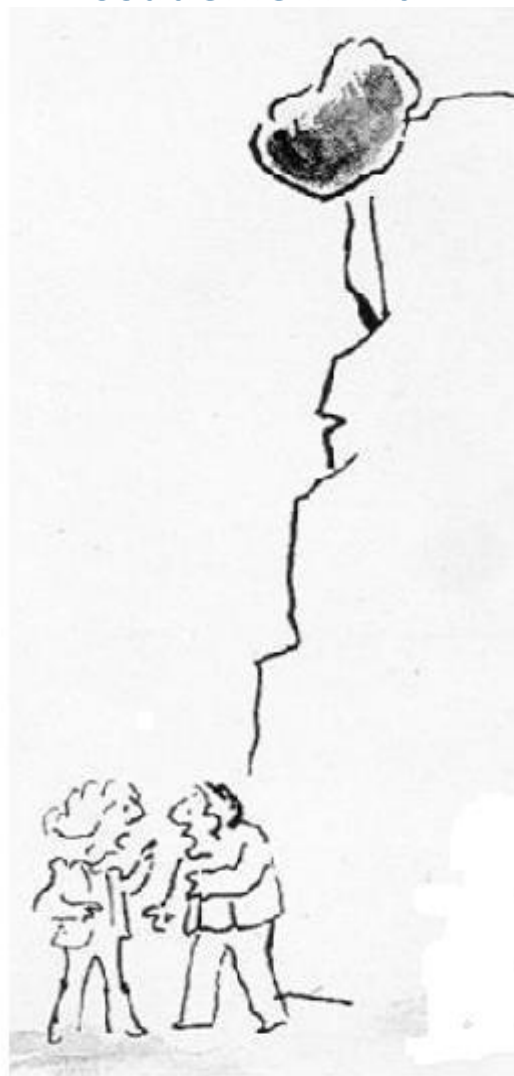
- 1) Čo sú pravdepodobne najdôležitejšie riziká súvisiace s liekom?
- 2) Ktoré sú hlavné nejasnosti/ chýbajúce informácie o lieku?
- 3) Čo sa navrhuje, aby sa doplnili informácie, ktoré nevieme?
- 4) Čo sa navrhuje pre aktívne riadenie známych rizík, aby sa im predchádzalo alebo boli znížené na minimum?

Riadenie rizika

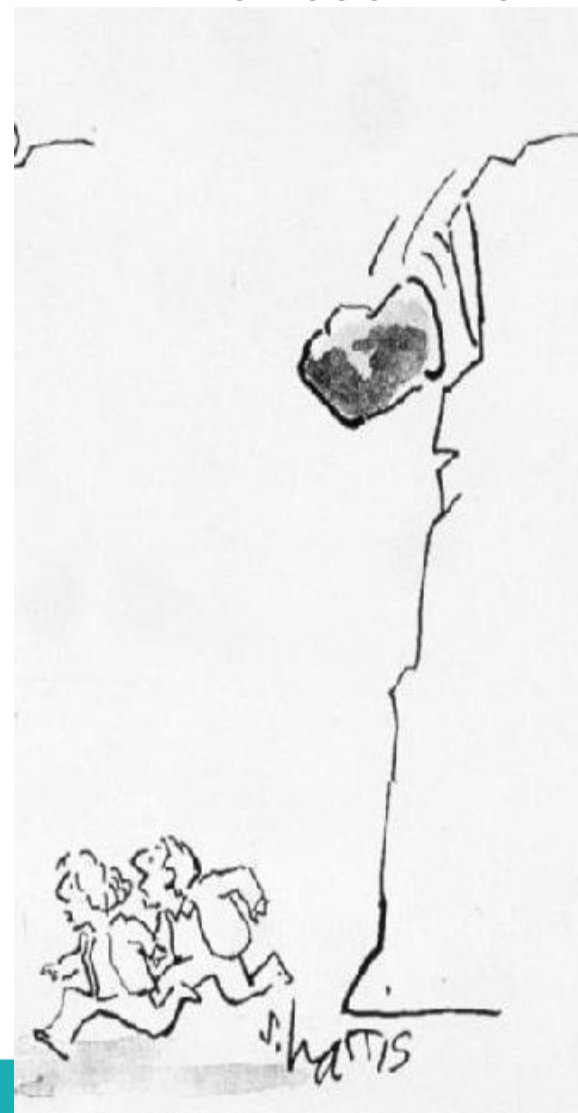
Identifikácia rizika



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)

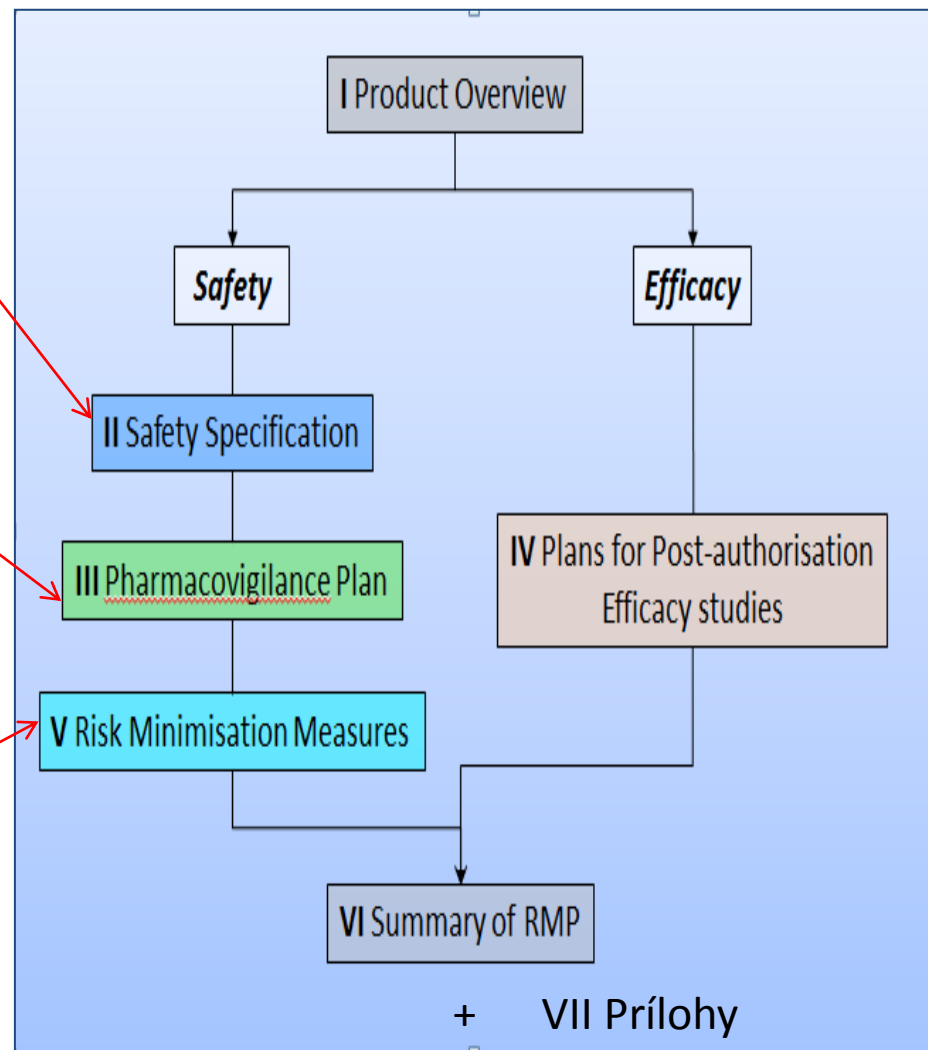
Identifikácia a charakterizácia rizík a chýbajúcich informácií



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

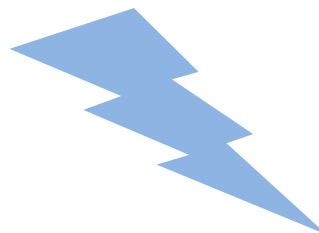
Potenciálne riziká

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

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: 'Cover Note (April 2015)' and 'List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product (April 2015)'. The second item 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
- 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