



PLÁN ŘÍZENÍ RIZIK (RMP)

Risk management plan

PharmDr. Michaela Dlouhá

17.03.2024

Obsah

- 👁 RMP – co to je
- 👁 Bezpečnostní rizika
- 👁 GVP Module V (Rev 2)
- 👁 Formát a struktura RMP
- 👁 Obsah RMP
- 👁 Legislativní základ

RMP – co to je

- 👁 Plán řízení rizik: **Risk management plan (RMP)**
- podrobný popis systému pro řízení rizik
 - registrační dokumentace: modul 1.8.2
 - vypracování MAH; schválení EMA/NCA
 - aktualizace (nová zjištění, FV data apod.) → živý dokument

RMP musí **obsahovat** následující prvky:

- identifikace nebo charakterizace **bezpečnostního profilu dotčeného/ých LP** (*safety specification*)
- údaj o tom, jak má být bezpečnostní profil dotčeného/ých LP dále charakterizován (*pharmacovigilance plan, risk minimisation measures*)
- dokumentace opatření k prevenci či minimalizaci rizik spojených s LP, vč. posouzení míry efektivity těchto zásahů (*risk minimisation plan*)
- dokumentace poregistračních závazků, kterými bylo rozhodnutí o registraci LP podmíněno (*pharmacovigilance plan, risk minimisation measures*)

RMP- co to je

👁 RMP je **předkládán** za následujících situací:

- žádost o novou registraci: vždy (kromě tradičních rostlinných přípravků a homeopatik)
- kdykoli na žádost EMA/NCA
- jakákoli závažná změna (dopad na B/R)
- nová indikace/dávkování/jiné zásadní změny v registraci
- předložení závěrečné zprávy ze studie (vliv na RMP)
- PSUR ← updated RMP...předložení spolu s PSUR

Bezpečnostní rizika

👁 zacházení s bezpečnostními riziky v rámci **RMP**:

- **definice** již známých rizik LP
- **identifikace** a definice nově zjištěných rizik LP
- popis způsobu **minimalizace** těchto rizik
- popis způsobu **hodnocení efektivity** opatření k minimalizaci rizik

Bezpečnostní rizika

GVP Module V – Risk management systems (Rev 2)

 **important risk:** možný dopad na poměr přínosů a rizik daného LP → **important identified risk**

- dostatečný důkaz pro souvislost s užíváním LP; vyžaduje další hodnocení (PhV Plan) a „risk minimisation activities“ (SmPC, edukační materiály)

- prokázáno v preklinických studiích a potvrzeno klinickými údaji

- nežádoucí reakce zachycená v klinických/epidemiologických studiích (signifikantní rozdíl oproti kontrolní skupině) či spontánně hlášená (dostatečné množství kvalitně zdokumentovaných případů)

 **potential risk** → **important potential risk**

- možná souvislost s užíváním LP (existuje „podezření“); její potvrzení by mělo dopad na poměr přínosů a rizik daného LP; vyžaduje další hodnocení (PhV Plan)

- nežádoucí reakce zachycená ve studiích (rozdíl oproti kontrolní skupině nedostatečně signifikantní) či spontánně hlášená (malé množství případů, nedostatečně zdokumentované případy)

Bezpečnostní rizika

missing information

- důležitá chybějící informace - může mít dopad na poměr přínosů a rizik LP → bezpečnostní profil se může lišit
- populace vyloučené z klin. studií: děti, populace se specifickým orgánovým postižením, těhotné a kojící ženy, starší osoby
- předpokládaný způsob používání dosud bez známých dat/zkušeností (long-term use)
- populace musí být v rámci schválené indikace (ne kontraindikovaná populace)

Bezpečnostní rizika

Safety concerns (SCs)

- významná rizika (important risks)
- definovány v RMP (part II, module SVIII „Summary of the safety concerns“)
- výsledky bezpečnosti z jednotlivých fází vývoje LP (fáze preklinická/ klinická/ postmarketingová)
- ne všechny nežádoucí reakce jsou v daném terapeutickém kontextu považovány za rizika daného LP → SCs (SmPC vs. RMP)

GVP Module V (Rev 2)

👁 r. 2005: návod Volume 9

👁 r. 2012: „první“ GVP Module V



↓ změny a aktualizace



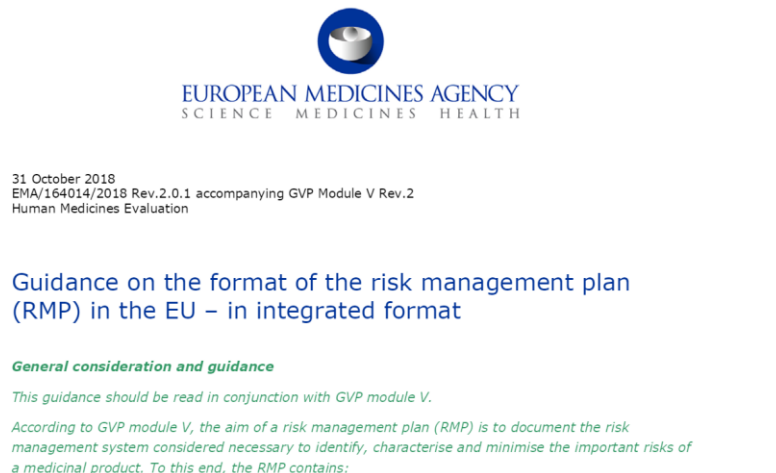
👁 aktuální verze (Rev 2): **28 March 2017**

- změna přístupu k safety concerns (SCs) a jejich poregistrační reklasifikaci;
- nové rozdělení „risk minimisation measures“ (RMM);
- aktualizace templátu RMP (omezení duplikace dat, odstranění irelevantních informací, úprava annexů);
- úprava požadavků dle typu žádosti o registraci LP (tzv. legal basis)
- využití elektronického formátu (eCTD; odkazy na příslušné části dokumentace – klinická a preklinická část);
- a další změny

Formát a struktura RMP

- 🌀 *Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format*
(31 October 2018)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans>



Formát a struktura RMP

👁 7 částí (*Part I, II, III, IV, V, VI, VII*)

👁 Part II: 8 modulů (*Module SI, SII, SIII, SIV, SV, SVI, SVII, SVIII*)

Part I	Product(s) overview
Part II	Safety specification
Module SI	Epidemiology of the indication(s) and target population(s)
Module SII	Non-clinical part of the safety specification
Module SIII	Clinical trial exposure
Module SIV	Populations not studied in clinical trials
Module SV	Post-authorisation experience
Module SVI	Additional EU requirements for the safety specification
Module SVII	Identified and potential risks
Module SVIII	Summary of the safety concerns
Part III	Pharmacovigilance plan (including post-authorisation safety studies)
Part IV	Plans for post-authorisation efficacy studies
Part V	Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness risk minimisation activities)
Part VI	Summary of the risk management plan
Part VII	Annexes

Obsah RMP

- 👁 RMP = „active substance-based document“ 1 účinná látka = 1 RMP (více LP, různé lékové formy – přehlednost uvedených informací, zda se týkají všech LF/pouze jedné LF)
- 👁 „integrated overview/discussion“
- 👁 stručnost, jasnost, bez duplikace informací
- 👁 přímost a konkrétnost (formát data tzv. milestones: dd/mm/rrr; NE „when available“/„second half of 20xx“)
- 👁 konzistence údajů (RMP vs. dokumentace)
- 👁 RMP version number: 0.1, 0.2, 0.3 – 1.0 – 1.1, 1.2,...(nové číslo při předložení každé aktualizované verze – číslo schváleného RMP)
- 👁 data lock point (DLP), date of final sign-off,...

Obsah RMP

Summary of minimum RMP requirements for initial marketing authorisation applications (*GVP Module V (Rev 2): V.C.1.*)

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

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

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

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

⌊ = focus on the new active substance

Obsah RMP

Part I: Product(s) Overview

- 👁 základní charakteristika (aktuálnost, přesnost a stručnost)
- 👁 účinná látka, kód ATC, jméno žadatele rozhodnutí o registraci, mechanismus účinku, indikace, dávkování, léková forma a síla,...
- 👁 název LP/všech LP žadatele obsahujících stejnou účinnou látku

Obsah RMP Part II: Safety specification

- 👁 **Part II: Module SI – Epidemiology of the indication(s) and target population(s)** (základní údaje o onemocnění, možnosti léčby, popis relevantních nežádoucích účinků)
- 👁 **Part II: Module SII – Non-clinical part of the safety specification** - přehled významných neklinických zjištění a dat (toxicita, farmakologie vztahující se k bezpečnosti)
- 👁 **Part II: Module SIII – Clinical trial exposure** (přehled informací o pacientech zahrnutých do klinických studií , poolovaná data)

Obsah RMP - Part II: Safety specification

- 👁 **Part II: Module SIV – Populations not studied in clinical trials** (zvláštní skupiny pacientů, genetický polymorfismus, „inclusion criteria“ X „exclusion criteria“ - odůvodnění)
- 👁 **Part II: Module SV – Post-authorisation experience** (postmarketingová expozice, různé indikace, zvláštní populace, off-label, data o bezpečnosti LP obsahujících stejnou účinnou látku (i mimo EU): „actions taken by regulatory authority“ - omezení indikací, nové kontraindikace,...)
- 👁 **Part II: Module SVI – Additional EU requirements for the safety specification** (potential for misuse for illegal purposes (rekreační drogy) + navrhované RMM např. změna velikosti balení, změna výdeje)

Obsah RMP - Part II: Safety specification

Part II: Module SVII – Identified and potential risks

- **identifikace (a zdůvodnění)** important identified/potential risk + missing information (SCs)
- iniciální předložení RMP x předložení aktualizace RMP
- rizika nezahrnutá („**not considered important for inclusion in the...**“) na seznamu SCs (**list of safety concerns**): rizika již obecně známá v klinické praxi, rizika dostačujícím způsobem reflektována a ošetřena v rámci SmPC či jiná rizika nevyžadující další FV aktivity ani opatření pro jejich minimalizaci

Obsah RMP - Part II: Safety specification

- rizika zahrnutá („**considered important for inclusion in the...**“) na seznamu SCs (**list of safety concerns**): rizika vyžadující další hodnocení (FV aktivity) či opatření k jejich minimalizaci (routine/additional)

Module SVIII – Summary of the safety concerns

- **tabulkový přehled SCs** (identifikace v rámci Module SVII)
- RMP pro více LP: liší se SCs? → „Summary of the SCs“ pro každý LP zvlášť

Table SVIII.1: Summary of safety concerns

Summary of safety concerns	
Important identified risks	<List>
Important potential risks	<List>
Missing information	<List>

Safety concerns - RMP vs PSURs

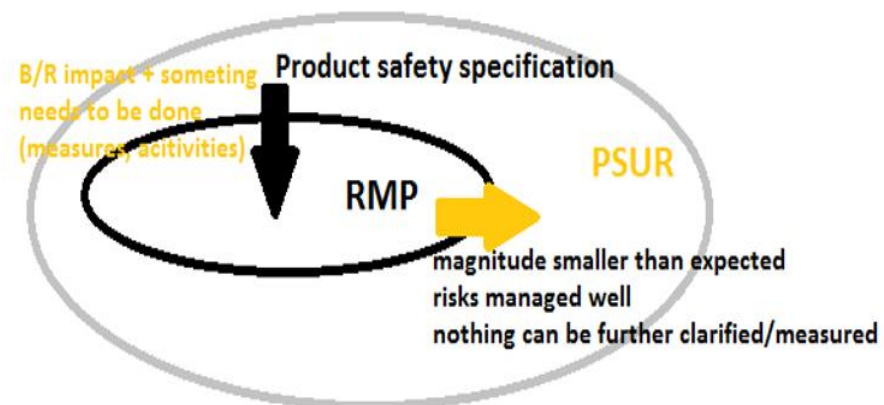
 **RMP vs. PSUR** (*GVP Module V (Rev 2): V.B.11.*)

PSUR: retrospective, integrated, post-authorisation risk-benefit assessment

RMP: prospective, pre- and post-authorisation risk-benefit management and planning

Identification and removal of SCs in the RMP:

- SCs odstraněné z RMP
→ dále sledovány v rámci PSUR



Safety concerns- HARP projekt

👁️ Projekt pro harmonizaci RMP (safety concerns)

- důvod:
 - vysoká nekonzistence safety concerns (SCs) pro stejné účinné látky s platným rozhodnutím o registraci
 - obtížné vytváření i hodnocení SCs
- cíl: **sjednotit safety concerns u shodných účinných látek** a tím zjednodušit vytváření a hodnocení RMP (pro držitele i regulatorní authority)

👁️ Zhodnocené účinné látky projektem HARP jsou uvedeny:

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/pharmacovigilance/rmp/harp-assessment-reports.html>

Obsah RMP

Part III: Pharmacovigilance Plan (including post-authorisation safety studies)

- **charakterizace** již známých/nových významných rizik (SCs)
- zjišťování **efektivit** opatření k minimalizaci rizik (RMM)
- způsob hledání „missing information“
- nezahrnuje činnosti za účelem prevence a minimalizace rizik (Part V)
- **routine pharmacovigilance activities**
- **additional pharmacovigilance activities**

Obsah RMP

Routine PhV activities

- **detekce signálů**: popis viz PSMF (ne v rámci RMP)
- specifická opatření pro **sběr/kontrolu/hodnocení/hlášení spontánních hlášení nežádoucích účinků** (doporučení PRAC, CHMP, CMDh, NCA)
- popis pouze „routine PhV activities beyond adverse reaction reporting and signal detection“
- **follow-up forms**: dotazníky pro hlášení specifických než. účinků; přesný obsah a formát viz Annex 4; „stejně“ pro danou účinnou látku (od více držitelů)

Obsah RMP

- vyšetření/testy: součást běžné klinické praxe

↓ano

routine PhV activity

↓ne

additional PhV activity

Additional PhV activities

- neklinické a klinické studie
- poregistrační neintervenční studie (PASS)
- dlouhodobé sledování pacientů z dané populace klinické studie
- souhrnná tabulka probíhajících a dokončených studií (Annex 2)
- **protokol studie**: předložení v rámci RMP (Annex 3); studie zahrnuté v rámci PhV Plan, uložené EMA/NCA/...
- tzv. milestones pro předložení finální zprávy ze studie – viz PhV Plan
- **registr**: zahrnutí generických LP (PASS pro originální LP)...joint PASS

Obsah RMP – studie v RMP

- a. žádost o novou registraci – nedostatek určitých dat (specifická populace vyřazená ze studií, tzv. long-term use)
- b. po registraci – FV signál (rutinní sběr dat)
- c. hodnocení efektivity opatření pro minimalizaci rizik

	Type of activity	In annex II of MA (CAPs only)	Study category (PhV plan)	Status	Supervised under	
					Article 107m	Article 107 n-q
Imposed PASS	"Interventional"*	Yes, in annex IID	1	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IID			Yes	Yes
Specific obligation	"Interventional"*	Yes, in annex IIE	2	Mandatory and subject to penalties	No	No
	Non-interventional	Yes, in annex IIE			Yes	Yes
Required	"Interventional"*	No	3	Legally enforceable	No	No
	Non-interventional	No			Yes	No

*Clinical interventional studies are subject to the requirements of Directive 2001/20/EC. Non-clinical interventional studies are subject to the legal and ethical requirements related to the protection of laboratory animals, and Good Laboratory Practice as appropriate.

Obsah RMP

Part IV: Plans for post-authorisation efficacy studies

- seznam poregistračních studií účinnosti (PAES) – plánované či probíhající
- vyžádané EMA/NCA jako podmínka registrace/specific obligations
- protokol studie – viz Annex 5
- nejsou-li vyžadovány žádné PAES → Part IV zůstane prázdná

Obsah RMP

Part V: Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities)

- opatření pro minimalizaci rizik spojených s daným SC

Routine risk minimisation activities

- vztahují se ke každému LP
- SmPC, PIL, označení na obalu (tzv. labelling), velikost balení, způsob výdeje (tzv. legal status)

Additional risk minimisation activities

- *GVP Module XVI – Risk minimisation measures + GVP Module XVI Addendum I – Educational materials*
- podrobnosti o navrhovaných dalších opatření k minimalizaci rizik;
- tzv. key messages (viz Annex 6)

Safety concern	Risk minimisation measures	Pharmacovigilance activities
<Safety concern 1>	<Routine risk minimisation measures:> Provide only reference to SmPC/PL section (do not copy the complete SmPC/PL wording) e.g.: <SmPC section 4.1 and 4.8> <SmPC section 4.4 where advice is given on monitoring the liver function> <PL section 2> <Pack size> <Additional risk minimisation measures:> e.g. <Healthcare Professional Guide> <Patient guide> <Surgeons' checklist> <Rehabilitation Manual> <No risk minimisation measures>	Include only a list of elements from the PhV Plan above <Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:> <AE follow-up form for adverse reaction> <Additional pharmacovigilance activities:> <Study short name and final study report due date> <None>

Obsah RMP

Part VI: Summary of the risk management plan

- veřejná publikace: CAPs (+ EPAR; EMA); některé NAPs (NCA) -> wording držet v souladu s Guidance
- srozumitelnost a výstižnost
- základní údaje o LP, indikace, přehledný souhrn SCs, rRMM + aRMM, additional PhV activities
- průběžná aktualizace dle změn RMP

Part VII: Annexes to the risk management plan

- Annex 1 až Annex 8

Legislativní základ

- ☞ Directive 2001/83/EC (čl. 1(28), 8(3), čl. 22a, 22c, 104, 106c, 127a)
- ☞ Commission Implementing Regulation (EU) No. 520/512
(čl. 30, 31, 32, 33, Annex 1)
- ☞ Regulation (EC) No 726/2004 (čl. 6, 9(4), 10a, 23(3), 26(c))
- ☞ Regulation (EC) No 1901/2006 – pediatrická populace (čl. 34)
- ☞ Regulation (EC) No 1394/2007 – LP pro moderní terapii (ATMP) (čl. 14)
- ☞ GVP Module V – Risk management systems (Rev 2)
- ☞ GVP Module XVI – Risk minimisation measures (Rev 2) – aRMM (EM)
- ☞ Zákon č. 378/2007 Sb., Zákon o léčivech
- ☞ Vyhláška č. 228/2007 Sb., o registraci léčivých přípravků



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz