

Systemy a plány řízení rizik

MUDr. Petra Vacková
oddělení farmakovigilance

Co se dozvíte ?

-  **Základní definice**
-  **Povinnosti související s novou legislativou**
-  **RMP pro generické LP**
-  **Implementace RMP – zavedení přídatných opatření pro minimalizaci rizik v ČR**
-  **Sledování účinnosti opatření pro minimalizaci rizik**

Základní definice

Risk Management System (RMS) – Systém řízení rizik

Soubor FV činností a zásahů určených ke zjišťování, popisu, prevenci a minimalizaci rizik spojených s LP, vč. posuzování míry účinnosti těchto činností a zásahů

Risk Management Plan (RMP) – Plán řízení rizik

Podrobný popis systému řízení rizik

Modul 1.8.2 registrační dokumentace

Legislativa, pokyny

-  Směrnice 2010/84/ES
-  Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012
-  Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. (novela 70/2013 Sb. platná od 2.4.2013)
-  Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)
 - Module V – Risk management systems
 - (- Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators)

Šablony

-  **Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format**
-  **Guidance on on format of the risk management plan (RMP) in the EU for Generics**

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp&mid=WC0b01ac058067a113%20

Základní povinnosti držitele rozhodnutí o registraci v oblasti RMS/RMP

-  **Povinnost provozovat a aktualizovat systém řízení rizik pro každý léčivý přípravek** (nevztahuje se na LP registrované před 21.7. 2012, pokud držitelům rozhodnutí o registraci těchto LP neuloží Ústav povinnost provozovat RMS z moci úřední)
-  **Povinnost předkládat RMP spolu s žádostí o registraci každého LP** (mimo žádosti o registraci homeopatických LP a tradičních rostlinných LP)

Povinnosti držitele rozhodnutí o registraci v oblasti RMS/RMP - podrobně

Stávající registrace

-  LP mající RMP (starý formát dle Volume 9A) – předložení RMP v novém formátu, vč. Shrnutí RMP (termín zveřejní EMA)
-  LP nemající RMP
 - RMP není potřeba doplňovat
 - RMP je nutné zavést pouze v případě výskytu závažných rizik ovlivňujících poměr B/R a v případě nutnosti zavést opatření pro minimalizaci těchto rizik nebo na vyžádání regulačních autority

Povinnosti držitele rozhodnutí o registraci v oblasti RMS/RMP - podrobně

Žádost o novou registraci

-  Od 2.4.2013 předkládat RMP ke všem žádostem o registraci (neplatí pro homeopatika a tradiční rostlinné LP)
-  formát a obsah RMP dle typu registrace (zjednodušený RMP pro generika)
-  pro již běžící registrace není nutné RMP doplňovat (výjimkou jsou MRP/DCP procedury)

Povinnosti držitele rozhodnutí o registraci v oblasti RMS/RMP - podrobně

Prodloužení registrace

-  **LP mající RMP** - předkládá se aktualizace RMP nebo zmínka v průvodním dopise uvádějící, že aktualizace RMP není potřeba
-  **LP nemající RMP** – předkládá se zmínka v průvodním dopise, že LP nemá RMP (RMP je nutno zavést pouze v případě výskytu závažných rizik ovlivňujících B/R nebo na vyžádání regulační autority)

Změny registrace – zavedení/aktualizace RMP

-  dle změnového nařízení (v současnosti není klasifikováno, připravuje se nová klasifikace změn)

RMP – základní požadavky

-  **odpovídající rizikům LP** (zjednodušený RMP pro generické aj. přípravky)
-  **samostatný dokument** (*Modul 1.8.2 dossieru*)
-  **modulární struktura** (prolínání s PSUR)
-  **vědecký souhrn** odpovídajících částí celého dossieru
-  **RMP zaměřen na LL/LP** (část VI – Shrnutí RMP)
-  **dynamický, aktualizovaný v průběhu života LP**

RMP - základní požadavky

-  bez reklamních prvků
-  informace o účinnosti
-  sledování/vyhodnocování/zaznamenávání účinnosti opatření prováděných pro minimalizaci rizik
-  informace o uložených podmínkách registrace
-  odpovědnost za kvalitu, přesnost a integritu RMP má QPPV

RMS/RMP - o čem to celé je ?

Cílem RMS je dosažení optimalizace poměru přínosů a rizik pro jednotlivce i celou populaci.

Činnosti zaměřené na zjišťování a charakterizaci rizik, jejich prevenci nebo minimalizaci, vč. sledování účinnosti těchto opatření.

SAFETY CONCERNS/bezpečnostní obavy:

-  important identified risks/důležitá zjištěná rizika
-  important potential risks/důležitá potenciální rizika
-  important missing information/důležité chybějící informace

RMP - obsah

-  **Part I Product(s) Overview/Popis přípravku(ů)**
-  **Part II Safety Specification (Module SI – SVIII)/Bezpečnostní specifikace**
-  **Part III Pharmacovigilance Plan/Farmakovigilanční plán**
-  **Part IV Plans for post-authorisation efficacy studies/Plány poregistračních studií účinnosti**
-  **Part V Risk minimisation measures/Opatření pro minimalizaci rizik**
-  **Part VI Summary of RMP/Shrnutí plánu řízení rizik**
-  **Part VII Annexes/Přílohy**

Požadavky na RMP podle typu registrace

Type of application	PI	PII, SI	PII, SII	PII, SIII	PII, SIV	PII, SV	PII, SVI	PII, SVII	PII, SVIII	PIII	PIV	PV	PVI	PVII
New active substance	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Similar biological	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Informed consent	√	√	√	√	√	√	√	√	√	*	*	√	*	√
Generic medicine	√								√	*	*	√	*	√
Hybrid medicinal product	√	√	^	^	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Fixed combination	√	√	^	^	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Well established use	√	√				√	√	√	√	√	√	√	√	√
Same active substance	√	√	*	*	*	√	√	√	√	√	√	√	√	√

^ May be omitted, * Modified requirement

Zkrácený RMP pro generické LP

Type of application	PI – Popis přípravku(ů)	PII, SI	PII, SII	PII, SIII	PII, SIV	PII, SV – Poregistrační zkušenost	PII, SVI	PII, SVII	PII, SVIII – Shrnutí bezpečnostních obav	PIII – Farmakovigilanční plán	PIV – Plány PAES	PV – Opatření pro minimalizaci rizik	PVI – Shrnutí RMP	PVII – Přílohy
Generic medicine	✓					#			✓	*	*	✓	*	✓

#Jen pro aktualizace RMP * Modified requirement

Part I Product(s) Overview/Popis přípravku(ů)

administrativní údaje o RMP

číslo verze RMP, procedura jakou byla verze schválena, kontaktní osoba pro RMP vč. kontaktních údajů, jméno a podpis QPPV, datum aktualizace jednotlivých částí RMP

základní informace o LL/ LP

chemická třída, stručně způsob účinku, indikace k použití, způsob a cesta použití, forma a síly

země a datum první registrace celosvětově a v EU, datum prvního uvedení na trh

▼ Je LL/LP předmětem dalšího sledování? ▼

Part II Safety specification (SS)

Bezpečnostní specifikace - Moduly SI – SVIII

-  Modul SI – SVII - „generika“ nepředkládají
-  Module SV – Poregistrační zkušenosti - je vyžadováno pouze pro aktualizace RMP
-  Module SVIII – Shrnutí bezpečnostních obav

Part II – SV Post-authorisation experience/Poregistrační zkušenosti

-  pouze pro aktualizace RMP
-  informace o počtu exponovaných pacientů a o tom, jak se LP v klinické praxi používá (vč. off-label use)
-  informace o důležitých změnách SPC/PIL souvisejících s bezpečností

Part II – SV Post-authorisation experience/Poregistrační zkušenosti

SV.1 – Činnosti prováděné z bezpečnostních důvodů (regulační autority/MAH)

-  aktuální informace vč. kumulativního přehledu
-  pozastavení/zrušení registrace; restrikce indikací, nová KI, nové nebo zesílené bezpečnostní upozornění v jakékoli zemi

SV.2 – Expozice po uvedení LP na trh

-  odhadovaný počet exponovaných pacientů
-  metodika výpočtu
-  expozice v závislosti na indikaci, cestě podání, věku a pohlaví pacientů, místě (EU/mimo EU)

Part II – SV Post-authorisation experience/Poregistrační zkušenosti

SV.3 – Expozice speciálních populací

-  odhad expozice, vč. metodiky výpočtu
-  komentář ohledně rozdílů B/R
-  pediatrická a starší populace, těhotné a kojící ženy, pacienti s poruchou ledvin a jater, jiné

SV.4 – „Off-label“ use

-  informace o způsobu off-label použití, vč. zdroje a komentáře

Part II – SV Post-authorisation experience/Poregistrační zkušenosti

SV.5 – Expozice pacientů v epidemiologických studiích

-  PASS, PAES, utilizační studie a studie zaměřené na hodnocení efektivity opatření pro minimalizaci rizik prováděných nebo financovaných MAH či obchodními partnery
-  název a typ studie, cíl, studovaná populace, trvání studie, počet exponovaných pacientů, komentář

Part II – SVIII – Summary of safety concerns

Shrnutí bezpečnostních obav v tabulce (založeno na bezpečnostních obavách referenčního LP)

- 👁 important identified risks/důležitá zjištěná rizika
- 👁 important potential risks/důležitá potenciální rizika
- 👁 important missing information/důležité chybějící informace

Bezpečnostní obavy vztahující se k

- 👁 účinné látky
- 👁 formě nebo cestě podání
- 👁 cílové populaci
- 👁 změně výdeje (POM → OTC)

Part III – Pharmacovigilance Plan

Farmakovigilanční plán - vyžadován pouze pokud jsou pro referenční LP vykonávány další FV aktivity (možnost konzultace SÚKL)

-  **rutinní FV aktivity** (FV systém, spontánní hlášení nů, vč. specifických dotazníků pro sledování určitých nů)
-  **další FV aktivity** (studie – PASS, preklinické st., PK studie, KH, utilizační studie, registry pacientů, studie zaměřené na zjištění efektivity navržených opatření)

Part III – Pharmacovigilance Plan

-  **Detaily FV činností určených pro identifikaci a/nebo bližší charakterizaci bezpečnostních obav**
epidemiologické (neintervenční studie) – kohortové studie a studie případů a kontrol, registry, utilizační studie
Intervenční studie, preklinické studie (PK/PD studie, in vivo, in vitro studie)
-  **Detaily studií zavedených pro hodnocení účinnosti činností zaměřených na minimalizaci rizik**

Part III – Pharmacovigilance Plan

-  **III.1** Plánované FV činnosti ke každé z bezpečnostních obav
-  **III.2** Detaily činností zavedených pro hodnocení účinnosti opatření zaměřených na minimalizaci rizik
-  **III.3** Výsledky studií a jiných již ukončených činností
-  **III.4** Detaily probíhajících FV činností, vč. základních milníků jejich průběhu
-  **III.5** Shrnutí FV plánu – tabulka probíhajících, plánovaných a ukončených studií a FV činností

Part IV Plans for post-authorisation efficacy studies

Plán pro PAES – vyžadován pouze pokud byla referenčnímu LP uložena povinnost provést PAES (možnost konzultace SÚKL)

-  **IV.1** - přehled všech PAES, vč. základních milníků jejich průběhu
-  **IV.2** – přehled probíhajících a plánovaných PAES
-  **IV.3** – přehled ukončených PAES

Part V Risk Minimisation Measures

Opatření pro minimalizaci rizik

rutinní opatření (SPC/PIL/obal, velikost balení,
preskripční omezení, způsob výdeje LP)

přídatná opatření (DHPC, edukační materiály)

Part V Risk Minimisation Measures

-  **V.1** – plánovaná opatření ke každé bezpečnostní obavě, vč. kritérií pro posuzování účinnosti těchto opatření a milníků pro vyhodnocení a zaznamenání výsledků
-  **V.2** – selhání opatření k minimalizaci rizik (pokud se vyskytlo)
 -  V.2.1 analýza důvodů
 -  V.2.2 návrh na zlepšení
-  **V.3** – tabulkový souhrn opatření k minimalizaci rizik (rutinní, přídatná opatření)

Part VI Summary of activities in the RMP by medicinal product

Shrnutí RMP pro každý LP

-  klíčové informace z RMP
-  srozumitelný laické veřejnosti
-  uveřejněn na webu EMA/národních regulačních autorit (podrobnosti zatím nejsou známy)
-  prezentace rizik v kontextu s přínosy
-  důraz na opatření pro minimalizaci rizik

Part VI Summary of activities in the RMP by medicinal product

-  **VI.1** – tabulky uvedené v jiných částech RMP (tabulka důležitých bezpečnostních obav, probíhajících a plánovaných studií bezpečnosti a účinnosti a tabulka opatření pro minimalizaci rizik)
-  **VI.2.1** – přehled základních epidemiologických údajů o onemocnění pro jehož léčbu je LP určen
-  **VI.2.2** – souhrn informací o přínosech léčby – popis a výsledky KH

Part VI Summary of activities in the RMP by medicinal product

-  **VI.2.3** – neznámé s ohledem na přínosy léčby – např. nedostatečná zkušenost nebo rozdílná účinnost u jednotlivých populací (děti, senioři, pac. s orgánovým postižením)
-  **VI.2.4** – souhrn důležitých bezpečnostních obav – základní informace o tom, co je o rizicích známo a jaké jsou možnosti jejich prevence

Part VI Summary of activities in the RMP by medicinal product

-  **VI.2.5** – souhrn přídatných opatření pro minimalizaci rizik v tabulce, vč. cíle a opodstatnění jednotlivých opatření
-  **VI.2.6** – plánované studie (PASS, PAES)
-  **VI.2.7** – souhrn zásadních změn RMP v průběhu času

Part VII Annexes/Přílohy

Annex 1 – EudraVigilance interface - vztah RMP/EV, EPITT (elektronická verze RMP)

Annex 2 - SPC/PIL

Annex 3 – Worldwide marketing authorisation status

Annex 4 – Přehled probíhajících a ukončených KH

Annex 5 – Souhrn probíhajících a ukončených farmakoepidemiologických studií

Annex 6 - Protokoly navržených a probíhajících studií zmíněných v RMP Part III

Annex 7 – Formuláře pro FU speciálních nů

Part VII Annexes/Přílohy

Annex 8 – Protokoly pro plánované a probíhající studie v RMP Part IV

Annex 9 – Nově dostupné zprávy ze studií (RMP Part III a IV)

Annex 10 – Detaily navrhovaných přídatných opatření pro minimalizaci rizik

Annex 11 – Vzorky navržených přídatných opatření pro minimalizaci rizik

Annex 12 – Další materiály

Implementace RMP v ČR

Zavedení přídatných opatření na minimalizaci rizik



DHPC



Edukační materiály - karta pacienta,
brožura/leták pro lékaře/zdravotníky/pacienty –
různé formáty – papír/audio/video/web/osobní
trénink

Návrh znění v Annex 10 RMP

Finální podoba závisí na dohodě MAH a NCA

Implementace RMP v ČR

 MAH předkládá **žádost o schválení** edukačních materiálů, které chce v ČR zavést, oddělení farmakovigilance SÚKL (**farmakovigilance@sukl.cz**) v dostatečném časovém předstihu:

-  návrh materiálu/ů v českém jazyce
-  (anglická předloha, grafická podoba)
-  (aktuální RMP)
-  informace o zavedení materiálů – termín, způsob, cílová skupina pro distribuci

Implementace RMP v ČR

SÚKL při posuzování materiálů bere v potaz převážně následující:

- 👁 opodstatněnost existence edukačních materiálů
- 👁 naplnění podmínek registrace
- 👁 absence prvků majících reklamní charakter
- 👁 věcnou přesnost českého překladu
- 👁 srozumitelnost pro lékaře i pacienty
- 👁 věcnou správnost a soulad se schváleným SPC

SÚKL neodpovídá za jazykovou kvalitu a aktuálnost materiálů.

Implementace RMP v ČR

-  Po odsouhlasení finální podoby edukačních materiálů nebo jejich aktualizace jsou materiály zveřejněny na webové stránce SÚKL.
-  V případě změny registrace, která má dopad na obsah edukačních materiálů, MAH znovu kontaktuje SÚKL s informací, jak hodlá edukační materiály aktualizovat.

Sledování účinnosti opatření pro minimalizaci rizik

-  GVP Module XVI – zatím ve fázi přípravy, veřejná konzultace druhá polovina 2013
-  vztahuje se k rutinním i přídatným opatřením na minimalizaci rizik
-  MAH (EMA/národní regulační autority v případě, že se jedná o podmínky registrace)

Sledování účinnosti opatření pro minimalizaci rizik

2 aspekty

- implementace opatření a jejich dopad na vědomosti a chování zdravotníků/pacientů - (**process indicators**)
- účinnost opatření (**outcome indicators**)

 dokumentace může být předmětem FV auditu

 pro generické přípravky podobná opatření na minimalizaci rizik jako u referenčního LP + v případě potřeby **společné studie** hodnotící účinnost zavedených opatření

Co si zapamatovat?

-  Cílem RMS je charakterizace, prevence či minimalizace rizik, vč. sledování účinnosti zavedených opatření
-  RMP není nutný pro každý LP!
-  RMP pro generika – zkrácený, založený na RMP referenčního LP
-  sledovat webové stránky EMA pro další informace