



Risk management systémy

MUDr. Petra Vacková
oddělení farmakovigilance

Co se dozvíte



- co je RMS, RMP
- změny související s implementací nové FV legislativy
- kdo, kdy a jak RMP předkládá
- praktické otázky

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

 aktuálně platná legislativa

-  Směrnice 2001/83/ES
-  Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use
 - Volume 9A(Part I, chapter 3)

 od 2./21. 7. 2012, v ČR od platnosti novely ZoL

-  Směrnice 2010/84/ES
-  Guideline on good pharmacovigilance practices (**GVP**)
 - Module V – Risk management systems

Co se mění ?

- RMP téměř pro všechny žádosti o registraci LP podané po 7. 2012/platnosti novely ZoL

povinnost MAH provozovat a aktualizovat RMS pro každý LP (výjimka tradiční rostlinné LP a homeopatické LP reg. zjednodušeným postupem)

- uložení povinnosti provozovat RMS/předložit RMP i pro LP registrované dříve
- obsah a formát RMP (*templát EMA – září 2012*)
- souhrn RMP zveřejněn na webu EMA

(*templát, podrobnosti o zveřejňování sdělí EMA později*)

RMS/RMP - I

- 👁 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 RMP)
- 👁 dynamický, aktualizovaný v průběhu života LP

RMS/RMP - II

- bez reklamních prvků
- informace o účinnosti
- sledování/vyhodnocování/zaznamenávání účinnosti prováděných opatření
- informace o uložených podmínkách registrace
- odpovědnost za kvalitu, přesnost a integritu RMP má QPPV
- přechodné období (*6 měsíců*)

PSUR	RMP
integrované hodnocení poměru přínosů a rizik po uvedení LP na trh	management a plánování záležitostí týkajících se poměru přínosu a rizik před i po uvedení LP na trh
všechny zaznamenané nežádoucí účinky	důležitá rizika související s léčbou (safety concerns)
údaje nashromážděná za určité konkrétní období	kumulativní údaje o LL/LP

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

RMS/RMP - o čem to celé je



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

SAFETY CONCERNS/bezpečnostní obavy:

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

Part I Product(s) Overview

Přehled informací o přípravcích

základní informace o LL, dotčených LP, MAH

ATC, datum a typ registrace, schválené indikace, dávkování, formy/síly

administrativní údaje vztahující se k RMP

DLP, datum předložení, verze

Part II Safety specification (SS)

Bezpečnostní specifikace

Module SI – SVIII

- ☞ shrnutí bezpečnostního profilu LL
- ☞ souhrn důležitých bezpečnostních obav
- ☞ bezpečnostní obavy vyžadující další opatření
- ☞ základ pro FV plán a plán pro minimalizaci rizik

Part II (SS) Module SI

Epidemiologie on. ve vztahu k indikacím a cílové populaci

- incidence, prevalence on., mortalita, významné komorbidity
- cíl léčby (prevence on., prevence závažných následků nebo progrese on.)
- místo mezi ostatními léčebnými modalitami

Part II (SS) Module SII, Module SIII

Module SII, Preklinická část SS

- 👁️ důležité informace z preklinických studií a důsledky pro lidskou populaci

(toxikologie, obecná farmakologie, lékové interakce)

Module SIII, Expozice v KH

- 👁️ popis populace studované v KH, za účelem popsání limitací bezpečnostní databáze

(souhrnná data ze všech KH)

Part II (SS) Module SIV

Populace nestudované v KH

- ☉ skupiny pac., které nebyly studovány v KH nebo byly studovány nedostatečně (s ohledem na cílovou populaci)
- ☉ možné důsledky plynoucí z používání LP po uvedení na trh (používání u skupiny pac. nestudované v KH)
- ☉ limitace KH s ohledem na počet studovaných pac., délku expozice, kumulativní expozici

Part II (SS) Module SV

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

- 👁 kumulativní počet exponovaných pac.
- 👁 způsob použití LP v klinické praxi (off-label use)
- 👁 regulační akce provedené z bezpečnostních důvodů
- 👁 informace z drug utilisation studies, z epidemiologických studií sbírajících údaje o bezpečnosti

Part II (SS) Module SVI

Další (EU) požadavky na SS

- 👁 informace o předávkování
- 👁 přenos infekčních agens
- 👁 zneužití
- 👁 chyby v použití
- 👁 specifické problémy s ohledem na použití u pediatrické populace

Part II (SS) Module SVII

Identifikovaná a potenciální rizika

- 👁 frekvence výskytu
- 👁 dopad na veřejné zdraví
- 👁 rizikové faktory
- 👁 preventabilita
- 👁 mechanismus
- 👁 zdroj informací a jejich váha

Part II (SS) Module SVIII

Souhrn bezpečnostních obav

- 👁 bezpečnostní obavy ve vztahu k LL
- 👁 formě LP, cestě podání
- 👁 cílové populaci
- 👁 zp. výdeje (hl. při změně)
- 👁 interakce
- 👁 class efekty

Part III Pharmacovigilance Plan - I

Farmakovigilanční plán

- 👁 identifikace nových bezpečnostních obav
- 👁 bližší popis popsanych rizik
- 👁 důležitost/dopady chybějících informací

rutinní FV aktivita (FV systém, spontánní hlášení nů, vč. specifických dotazníků pro sledování určitých nů)

další FV aktivita (studie – PASS, preklinické st., PK studie, KH, utilizační studie, registry pacientů, studie zaměřené na zjištění efektivity navržených opatření)

Part III Pharmacovigilance Plan - II

Farmakovigilanční plán

- ke každé bezpečnostní obavě přiřadit plánované FV aktivity
- souhrn bezpečnostní obav vyžadujících další FV aktivity
- souhrn dalších FV aktivit (plánované, běžící studie), vč. milníků pro provedení a hlášení výsledků

Part IV Plans for post-authorisation efficacy studies

Plán pro PAES

- ☉ souhrn údajů o účinnosti, vč. seznamu studií, ze kterých údaje pochází

- ☉ přehled plánovaných PAES

(registrace pediatrické indikace, ATMP, registrace za výjimečných okolností)

Part V Risk Minimisation Measures

Opatření pro minimalizaci rizik

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

přidatná opatření (DDL, edukační materiály)

-  ke každé bezpečnostní obavě přiřadit plánovaná opatření
-  měření efektivity prováděných opatření
-  milníky pro vyhodnocení/hlášení výsledků

Edukační materiály

-  existence musí být opodstatněna (podmínka registrace)
-  nesmí propagovat používání LP
-  návrh ed. materiálů v annex IX RMP
-  u CAPs schválení finální podoby materiálů NCAs
-  u stejných LL co nejpodobnější ed. materiály (obsah, formát, barvy)
-  podrobněji v GVP Module XVI

Part VI Summary of activities in the RMP by medicinal product - I

Souhrn/Shrnutí RMP pro každý LP

- 👁 uveřejněn na webu EMA
- 👁 klíčové informace z RMP
- 👁 důraz na opatření pro minimalizaci rizik
- 👁 srozumitelný laické veřejnosti
- 👁 prezentaci rizik v kontextu s přínosy
- 👁 přehled epidemiologie onemocnění

Part VI Summary of activities in the RMP by medicinal product - II

-  souhrn údajů o účinnosti a rizicích LP
-  seznam bezpečnostních obav
-  tabulky
 - naplánovaná opatření na minimalizaci rizik
 - plán dalšího zkoumání po uvedení LP na trh (PASS, PAES)
-  souhrn změn provedených v RMP

Part VII Annexes

11 Příloh

- 👁 vztah RMP/EV, EPITT (elektronická verze RMP)
- 👁 SPC/PIL
- 👁 souhrn KH
- 👁 souhrn farmakoepidemiologických studií
- 👁 protokoly studií PASS
- 👁 specifické dotazníky pro sledování určitých nů
- 👁 zprávy ze studií
- 👁 protokoly studií PAES
- 👁 detaily navržených přídatných opatření na minimalizaci rizik
- 👁 návrh ed. materiálů
- 👁 jiná data

Předkládání RMP dle nové legislativy - I

nové registrace:

-  k registraci každého LP (žádosti podané po platnosti novely ZoL) předložit RMP
výjimkou jsou tradiční rostlinné LP a homeopatické LP registrované zjednodušeným postupem registrace
-  běžící žádosti o registraci (podané před platností novely ZoL) – doplnění RMP není povinné

Předkládání RMP dle nové legislativy - II

již registrované LP:

-  LP registrované před platností novely ZoL a mající RMP (starý formát) - předložení RMP v novém formátu, vč. souhrnu RMP (termín pro předložení zveřejní EMA)
-  v opodstatněných důvodech na vyžádání NCA i u LP registrovaných před platností novely ZoL a nemajících dosud RMP – **změna registrace**

Předkládání RMP dle nové legislativy - III

prodloužení registrace:

-  pokud LP má RMP a je nezbytná jeho aktualizace, předloží ji MAH spolu s žádostí o prodloužení
-  pokud aktualizace nutná není, RMP se nepředkládá, v 1.8.2 MAH uvede, že RMP zůstává nezměněn
-  pokud LP nemá RMP, v 1.8.2 MAH uvede vysvětlení (povinnost provozovat RMS se na tento LP nevztahuje)

Aktualizace RMP

 předložení původních RMP v novém formátu (EMA zveřejní časovou lhůtu pro předložení RMP v novém formátu)

 aktualizace nových RMP:

datum, číslo verze

čistá a track changes verze

původní dopis popisující provedené změny

(dokumentace vztahující se k aktualizacím RMP – FV audit/inspekce)

Aktualizace nových RMP

rutinní (plánované) aktualizace RMP

dle požadavků v rozhodnutí o registraci, pokud je stanoveno

jinak spolu s předložením PSUR

Pokud se přiblíží čas plánované aktualizace a RMP není nezbytné aktualizovat, předkládá se pouze doprovázející dopis uvádějící, že aktualizace není třeba.

předem neplánované aktualizace RMP

vždy při objevení nových rizik majících vztah k B/R

Zkrácený RMP pro generické LP

- 👁 RMP proporcionální rizikům
- 👁 Part II, Module SII – SV mohou být vynechány
(zkušenosti ze studií, zkušenosti po uvedení LP na trh)
- 👁 Part II, Module SVI/SVII (zjištěná a pot. rizika) – založeno
na bezpečnostních obavách identifikovaných u referenčního LP
- 👁 Parts III, IV (FV plán, plán pro PAES) a část Part VI (souhrn
RMP) věnující se PAES – mohou být vynechány,
pokud referenční LP nemá stanoveny žádné přídatné
aktivity na minimalizaci rizik a nemá uloženy žádné PAES
jako podmínku registrace

Zkrácený RMP pro generika aj. LP

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

Co si zapamatovat



- 👁 RMS/RMP pro každou registraci podanou po platnosti novely ZoL
- 👁 nový obsah a formát (GVP – Module V)
- 👁 přechodné období
- 👁 souhrn RMP na webu EMA
- 👁 sledovat web EMA pro další informace

Děkuji za pozornost