

PLÁNY ŘÍZENÍ RIZIK

MUDr. Klára Jakešová

Risk management plan

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

Součástí modulu 1.8.2 registrační dokumentace.

- 👁 2005 – uvedení RMP v nové farmakovigilanční legislativě
- 👁 2012 – nový formát RMP – GVP Module V

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

- Module V – Risk management plán

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf

- Návodý k RMP

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

Risk management plan

Zajišťuje, aby v co nejvyšší míře benefits LP převažovaly nad riziky.

- 👁 Bezpečnostní profil léčivého přípravku
- 👁 Známá a potenciální rizika, chybějící informace
- 👁 Prevence a minimalizace rizik
- 👁 Plány na studie a další aktivity ke získání znalostí o bezpečnosti a účinnosti léku
- 👁 Minimalizace rizik a hodnocení efektivity těchto opatření

Kdy předložit RMP?

- 1) Od roku 2012 ke všem **novým registracím** (kromě tradičních rostlinných LP a homeopatických LP) – NAR registrace v ČR od r. 2013
- 2) Pro již registrované přípravky, pokud dojde k významné **bezpečnostní změně** nebo na **vyžádání agentury**

Z čeho se RMP skládá

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
Part IV	Plans for post-authorisation efficacy studies
Part V	Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation measures)
Part VI	Summary of the risk management plan
Part VII	Annexes

Které části RMP je třeba předložit?

Type of new application	Part I	Part II-Module SI	Part II-Module SII	Part II-Module SIII	Part II-Module SIV	Part II-Module SV	Part II-Module SVI	Part II-Module SVII	Part II-Module SVIII	Part III	Part IV	Part V	Part VI	Part VII
New active substance	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Similar biological	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Informed consent¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	*	✓	*	✓
Generic medicine	✓								✓	*	*	✓	*	✓
Hybrid medicinal products	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fixed combination	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
"Well established use"	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
"Same active substance"	✓	✓	*	*	*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

¹ Application under Article 10(c) of Directive 2001/83/EC

^ May be omitted under certain circumstances

* Modified requirement

RMP pro generika

Zkrácená verze RMP pro generika:

 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/11/WC500134649.pdf

 RMP je na účinnou látku, problém harmonizace mezi generiky, pokud originál RMP nemá

HODNOCENÍ RMP

Part II – Safety Specifications:

- nejdůležitější část pro farmakovigilanční hodnocení
- **Originály** – veškeré údaje o bezpečnosti LP, souhrn nejdůležitějších rizik na závěr
- **Generika** – většinou pouze souhrn safety concerns

SAFETY CONCERNS/bezpečnostní obavy:

- 1) Important Identified Risks/důležitá identifikovaná rizika
- 2) Important Potential Risks/důležitá potenciální rizika
- 3) Important Missing Information/chybějící informace

Part III – Pharmacovigilance plan

Strukturovaný plán:

- identifikace a charakterizace nových rizik
- charakteristika známých safety concerns včetně rizikových faktorů
- zjišťuje, zda jsou potenciální safety concerns reálné
- studium missing information

- 1) **Rutinnní FV activity** – hlášení nežádoucích účinků a jejich zpracování
- 2) **Přídavné FV activity** – PASS, registry, DUS...

Part V – Risk minimisation measures

Opatření minimalizace rizik musí být uvedena pro každý safety concern. Také je zde třeba popsat, jak bude vyhodnocována efektivita těchto opatření.

 **Rutinní opatření** – SPC, PIL, obal, velikost balení, způsob výdeje

 **Přídavná opatření** – edukační materiály, DHPC

Part VI – Summary of RMP

- 👁 Souhrn celého RMP
- 👁 V blízké době zveřejňování Summary of RMP na stránkách SÚKL
- 👁 U CAP jsou již na stránkách EMA souhrny uveřejňovány
- 👁 Psát krátce a jasně, pro laiky
- 👁 Omezený počet slov

Zveřejněné Safety Concerns

- Od dubna 2015 nově zveřejněné Safety Concerns schválených RMP, podle účinné látky
- <http://www.hma.eu/464.html>
- Slouží k harmonizaci RMP
- Užitečné pro RMP generik

List of safety concerns

List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product						
Note: The green marked products concern dossiers authorised under Article 8.3 legal basis				Doc. Ref: CMDh/330/2015, April 2015		
Active substance	Brand name	MRP number	Legal basis	MAH	RMS	RMP
Acetylcysteine	Acetylcysteine hoesttabletten bruus Apotex 200 mg, effervescent tablets	National marketing authorisation in NL	Generic (Article 10(1))	Apotex Europe B.V./NL	N/A	Version 3.0; 26 June 2014
	Acetylcysteine 600 mg AlpeX, effervescent tablets	National marketing authorisation in NL	Generic (Article 10(1))	AlpeX Pharma UK limited/UK	N/A	Version 1.0; 30 June 2013
Ambroxol Hydrochloride	Mucoangin / Ambroxine	BE/H/0181-182/003	Full dossier (Article 8.3)	Boehringer Ingelheim	BE	Version 1.1 dated 09/12/2013
Bisoprolol	Bisoprolol tablets Apotex	BE/H/0224/001-006	Generic (Article 10(1))	Apotex Europe BV	BE	Version 3.0 dated 10/03/2014
Bupropion	Wellbutrin XR/Elontril/Bupropion Hydrochloride GSK	NL/H/0785-0786-0787/001-002	Full dossier (Article 8.3)	GlaxoSmithKline	NL	Version 7.0; November 2012
	Zyban/Quomem/Zyntabac	NL/H/0191;0192;0194/001	Full dossier (Article 8.3)	GlaxoSmithKline	NL	Version 7.0; November 2012
Cisatracurium	Cisatracurium Mylan Pharma solution for injection/infusion	BE/H/0215/001-002	Generic (Article 10(1))	Mylan	BE	version number 3 dated 15 April 2014
Colecalciferol	Nycoplus vitamin D3	NO/H/0232/001	Full dossier (Article 8.3)	Takeda Nycomed	NO	Version 1.0 19. October 2012
Desogestrel, ethinylestradiol	LAURINA	FI/H/110/01/MR	Full dossier (Article 8.3)	Aspen Pharma Trading Limited	FI	No
	LAURINA 28	FI/H/110/02/MR	Full dossier (Article 8.3)	Aspen Pharma Trading Limited	FI	No
Escitalopram	Cipralex/Lexapro	SE/H/278/01-04/MR	Full dossier (Article 8.3)	H. Lundbeck A/S	SE	Version 1.0; 21-02-2013
	Escitalopram Sandoz oral solution	NL/H/2512/001	Generic (Article 10(1))	Sandoz	NL	Version 1.0; dd Apr-2014
Esketamine	KETANEST-S	FI/H/115/01-02/MR	Full dossier (Article 8.3)	Pfizer Oy	FI	Version 1.0; 15-09-2013

Escitalopram		Escitalopram Sandoz (Sandoz)	NL/H/2512/001	Generic (article 10(1))		Ciprallex/Lexapro (MAH Lundbeck)	SE/H/0278-0279-0280	Full dossier (article 8.3)
		Safety issues in RMP Ver 1.0 Apr-2014	Additional PhV.	Additional Risk Min.		Safety issues in RMP version 1.0 dated 21-Feb-2013	Additional PhV.	Additional Risk Min.
Important Identified Risk		Electrocardiogram QT prolonged				Electrocardiogram QT prolonged		
Important Potential Risk		Suicide related events				Suicide related events		
		Seizures				Seizures		
		Serotonin syndrome				Serotonin syndrome		
		Diabetes Mellitus				Diabetes Mellitus		
		Off label use				Off label use		
Missing information		Use in pregnancy and lactation				Use in pregnancy and lactation		

Předkládání RMP

- 👁 Formality (podpis, datum...)
- 👁 Akceptujeme český, rozhodně ale doporučujeme psát ho v angličtině
- 👁 1 účinná látka = 1 RMP
- 👁 Změna RMP – dokument s revizemi, nejlépe předkládat ve wordu
- 👁 V příloze RMP musí být aktuální SPC
- 👁 Follow up – patří mezi rutinní FV
- 👁 Změna názvu léčivého přípravku v průběhu procedury – zohlednit i v RMP

Předkládání RMP

Safety concerns

- respektovat zejména kontraindikace v SPC
- změny safety concerns – má to dopad na další kapitoly, včetně public summary!

Summary of safety concerns – není to kopie PIL

Aktualizace RMP

- 👁 Aktualizace dle originálu (SPC, tabulka safety concerns)
- 👁 Pokud v průběhu života přípravku nastane změna B/R poměru, je nutný update RMP
- 👁 Aktualizace posuzovány v rámci změn registrace
- 👁 Zahrnout modul SV
 - vypsát signály
 - off label use



Děkuji Vám za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz