© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

RMP – AKTUALIZACE GVP MODUL V

MVDr. Lucie Skálová

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Vývoj vnímání Risk management plánu

- 2005 –RMP poprvé ve farmakovigilanční legislativě (Volume 9)
- GVP Module V verze 1 publikovaná v červnu 2012 nahrazuje dosavadní návod Volume 9
- menší změny 2013-2014 (např. odstraněn rutinní update)
- po téměř 4 letech zkušeností nutnost změn, únor 2016– zveřejnění k veřejným připomínkám
- schválení finální verze - březen 2017+ aktualizace templátu -společný pro všechny

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

RMP – dokument pro prospektivní plánování

- RMP není záznamem o minulosti
- Stanovení požadavků na RMP dle právního základu registrace
- Pouze rizika, která mají být dále charakterizována nebo aktivně ošetřena
- návod na poregistrační přehodnocování safety concerns
- odstranění irelevantních údajů (změna templátu)
- snaha omezit duplikaci dat, která jsou i v jiných částech eCTD
- využití elektronického formátu - použití linků mezi různými částmi dokumentace(klinická a preklinická část, SPC)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Změna hodnocení rizik

Očekává se, že se RMP bude časem měnit!

safety profile hodnotit v každém PSUR a minimálně

- při prvním prodloužení registrace(5 let)
- při prvním PSUR po prodloužení registrace

(t.j. cca 8-9 let po registraci)

v době registrace generických LP – stabilní safety profile

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Praktické aspekty

- nová verze GVP i templát publikována 30 března 2017
- lze použít okamžitě pro registrační procedury
- použití starého templátu
- do 30. září 2017 – nová registrace, nebo responses ke dni 120
- do 30. března 2018
  - ostatní procedury zahrnující předložení RMP (updates, renewals)
  - nová registrace zrychleným způsobem (accelerated assessment) (do dne 91)
- od 31. března 2018 – povinné pro všechny
- neliší se dle způsobu registrace (CAP,MRP/DCP, NAP)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Formální změny

- nový **společný** templát
- přesunutí podrobného návodu z GVP do templátu
- omezení duplikací v rámci ostatních modulů(XVI)
- zkrácení z 60 na 36 stran
- DLP ne starší 6 měsíců od sign-off date
- **QPPV podpis** – není nutný pro verze k hodnocení – zasílá se na konci procedury po schválení obsahu

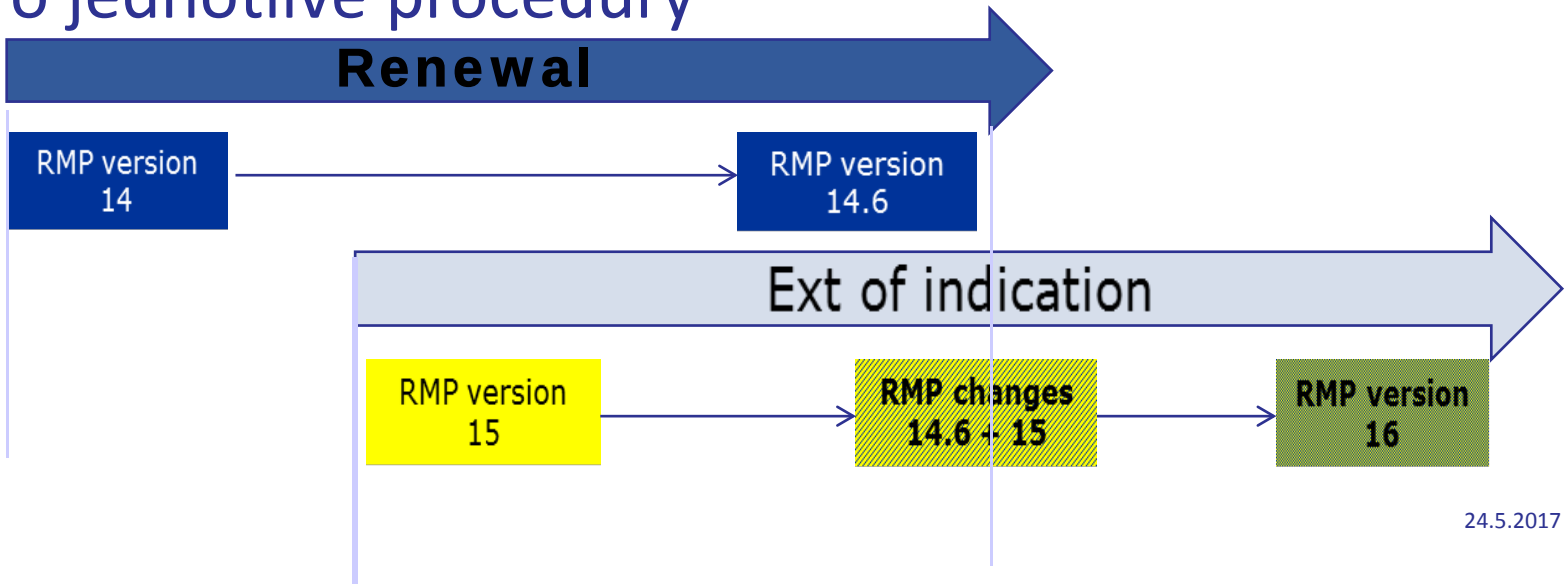
nebo se uznává elektronický podpis (odkaz na něj)

- stanovení co není považováno za obchodní tajemství

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Číslování jednotlivých verzí RMP

- updated Pre and Post Q&A guidance (2016)
- nová registrace(MAA) –chronologicky – verze 0.1, pak verze 0.2 atd –končí se schválenou konečnou verzí -1,0
- Finální verze – closing sekvence eCTD - celé číslo (1.0,2.0)
- Paralelní podání –trakování změn v různých barvách pro jednotlivé procedury



Jak se mění definice safety concerns

<u>important identified a potential risks</u>

dříve – bod 4.3, 4.4 SPC , dopad na B/R

nyní – dopad na B/R + vyžadující

- další doplnění informací (PhV plán)

(frekvence, závažnost, následek, rizikové populace)

- specifické klinické postupy k minimalizaci rizika (SmPC)
- Additional risk minimisation measures

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Jak se mění definice safety concerns

Missing information

dříve – „gasp of knowledge reated to safety“, nebo „use in particular population, including non studied“

nyní - relevant to the risk management planning

- Speciální populace – neví se, zda je safety profile odlišný – a je zde předpoklad, že ano!

- vyloučení z CT nestačí – nutno zdůvodnit, proč by se safety profile měl lišit

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Redukce safety concerns

- Important potential risk
- Odstranění

-prvotní předpoklad závažného dopadu na populaci nebo pacienta se nepotvrdil

- lze říci, že jakékoli PhV aktivity už nezvýší znalosti o riziku

- Přesunutí mezi important identified risk na základě potvrzení původního předpokladu

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Redukce safety concerns

- Important identified risk
- Odstranění

- plně charakterizován

- dostatečně ošetřen

- dlouhodobě na trhu bez additional PhV aktivit

- specifické klinické postupy integrovány do praxe (léčebné protokoly, doporučené léčebné postupy a doporučení)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Redukce safety concerns

Missing information

- Odstranění

- LP dlouhodobě na trhu = získání dalších informací

⇒ potvrzení safety profile s hlavní populací

- lze říci, že jakékoli PhV aktivity už nezvýší znalosti o riziku

- Přesunutí do IPR nebo IIR

- Potvrzení rizika, nebo možné závažnosti

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Struktura RMP - originální LP

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 of risk minimisation activities)	
Part VI	Summary of the risk management plan	
Part VII	Annexes	

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

Part I “Product overview”

- MRP/DCP – jména předpokládaných budoucích MAH v RMS (pokud jsou známy)
- eCTD link na navrhované SPC
- dávkování – pouze pro hlavní cílovou populaci

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

Part II “Safety specification”

- dříve – co je a není známo o LP
- nyní – zaměření na rizika, která vyžadují další opatření
- zjišťovat bezpečnostní profil referenčního přípravku

- web EMA
- weby národních lékových agentur
- web CMDh

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

- pokud MAH předkládá jiné SC – nutno diskutovat v části SVII

General considerations for generic products

- Jejich SC je stejný jako originálního LP, nebo jiných generických LP(které mají RMP)
- Pokud nejsou tyto RMP stejné –žadatel musí navrhnout a DISKUTOVAT navrhované SC
- lze navrhnout odstranění SC v porovnání s referenčním produktem (mající starý RMP) – již existují údaje, které to opravňují

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

Module SI “Epidemiology of the indication(s) and target population(s)”

- charakteristika **neléčené** populace
- zaměření na EU
- žádné diskuse zdrojů informací
- pro různé indikace – popis zvlášť

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

S II “Non-clinical part of the safety specification

- bezpečnostní zjištění nejsou považována za relevantní pro lidskou populaci – vysvětlení proč ⇒netvoří safety concern

- lze vyjmout SC pokud nadále nejsou potvrzována z postmarketingových zdrojů

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

S III “Clinical trial exposure“

- jak rozsáhlá je zkušenost z CT
- změna pouze při nových signifikantních datech (např. přidání indikace)
- ze stratifikace odstraněn rasový/etnický původ –pouze pokud je relevantní s ohledem na rizika
- RMP pro více LP, nebo nový CT – celková i separátní data
- kumulativní data nejsou považována za obchodní tajemství

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

SIV “Populations not studied in clinical trials”

- pouze populace, které patří mezi missing information

-očekává se, že budou daný LP užívat

+ vědecky podložené podezření na odlišný (horší) bezpečnostní profil

- známé klinicky významné riziko u této populace – important (potential) risk

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

SV “Post-authorisation experience”

- zvlášť popsat oblasti mimo EU

- všechny držitelem registrované LP se stejnou úč.l.

-update pouze, když expozice dovolí přehodnocení rizik (nová indikace –nová populace)

- globální spotřeby (expozice) - nejsou obchodním tajemstvím

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

SV “Post-authorisation experience” - odstranění

- “Action taken by regulatory authorities and/or marketing authorisation holders for safety reasons”,
- “Non-study post-authorisation exposure”
- “Post-authorisation use in populations not studied in clinical trials”
- “Epidemiological study exposure”
- “Post-authorisation off-label use”

-pokud je off-label relevantní – diskuze v SVII

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn obsahu RMP

SVI “Additional EU requirements for the safety specification“

odstraněno

„Potential for harm from overdose”“

“Potential for transmission of infectious agents”

“Potential for medication errors”

„Potential for off-label use”

“Specific paediatric issues”

Zůstává -Potential for misuse for illegal purposes

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn - Module SVII - Identified and potential risks

Generika+ fixní kombinace (bez nové účinné látky)

–**neuplatňuje se** pokud

a) existuje RMP pro referenční produkt (EMA, NCA weby, stačí i summary) – a MAH nenavrhuje jeho změny

b) Není RMP pro referenční produkt, ale safety concerns pro účinnou látku jsou na webu CMDh

-a MAH nenavrhuje změny

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn - Module SVII - Identified and potential risks

Generika+ fixní kombinace(bez nové účinné látky)

- **uplatňuje se částečně**

a) Existují různé RMP nebo safety profile na webu CMDh, EMA, NCA - MAH vybere SC + ODŮVODNÍ výběr

b) Nová generika + staré RMP referenčního LP – mohou navrhnout změny SC + ODŮVODNIT,

c) Very exceptional – není třeba odůvodnit – připravená prohlášení v šabloně

–nutno oznámit CMDh po skončení procedury (nový safety profile)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn - Module SVII - Identified and potential risks

SVII.I. Identification of safety concerns in the initial RMP submission

-nepodléhá updates

- týká se všech rizik –ne jen těch důležitých
- -závažnost, frekvence, dopad na B/R
- nežádoucí účinek ≠ riziko (risk)

a) Risks not considered important for inclusion in the list of safety concerns

- odůvodnění proč nejsou „důležitá“ (important)

(minimální klinický význam, nízká frekvence výskytu, rutinní FV postačuje, jiné) – předepsané kategorie, lze slučovat rizika do jednotlivých skupin

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn - Module SVII - Identified and potential risks

b) Risks considered important for inclusion

Important risks

závažné NÚ -*GVP Annex I – Definitions,*

NÚ co mohou být závažné, pokud nejsou správně zvládnuty

Missing information

- jaká data je třeba doplnit k potvrzení/vyvrácení

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Přehled změn - Module SVII - Identified and potential risks

SVII.2 New safety concerns and reclassification with a submission of an updated RMP

-nově přidané i původní reklasifikované a odebírané

- odůvodnění –stačí odkaz na příslušnou registrační proceduru (signál, psusa, změny reg. atd.)

- nebo předepsaný text – Changes in the level of scientific evidence……+ krátká diskuse

SVII.3 Details of important identified risks, important potential risks, and missing information

-charakterizace jednotlivých SC (dle starého formátu)

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Part III "Pharmacovigilance plan – Rutinní farmakoviglance

-odstranění popisu rutinní PhV kromě

Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:

Specific adverse reaction follow-up questionnaires for <safety concerns>:

- cíl sběru dat,
- podle typu aktivity a nikoli podle jednotlivých SC
- formuláře v Annex 4 (dříve v 7)
- sdílené MAHy
- **Other forms of routine pharmacovigilance activities for <safety concerns>**
- cumulative review atp.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Part III "Pharmacovigilance plan – Additional PhV activities

-neklinické, klinické a observační studie

-proč je jich třeba

- summary (název, důvody a cíle, design, populace, milníky)

kategorie 1 (*condition of the marketing authorisation)*

kategorie *2 –(specific obligations –exceptional circumstances)*

kategorie 3*(required by the competent authority)*

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Part V: Risk minimisation measures - SPC

- **routine risk communication messages**

- SPC bod 4.8, PIL bod 4

- **routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk:**

SPC –bod 4.2, 4.4 (ale i 4.1, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.9)

- vyšetření před nasazením LP
- monitoring laboratorních parametrů v průběhu léčby
- monitoring specifických symptomů
- doporučení k antikoncepci
- změna dávky v závislosti na výskytu NU

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Part V: Risk minimisation measures

Generika, fixní kombinace a hybridy kde referenční LP nemá additional RMM

<The safety information in the proposed product information is aligned to the reference medicinal product.>

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Part V: Risk minimisation measures

Ostatní

a) **Routine risk communication**

pouze reference na SPC a Pil

b) **Routine risk minimisation activities recommending specific clinical measures to address the risk:**

- jaké jsou, kde jsou popsány

<recommendation for liver function monitoring are included in SmPC sections 4.4>

c) **Other routine risk minimisation measures beyond the Product Information**

-velikost balení, způsob výdeje atd.

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Part V Additional Risk Minimisation Measures

- bere se do úvahy různá potřeba(pokud vůbec) v různých MS
- generika, hybridy, fixní kombinace – pouze předepsané prohlášení, že nejsou potřeba
- definice jednotlivých nástrojů (v templátu)
- Nejsou podle jednotlivých SC, ale podle jednotlivých druhů ARMM
- -cíl, odůvodnění, cílová populace, hodnocení efektivity
- pokud je navržena pouze rutinní PhV –musí zde být milníky hodnocení

Removal of additional risk minimisation activities

- odůvodnění

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Part V Additional Risk Minimisation Measures

Summary of risk minimisation measures

Pro každý SC zvlášť

- rutinní RMM (jen reference k PI)
- additional RMM
- pharmacovigilance activities
- mimo hlášení NÚ a signal detection

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Part VI Summary of the risk management plan

- kdy nutno dělat update
- změna Safety concerns, ARMM, významné změny PhV plánu
- není nutné překládat technické termíny do laického jazyka
- žádné linky nebo reference k zbytku eCTD dokumentace
- V templátu předepsaný základní text

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

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

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

RMP PART II - Nová registrace dle článku 10(1)

1) Originátor má RMP

Generikum - stejné SC – pak pouze S VIII

- odlišné SC – SVII doplnit o změněné SC

2) Originátor nemá RMP, ale SC jsou na CMDh webu

a) pouze jeden safety profile – pak dle bodu 1

b) více - odůvodnění jeho výběru v SVII

3) Originátor nemá RMP, SC nejsou na webu CMDh

- kompletní modul SVII

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

RMP - ostatní typy registrace

Nová registrace dle článku 10a (WEU)

- Odůvodnit safety concerns
- kompletní part III – VII

Nová registrace dle článku 10(b)(fixní kombinace)

a) S „new active substance“ -full RMP

b) Bez „new active substance“ – dle generik

?článek 10b se týká pouze již registrované účinné látky?

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

New risk management plans at the request of a competent authority

Stejná situace, jako když originátor nemá RMP

Po domluvě s autoritou lze předložit:

1) RMP zaměřené pouze na Safety concern(s) hodnocené v rámci procedury
2) RMP obsahující všechna SC

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Máte nějaké otázky?

V případě dalších dotazů

Lucie.Skalova@sukl.cz

(v kopii farmakovigilance@sukl.cz)

tel: 272 185 272

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Děkujeme 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

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV