

RMP

Update GVP Module V - rok zkušeností

MVDr. Lucie Skálová

Důvody tvorby a cíle RMP

Cílem RMP je identifikovat, charakterizovat a minimalizovat významná rizika léčivého přípravku.

Jak se zvyšuje množství informací o bezpečnosti léčivého přípravku, tak dochází ke změně plánu na ošetření rizik.

Update GVP Module V revize 2

🕒 Revize 2 Modulu V i nový templát pro RMP

🕒 publikována 30 března 2017

🕒 Starý templát -použití

a) nová registrace, nebo responses ke dni 120
do 30. září 2017

b) ostatní procedury zahrnující předložení RMP (updates),
nová registrace zrychleným způsobem (accelerated assessment)
do 30. března 2018

- od 31. března 2018 – povinné pro všechny
- neliší se dle způsobu registrace (CAP,MRP/DCP, NAP)

Důvody pro změnu

RMP by měl obsahovat pouze klíčové informace vztahující se k **aktuálnímu aktivnímu managementu** významných rizik nebo missing information

Hlavní cíle revize 2

- 🌀 jasně definovat určování safety concerns
- 🌀 postupy pro postupné odstraňování safety concerns
- 🌀 Řešit otázku RMP originátorů versus generik
 - s ohledem na - hlavní rizika a missing information
 - farmakovigilanční plán
 - additional risk minimisation measures
- 🌀 ujasnit zařazování studií do PhV plánu

Safety concerns – základní kritéria

- Additional pharmacovigilance activities
- Additional risk minimisation measures
- Autoritou vyžadovaný follow-up formulář
- Specific clinical actions/measures

Ostatní SC by měly být odstraněny, pokud zde není významný vědecký/bezpečnostní důvod pro jejich ponechání

Specific clinical measures to address the risk:

- 🌀 Test před nasazením léčby
- 🌀 Monitoring laboratorních parametrů
- 🌀 Monitoring specifických příznaků
- 🌀 Přizpůsobení dávky s ohledem na projev NU
- 🌀 Wash-out procedura
- 🌀 Doporučení pro antikoncepci
- 🌀 Kontraindikace souběžné léčby s jinými MP
- 🌀 Long term follow-up po vysazení

Aplikace kritéria „specific clinical actions“

 Dle templátu RMP se **nemají** zařazovat

Known risks that require **no further characterisation** and are **followed up via routine pharmacovigilance** namely through signal detection and adverse reaction reporting, and for which the **risk minimisation messages in the product information are adhered by prescribers** (e.g. actions being part of standard clinical practice in each EU Member state where the product is authorised)

Kritéria pro missing information (dle GVP)

- 🕒 gaps in knowledge about the **safety**
- 🕒 for certain anticipated utilisation (e.g. long-term use) or for use in particular patient populations
- 🕒 for which there is insufficient knowledge to determine whether the safety profile differs from that characterised
- 🕒 the absence of data itself (e.g. exclusion of a population from clinical studies) does not automatically constitute a SC
- 🕒 focus on situations that might differ from the known safety profile.
- 🕒 **Always has to be relevant for the approved indications!**
e.g. Missing information in children should not be part of the List of Safety Concerns if product is not authorised for them.

Rizika u off-label populací

Významný Safety concern u populace mimo indikaci
- NENÍ MISSING INFORMATION

Co lze dělat?

Zvážit important potential risk in off-label populace

1. Je vysoká pravděpodobnost off-label použití
2. Jsou důkazy, že u této populace existují významná rizika (která by až mohla znemožnit schválení indikace, pokud by byl LP podán)
3. Riziko se u indikované populace nevyskytuje (není už v SC)
4. Riziko má vliv na B/R, i když hodnoceno na úrovni pro jednotlivého pacienta, protože pro celou populaci formální hodnocení B/R neproběhlo

Shrnutí - Hlavní princip

Bud' je riziko/missing information natolik důležité/á, že je nutné přijmout opatření nad rámec rutinních, nebo toto riziko/missing information není dostatečně významné, aby bylo zahrnuto v RMP.

Důsledek:

Většina RMP v rámci MRP /DCP registrací by měla mít velmi málo, nebo žádné safety concerns.

Otázka generik č. 1

GVP Rev. 2

for new applications under Article 10 (1), i.e. “generic”, in the case that the originator product has a RMP, the summary of safety concerns should be in line with the originator product.

Originátor nebude mít RMP dle nových kritérií !

Má mít generikum dle orig. nebo dle nového GVP ?

Přístup jednotlivých MS

- 🌀 Vyžadováno mít RMP v souladu s Originátorem
- 🌀 Vyžadováno uplatnit nové definice
- 🌀 Není jasně definováno (např. vyžadováno, aby generikum „harmonizovalo“ dle originátora, u nějž bylo schválení v poslední době, i když ještě podle starých kritérií)

Otázka generik č. 2 – safety concerns na webu CMDh

 GVP Modul V rev. 2

1) Originátor má RMP

Generikum - stejné SC – pak pouze aplikuje 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

(<http://www.hma.eu/464.html>)

	A	B	C	D	E
--	---	---	---	---	---

1latanoprost
 2 **List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product**

3 *Note: The green marked products concern dossiers authorised under Article 8.3 legal basis* Doc. Ref: CMDh/330/2015, Rev.11, April 2018

Active substance	Brand name	MRP/DCP number	Legal basis	MAH	RMS or MS
Abacavir	Abacavir Sanodz/Hexal	NL/H/3435-3436/001	Generic (Article 10(1))	SANDOZ B.V., ALMERE	
Abacavir/lamivudine	ABACAVIR/LAMIVUDINE	NL/H/3487/001/DC	Generic (Article 10(1))	DOC Generici	
	Kivexa	UK/H/6004/001/DC	Generic (Article 10(1))	LUPIN (EUROPE) LIMITED, KNUTSF	
	Abacavir/Lamivudine Dr. Reddy's 600 mg/300 mg Film-Coated Tablets	NL/H/3759/001/DC	Generic (Article 10(1))	Dr Reddy's Laboratories (UK) Ltd	
	Abacavir + Lamivudine Aurovitas 600 mg + 300 mg, Film-coated tablets	PT/H/1524/01/DC	Generic (Article 10(1))	Aurobindo Pharma (Malta Limited)	
	Abacavir/Lamivudine Accord 600 mg / 300 mg film-coated tablets	UK/H/6561/001/DC	Generic (Article 10(1))	Accord Healthcare Limited	
	Abacavir/Lamivudin-ratiopharm 600 mg/300 mg Filmtabletten	DE/H/5106/001/DC	Generic (Article 10(1))	TEVA BV	
	tablettten	NL/H/3488/001/IB/007	Generic (Article 10(1))	Actavis Group PTC ehf	
Acebutolol	Acebutolol Aurobindo Film coated tablets, 200 & 400 mg	PT/H/1796/001-002/DC	Generic (Article 10(1))	Aurobindo Pharma (Portugal) Unipessoal Limitada	
Acetylsalicylic acid	Bartal	SE/H/1603/001-003/DC	Well-established use (Article 10(a))	Krka, d. d., Novo mesto	
	Acetylsalicylic acid Krka	SE/H/1604/001-003/DC	Well-established use (Article 10(a))	Krka, d. d., Novo mesto	
	Acetylsalicylic acid Bluefish	SE/H/1563/01-02/DC	Generic (Article 10(1))	Bluefish Pharmaceuticals AB	
	Algirin 500 mg	SK/H/0170/001/DC	Well-established use (Article 10(a))	Dr. Max Pharma s.r.o.	
Acetylsalicylic acid/Atorvastatin/Ramipril	Trinomia	ES/H/0241/004-006/DC	Fixed dose combination (Article 10(b))	Ferrer International, S.A.	
Acetylcysteine	Acetylcysteine hoesttabletten bruis Apotex 200 mg, effervescent tablets	N/A	Generic (Article 10(1))	Apotex Europe B.V.	
	Acetylcysteine 600 mg Alpex, effervescent tablets	N/A	Generic (Article 10(1))	Alpex Pharma UK limited	
	Acetylcystein Dr. Max Pharma 600 mg Brausetabletten	DE/H/3983/001/DC	Well-established use (Article 10(a))	Dr. Max Pharma Limited	
	Fluimucil	National (00/H/0085/002)	Full dossier (Article 8.3)		
Acetylsalicylic acid/Caffeine	Tiplo/Tiplo Citrus	DK/H/2675/001-002	Generic (Article 10(1))	Orifarm Generics A/S	
Aciclovir	Aciclovir Alternova	N/A	Generic (Article 10(1))	Alternova A/S	

K	L	M	N	O	P	Q	R
Article 10a well-established use application	Acetylcystein Dr. Max Pharma 600 mg Brausetabletten DE/H/3983/001/DC			Product name (MAH): Fluimucil oral formulations (Zambon)	MRP/DCP number in case of MRP/DCP product: National (00/H/0085/002)	Legal basis: Full application (Article 8(3) of Directive No 2001/83/EC)	
Risk Management Plan	1.3	20.1.2016		RMP version number and date	version 1.0 dated 24 April 2017		
Safety issues	Additional Pharmacovigilance	Additional Risk Minimisation		Safety concerns	Additional Pharmacovigilance	Additional Risk Minimisation	
Stevens-Johnson syndrome				Increased risk of respiratory obstruction in children aged < 2 years	None	None	
Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome)				Severe hypersensitivity reactions including anaphylactic shock	None	None	
Use in diabetic patients				Severe skin reactions (incl SJS and TEN)	None	None	
Use in patients with asthma				Clinical effects resulting from anticoagulants and platelet-inhibiting	None	None	

Zkušenosti za rok 2018 CZ RMS – nová registrace

- 👁 20 % RMP předloženo ve starém formátu
- 👁 **0 % RMP safety concerns dle nových požadavků**
- 👁 28,5% RMP – safety concerns dle tabulky CMDh –ale podle starých kritérií
- 👁 5% - safety concerns dle jiné MRP procedury pro generikum (PAR z ledna 2017– MRI index)
- 👁 1 RMP dle originálu z roku 2011
- 👁 10 % RMP : „ dle originátora“, ale není napsáno, kde lze nalézt jeho safety profile.

Perličky z roku 2018

SVII.1.1 Risks not considered important for inclusion in the list of safety concerns

There are currently **no risks** considered as **not important** for inclusion in the list of safety concerns in respect to this RMP. – držitel identifikovat 19 SC, ačkoli neměl ani additional PhV aktivity ani additional risk minimisation measures

SVII.1. Identification of safety concerns in the initial RMP submission

Not applicable. This is the first RMP

Otázka generik č. 2 – safety concerns na webu CMDh

- 👁 K únoru 2018 bylo v této tabulce 902 různých RMP
- 👁 373 různých účinných látek
- 👁 Ne pro každou látku je RMP originálu
- 👁 Několik různých tabulek SC pro tu samou látku (výsledky různých registračních procedur)
- 👁 Držitelé nemají jasný návod, čím se řídit

RMP clean –up project – Harp project

- 🌀 Dobrovolný projekt CMDh farmakovigilanční skupiny iniciovaný NL
- 🌀 Sdružení PRAC členů, alternátů, hodnotitelů (NL, ES, FR, CZ, PL, LT, SE, HR, HU, IE, IT, EE, LV)
- 🌀 Cíl: sjednotit safety profile pro jednotlivé látky, kde
 - A) **Není originátor, nebo nemá RMP (registrován před rokem 2005)**
 - B) **Žádné generikum není CAP**

Situace pro centralizované registrace

 Initial MAA

- nová doporučení jsou sledována

Table II-SVIII-1: Summary of safety concerns

Important identified risks	IFIS
	Orthostatic hypotension/hypotension
	Syncope/loss of consciousness
	Hypersensitivity (including allergic type reactions, such as facial edema, pharyngeal edema and swollen tongue)
	Abnormal Liver Function Tests (LFTs)
	Tachycardia
	Palpitations
	Abnormal ejaculation, erectile dysfunction
Important potential risks	Use in moderate/severe renal impairment
	Misdiagnosis of prostate cancer
	Photosensitivity reactions
	Genital discomfort/burning
	Gynaecomastia, breast enlargement, breast tenderness
	Use in patients with pre-existing cardiovascular disease
	Concomitant treatment with strong CYP 3A4 inhibitors
	Concomitant use with other alpha-blockers
	Concomitant treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors
Concomitant use with antihypertensive medicines	
Important missing information	Use in severe hepatic impairment
	Use in patients with a serum creatinine >2.0 mg/dL
	Concomitant use of 5-alpha-reductase inhibitors
	Patients aged ≥ 75 years

Nyní

Important identified risk	IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)
Important potential risk	misdiagnosis of prostate cancer
Missing information	-

CAPs – post-authorisation phase

 Velmi rozdílné přístupy ke klasifikaci SC

a) Necháván v souladu s referenčním produktem

b) Je požadováno přehodnocení

EPAR (European public assessment report) je veřejný –
je jednoduché opsat SC

 PSUSA

Zřídka požadováno přehodnocení SC a předložení
změny

List of safety concerns – RMP & PSUR

- 🌀 RMP safety concerns – ty co se musí aktivně řešit
 - 🌀 PSUR safety concerns = ICH definitions; GVP Module VII
 - 🌀 Safety concerns pro RMP a PSUR se mohou lišit?????
 - po udělení registrace – pravděpodobně ne
 - v průběhu času se ziskem nových informací, zavedení klinické rutinní praxe - dochází k redukci RMP SC
- Vyjmutí SC z RMP neznamena automaticky i vyjmutí z PSUR – otázka pro PSUR zní – je třeba další sledování a periodické hodnocení ?
- GVP VII – part 16.4. PSUR by měla být kopií tabulky v RMP – neplatí od revize Modulu V
- Update of *Explanatory Note to GVP Module VII* – bude v budoucnu blíže specifikováno.

Jak na to ?

- MAH může předložit RMP téměř v rámci jakékoli procedury
- V rámci změny, která RMP vyžaduje per se (nová indikace)
- předložit IB změnu (pouze změna RMP)
 - pokud se nejedná o významné změny vyžadující posouzení (např. pouze změna templátu)
- Změna II – reklasifikace Safety concerns
- Autorita nemůže požadovat předložení změny jen kvůli tomu, aby se aplikoval nový templát

Přechod na nový templát

- ☉ Teoreticky není potřeba identifikace SC – již byly identifikovány
- ☉ Nutno však vzít do úvahy nová kritéria hodnocení SC
- ☉ Žádné improvizace – či styl „něco mezi“



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

It should however be noted that the definitions of important identified and potential risks and missing information in GVP Module V Rev.2 apply in the context of risk management planning, i.e. safety concerns in the RMP are judged based on risk-benefit impact and the need for further risk minimisation activities and/or further evaluation as part of a pharmacovigilance plan. GVP Module VII is applicable for the purpose of risk classification in the PSUR. Therefore the definitions in GVP Module V should generally not be used for the purpose of risk reclassification in the PSUR. As a consequence, the lists of safety concerns in the RMP and PSUR might differ.

It is also possible that the justification to remove a risk from the list of safety concerns in the RMP may not be applicable for reclassifying a risk in the PSUR. This might lead to an important risk being removed from the RMP, e.g. when the risk is fully characterised and appropriately managed with existing risk minimisation activities, but that it may still be warranted to follow up on it, and thereby not remove it from the list in the PSUR.

Although section 16.4 of GVP Module VII currently mentions the modules should be the same, this is no longer a requirement since the publication of GVP Module V Rev.2. This aspect will be further clarified in the upcoming revision of GVP Module VII