

Risiko Management Pläne

Anforderungen & Umsetzung auf EU- & nationale Ebene

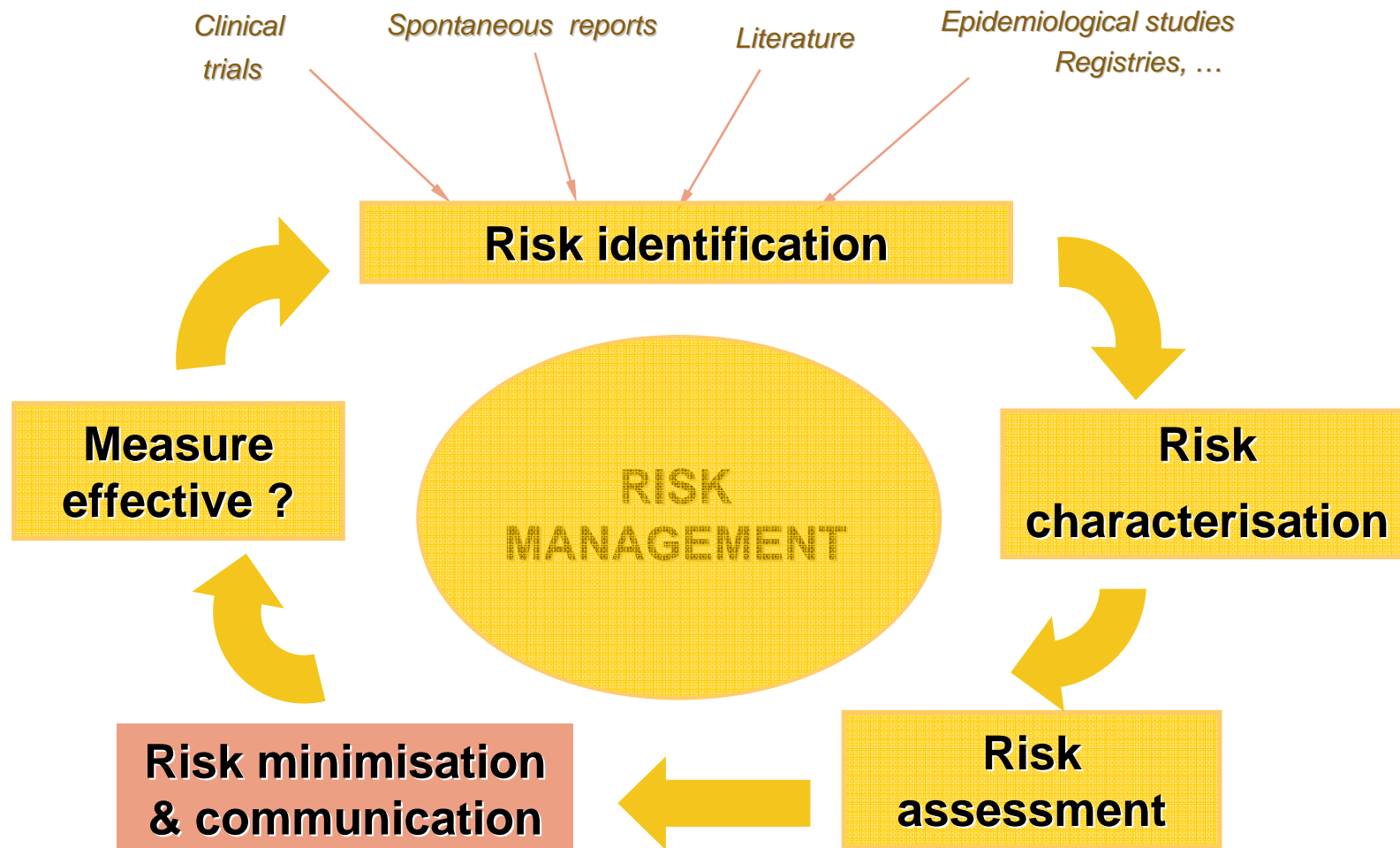
Risiko Management Plan

Seit 01.01.2006 Bestandteil des Zulassungsdossiers
- in einem unabhängigen Format im Modul 1 des Dossiers

Richtlinien / Vorlagen:

- ICH E2E Pharmacovigilance Planning
- Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/96268/2005)
- Annex C: Template for Risk Management Plans (EMA/192632/2006)
- **Vol. 9a**

Risiko Management



Risiko Management Plan

- Produktspezifisch
 - Ein Prozess, der eine Arzneispezialität lebenslang begleitet
- => Updates notwendig:
- Regulär mit dem PSUR/ Erreichte Meilensteine des RMP werden verfolgt
 - Zusätzlich bei Erhalt von Information, die Sicherheitspezifikation, PV Plan oder Risikominimierenden Maßnahmen beeinflusst
 - Sofort auf Anforderung der Behörde

Wann ist erforderlich?

- Neuzulassungen
- Generika, wenn beim Originator ein Safety Concern besteht
- Signifikante Änderung der Zulassung
 - Bedeutende Änderung existierender Produkte (neue Applikationsform
Innovative Darreichungsform, neue Indikation)
 - Neuer Produktionsprozess
- Anforderung von Behörde
- Initiative des Zulassungsinhabers / Antragsstellers

Aus Sicht des Antragstellers

- Die Erstellung des RMP sehr aufwendig => eine verkürzte Version des RMP wird vorgelegt
- „Core RMP“ ?
- Generika- sollte ein RMP vorgelegt werden?
- Die Methoden zur Erkennung von Risikosignalen? Strategien zur Prävention?
- EU RMP Umsetzung: national

Aus Sicht der Behörden

- Einhaltung der Anforderungen unerlässlich
- RMP soll komplett sein
- Falls der Antragsteller keine Notwendigkeit für die Vorlage eines RMP sieht, ist eine Begründung vorzulegen
- RMP- ein Teil der Zulassungsentscheidung
- Ergebnisüberprüfung führt zu Änderungen des RMP bzw. zusätzlichen Maßnahmen

Vorgehensweise



Pre-Submission Meetings : Beratung durch NCA, RMS oder (Co-)Rapporteur
-Ein Feedback im Hinblick auf Inhalt und Format wird dem Antragsteller
frühzeitig übermittelt

Je nach Zulassungsverfahren bzw. je nach fachlicher Expertise ist ein
interdisziplinären Austausch in der Behörden sowie Hinzuziehung externer
Experten notwendig

Arzneimittel in zentralen Verfahren:

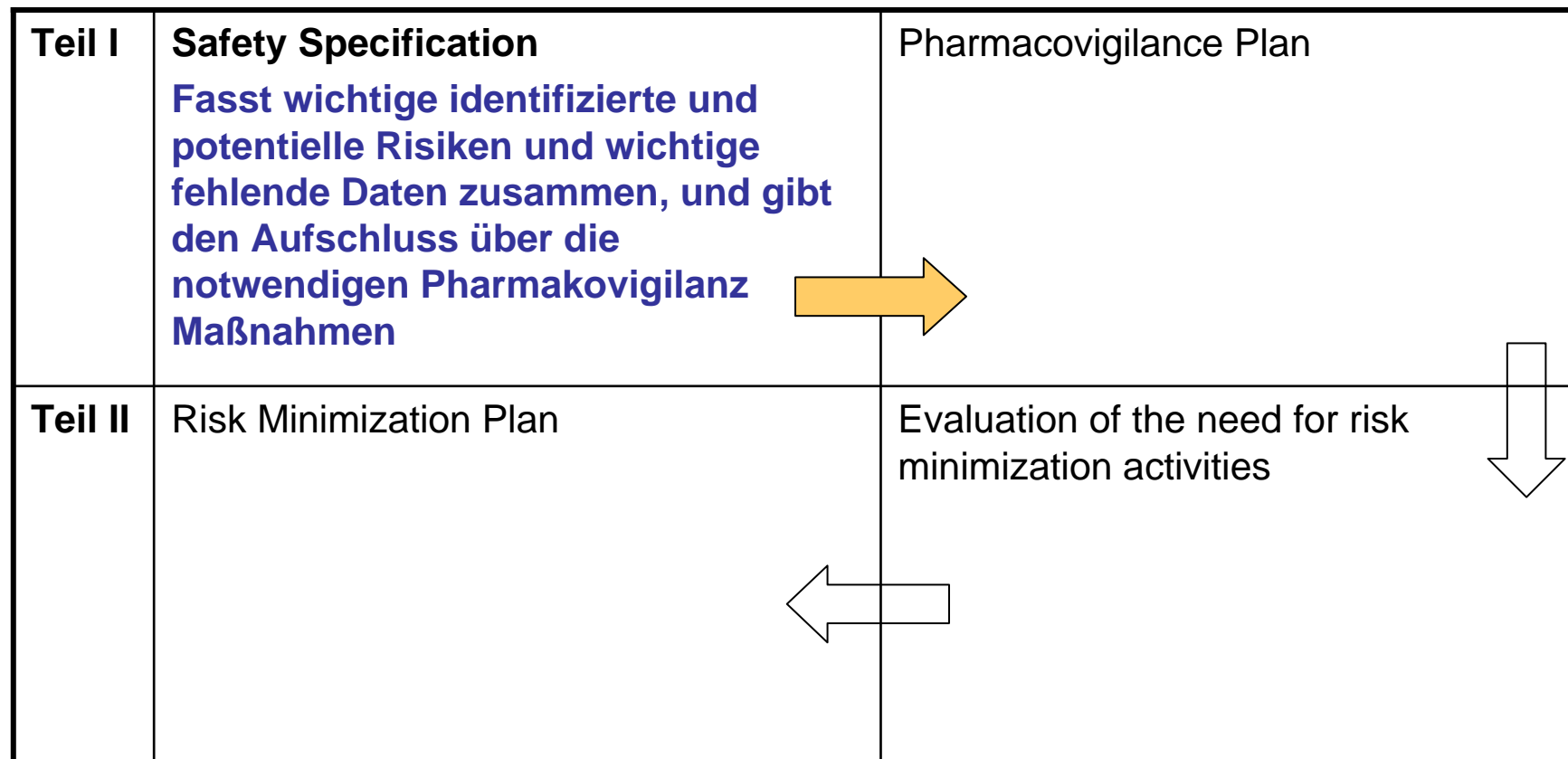
Zusätzliche Maßnahmen als FUM auszuführen

Nationale Umsetzung der zusätzlichen PhV Maßnahmen

Updates des RMP – vom (Co-)Rapporteur, begutachtet und weiterverfolgt

Hinzuziehung der PhVWP - vom (Co-)Rapporteur initiiert

Das Format eines EU-RMP



Safety Spezifikation

Präklinische Daten

- Toxizitäts-,
Teratogenitäts-,
Kanzerogenitäts-,
Interaktions- und
Imunogenitätstests
- Pharmakologische
Besonderheiten
- Wechselwirkungen

Klinische Daten

- Limitierung der Safety Database
- Post-marketing (non study) exposure
- Nichtuntersuchte Patientengruppen
- Langzeitdaten
- Nicht näher untersuchte Nebenwirkungen
- Nicht näher untersuchte, mögliche
Wechselwirkungen
- Häufigkeit der Nebenwirkungen bei
bekannten Risikogruppen
- Epidemiologie der Erkrankung
- Klasseneffekte

Limitierung der Safety Database

- Die Größe der Safety Database anhand der untersuchten Population zum Zeitpunkt der Zulassung
- Die Limitierungen der Safety Database im Hinblick auf:
 - nicht untersuchten Populationen
 - besondere Patientengruppen: Kinder , Ältere, Schwangere oder Stillende Frauen, Patienten mit eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion, Subpopulationen mit genetischen Polymorphismus...
 - begrenzte Anzahl von Patienten in der Studien sowie Ein-/Ausschluß -kriterien in der Studien im Bezug auf beantragte Indikation, besonders wenn ein Ausschlusskriterium nicht in der SPC als Gegenanzeige übernommen wird
 - langzeitige Anwendung

Safety Spezifikation

Anhand der Sicherheitsspezifikation werden Risiken der
Arzneispezialitäten und daraus folgende Maßnahmen definiert

Die Risiken werden in identifizierte und potentielle Risiken, und wichtige
fehlende Information unterteilt

Die Daten werden detailliert dargestellt : potentielle Mechanismen,
Schweregrad, Häufigkeit, Reversibilität, Risikopatienten, Unterschiede im
Hinblick auf Geschlecht oder Alter, `background incidence rates`,
Auswirkung im Hinblick auf Nutzen-Risiko Verhältnis

Strukturierte Dokumentation der potentiellen und identifizierten Risiken
zum Zeitpunkt der Zulassung

Safety Spezifikation

Weiterhin sollten z.B. mögliche Konsequenzen :

- einer potentiellen Überdosierung
- einer potentiellen Übertragung von infektiösen Substanzen
- eines potentiellen illegalen Missbrauches
- eines potentiellen „Off-Label“ Gebrauches
- einer potentiellen Fehladministration

Summary Safety Specification:

Important identified risks	
Important potential risks	
Important missing information	

Identifizierte Risiken

- An adverse reaction adequately demonstrated in non-clinical studies and confirmed by clinical data
- An adverse reaction observed in well-designed clinical trials or epidemiological studies for which the magnitude of the difference, compared with the comparator group (placebo or active substance, or unexposed group), on a parameter of interest suggests a causal relationship
- An adverse reaction suggested by a number of well-documented spontaneous reports where causality is strongly supported by temporal relationship and biological plausibility, such as anaphylactic reactions or application site reactions.

Vol 9a: Terms in Relation to Risk Management

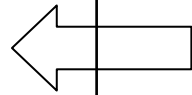
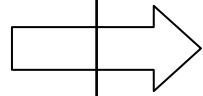
Potentielle Risiken

- Non-clinical safety concerns that have not been observed or resolved in clinical studies
- Adverse events observed in clinical trials or epidemiological studies for which the magnitude of the difference, compared with the comparator group (placebo or active substance, or unexposed group), on the parameter of interest raises a suspicion of, but is not large enough to suggest, a causal relationship
- A signal arising from a spontaneous adverse reaction reporting system
- An event which is known to be associated with other products of the same class or which could be expected to occur based on the properties of the medicinal product.

Vol 9a: Terms in Relation to Risk Management

Pharmakovigilanz Plan

<p>Teil I</p>	<p>Safety Specification</p>	<p>Pharmacovigilance Plan</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routine Pharmakov. Aktivitäten: Aktivitäten gem. Volume 9(a) (PV-System , Nebenwirkungserfassungssystem PSUR Vorlage) ▪ Zusätzliche Pharmakov. Maßnahmen
<p>Teil II</p>	<p>Risk Minimization Plan</p>	<p>Evaluation of the need for risk minimization activities</p>



Risikominimierende Maßnahme

Routine- / Direktmaßnahmen:

- Eine entsprechende Aktualisierung der Fachinformation und/oder eine Aktualisierung des RMP
- Einschränkung der Verschreibungstatus
- Packungsgröße limitieren
- Optische Unterscheidung von Dosierungen

Adäquate Adressierung der erkannten sicherheitsrelevanten Aspekten aus der Safety Spezifikation => SPC adäquat- Wortlaut?

Optimierung der Spontanmeldesystems?

Risikominimierende Maßnahme

Sind alle wichtige potentielle Risiken adressiert?

Reichen die routinemäßig durchgeführte Pharmakovigilanz Aktivitäten aus?

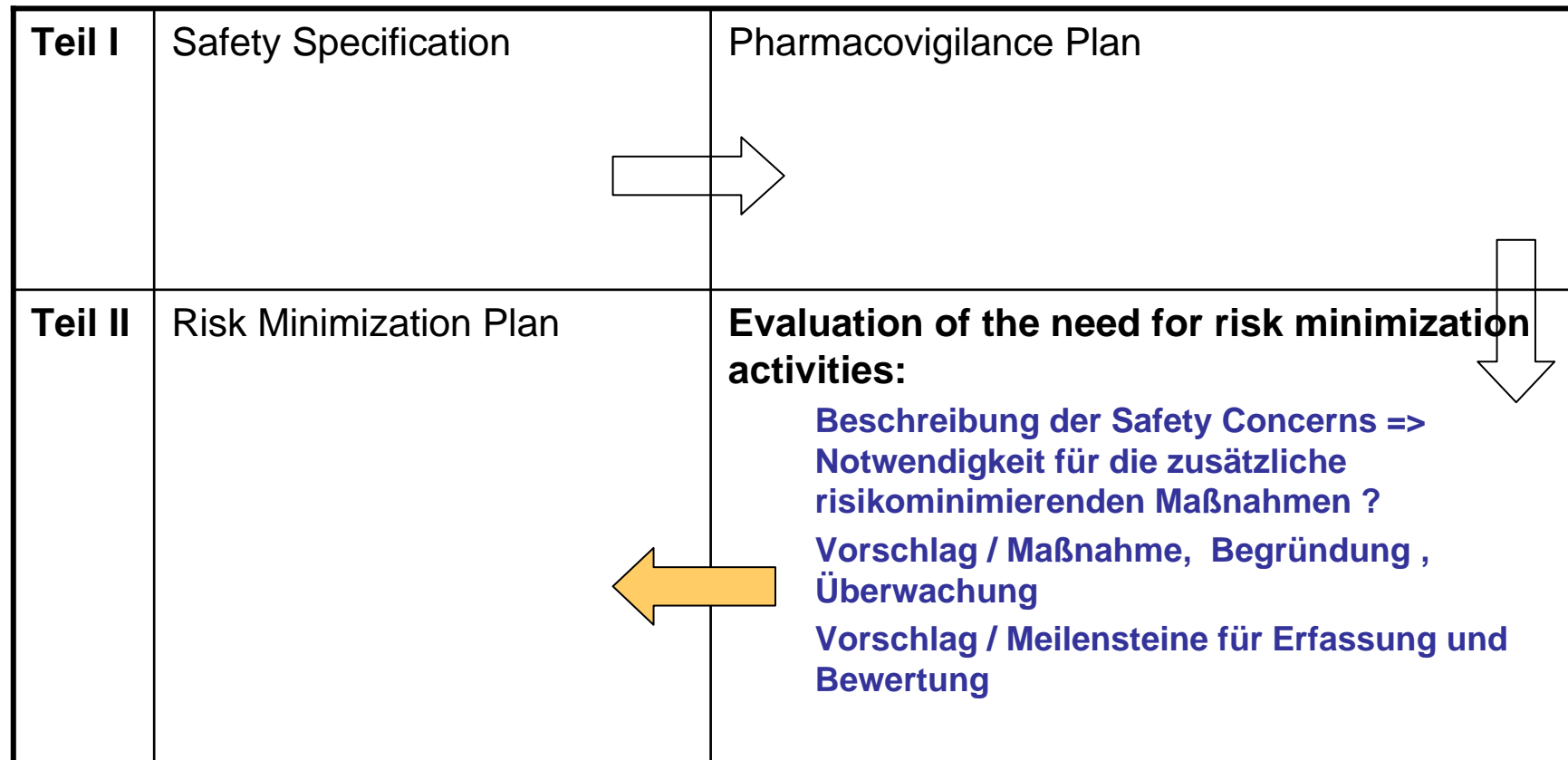
Geplante Projekten zur Charakterisierung von ausstündigen Risiken

- „Komplettierung“ der Sicherheitsdaten:
 - Studien (Kohorten- oder Fall-Kontroll Studien, PMS)
 - Register (Behandlungsregister)

Strategien zur Prävention:

- DHCP / Aufklärungsmaterial / Patienten Information/ Broschuren/ Patientenpass
- Prävention Programme

Notwendigkeit der risikominimierende Maßnahmen



Notwendigkeit für risikominimierende Maßnahmen

- Risiko → Epidemiologie der Safety Concern
(Neuerkrankungsrate und Häufigkeit)
- Reversibilität und Schweregrad/ Kausaler Zusammenhang
- Direkte Maßnahmen ausreichend?
Wenn ja, der Querverweis zu den Abschnitten in der SPC
- Zusätzliche Pharmakovigilanz Maßnahmen notwendig?
Wenn ja, Meilensteine definieren
- Ein Aktionsplan erstellen: Für jeden identifizierten
sicherheitsrelevanten Risiko ist adäquate risikominimierende
Maßnahmen zu definieren

Risikobetrachtung

Das Risiko X – Häufig & potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung

PRODUCT A (Impfstoff): sehr geringe Akzeptanz des Risikos

- => weitgehende Untersuchung seltener NW (‘AE of special interest’)
- => NW in Subpopulation
- => “long-term follow up” von bestimmten NW in der post-marketing Phase

PRODUCT B (onkologisches Präparat): gewisse Akzeptanz des Risikos

- => Risk-Benefit / Routine- Maßnahmen ausreichend

Risikobetrachtung

Produktspezifische Guidelines :

Ein umfangreiches Postmarketing Pharmakovigilanz Programm, inklusive einer Postmarketing Safety Studie (z. B. Biosimilars- Laufende Überprüfung der Immunogenität und „Lack of efficacy“ in der post-marketing Phase)

Kinder:

Signalgenerierung eingeschränkt, da die Kinder NW häufig nicht oder unzureichend kommunizieren können

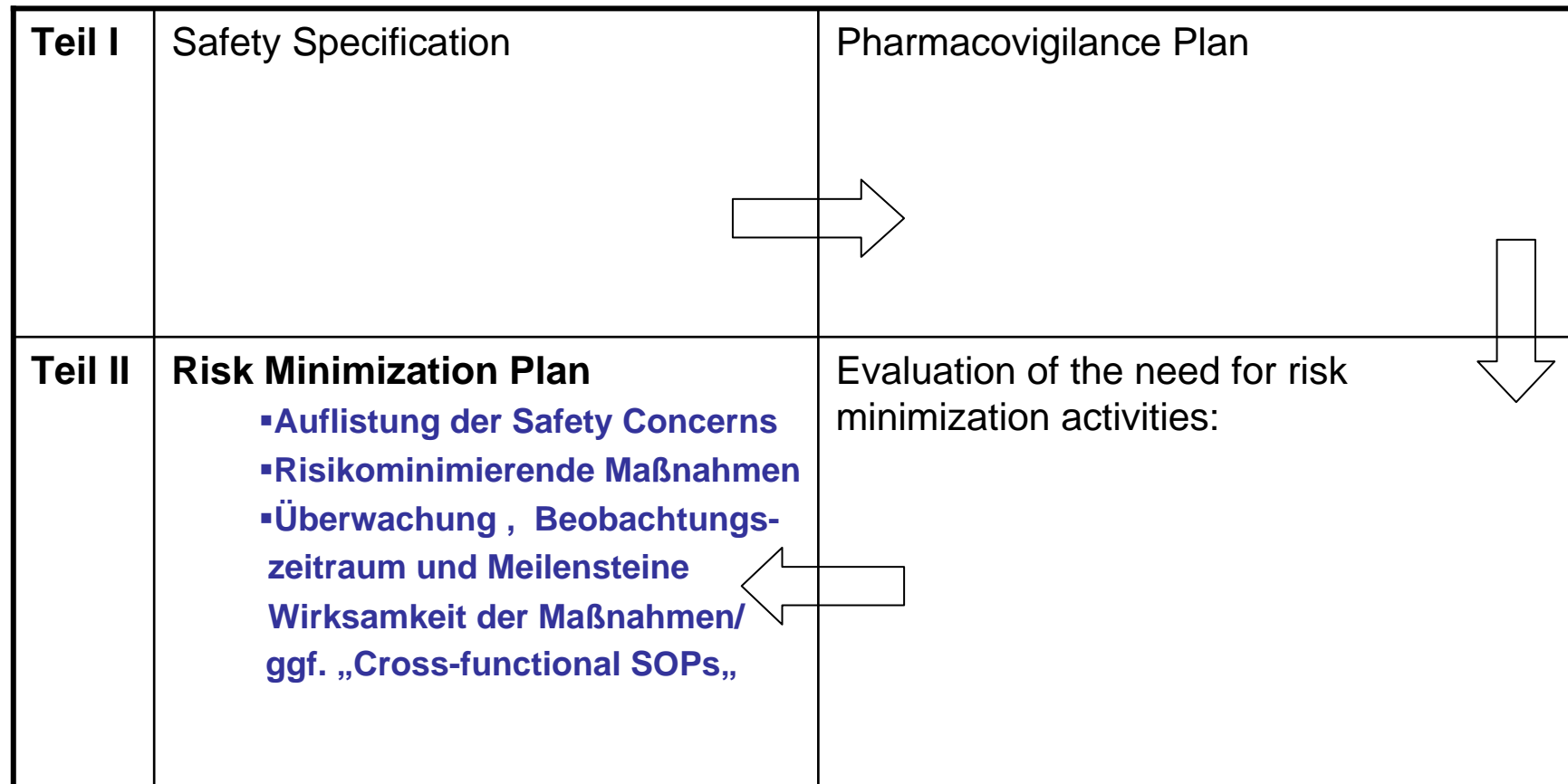
„Long term follow up“ ist essentiell: Effekte auf das Wachstum und Entwicklung

Seltene Nebenwirkungen:

Zu meist fehlende Bewertungsstandard für seltenen Fälle

Impfungen - ` Brighton case definition` (the Brighton Collaboration)

Plan für Risikominimierung



RMP Summary

Summary of each Safety Concern:

- Tabellarisch anlegen
- Jeder Safety Concern beschreiben und begründen
- Querverweis auf PV Plan bzw. Risikominimierende Maßnahme

Summary of all Activities & their Milestones:

- Zielsetzung
- Zeitplan/ Wann ist Durchführung der Maßnahmen geplant?
- Wann sind Ergebnisse zu erwarten?
- Follow-up der Maßnahmen

Begutachtung des RMP

- RMP Template folgen
- Safety Spezifikation:
 - Eine verkürzte Version nicht akzeptable
 - Die Verweise auf andere Teile des Dossiers werden nicht akzeptiert
 - Alle identifizierte/ potentielle Risiken diskutiert? Adäquat in PHV plan adressiert? => Nachforderung
- Pharmakovigilanz Plan:
 - SPC ist kritisch zu überprüfen
 - Evaluierung der zusätzlichen Maßnahmen zur Charakterisierung der Risiken
- Risikominimierende Maßnahmen:
 - Strenge Beurteilung der zusätzlichen risiko-minimierenden Maßnahmen (im Hinblick auf `safe/effective use`)
 - Ergebnisüberprüfung

Beispiele der EU- RMP

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

	(routine and additional)	
Identified risks		
Teratogenicity	<ul style="list-style-type: none"> • Routine pharmacovigilance <ul style="list-style-type: none"> – Expedited reporting of all pregnancies as a serious event. – Optimize data collection and reporting of pregnancies by Pregnancy adverse event forms – Follow-up of all pregnancies until outcome and until the final diagnosis in cases of congenital malformation – Review of 6-monthly PSURs (periodic and cumulative) – Examination of demographic data in PSURs. • Ongoing cumulative updates • 6-monthly line-listings to be submitted to the authorities • Thalidomide Pharmion PPP procedures to be applied to all Pharmion sponsored studies and all compassionate use. 	<ul style="list-style-type: none"> • Section 4.3 of the SPC - Contraindicated in pregnant women and in women of childbearing potential unless all the conditions of the Thalidomide Pharmion PPP are met. • Section 4.4 of the SPC - Warnings <ul style="list-style-type: none"> ○ Criteria for women of non-childbearing potential ○ Counselling ○ Contraception ○ Pregnancy testing ○ Precautions for men ○ Prescribing and dispensing restrictions ○ Additional precautions ○ Reference to educational materials. • Section 4.6 of the SPC - Warnings, contraception information and pregnancy advice provided. Information on lactation also provided. • Listed ADR in Section 4.8 of the SPC

Product A zur Behandlung von Patienten mit unbehandeltem, multiplem Myelom
Safety Concern: teratogene Wirkung/ andere bedeutende klinische Risiken

- Schwangerschafts-Prävention Programm (SPP) (inkl. eine Materialsammlung für Angehörige der Heilberufe)
- Ein kontrolliertes Vertriebssystem
- Überwachung der „Off-Label Use“

Beispiele der EU- RMP

Die Schlüsselemente werden in den entsprechenden Materialien umgesetzt:

Patientenbroschüren für jede Patientengruppe

Patienten-Aufklärungsbögen (Merkblatt) für die geplante Behandlung (die sowohl vom behandelnden Arzt als auch vom Patienten nach erfolgter Beratung/Aufklärung unterzeichnet werden müssen)

Eine Patientenkarte:

- Bestätigung, dass eine angemessene Beratung stattgefunden hat
- Dokumentation des Status der Gebärfähigkeit
- Bestätigung, dass eine effektive Empfängnisverhütung angewendet wird
- Bestätigung der Vorlage eines negativen Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung (bei Frauen im gebärfähigen Alter)
- Datum und Ergebnisse der Schwangerschaftstests

.....

Beispiele der EU- RMP

Product B zur Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose (MS)
Safety Concern: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie mit ähnlichen Symptomen wie bei einem MS-Schub.

Zusätzliche Maßnahmen

- Ein Informationspaket :
 - Fachinformation
 - Arztinformation über das Produkt
 - Patientenpass

3.PML	Routine Pharmacovigilance Follow-up of spontaneous events with specific questionnaire. Pre-clinical/Clinical pharmacology studies to investigate effects on immune system. Incidence rate and risk factors for development of PML from: <ul style="list-style-type: none"> ○ Re-dosing protocol ○ Clinical trials ○ TOUCH Surveillance Programme ○ TYGRIS Observational Cohort Study 	Contraindication for use in patients with PML in section 4.3 of the SPC. Warning in Section 4.4 of SPC. Listed as ADR in Section 4.8 of SPC. Educational materials including physician Prescribing Guidelines and Patient Alert Card. Diagnostic algorithms for PML.
4. Opportunistic Infections	Routine Pharmacovigilance Follow-up of all spontaneous events with specific questionnaire to characterize infecting pathogen. Incidence rate from: <ul style="list-style-type: none"> ○ Re-dosing protocol ○ Clinical trials ○ TOUCH Surveillance Programme ○ TYGRIS Observational Cohort Study 	Contraindication in patients with increased risk of opportunistic infections in section 4.3 of the SPC. Warning in Section 4.4 of SPC. Listed as ADR in Section 4.8 of SPC. Educational materials including physician prescribing guidelines and patient alert card. All reported serious opportunistic infections will be expedited

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>

Beispiele der EU- RMP

Die Arztinformation über das Produkt - Hauptbestandteile:

- Eingeschränkte Anwendungsbereiche
- Atypische/opportunistische Infektionen, insbesondere PML, einschließlich:
 - Diagnose von PML einschließlich **Unterscheidung zwischen PML und MS-Schub**
 - **PML-Management-Algorithmus**
 - Möglichkeit anderer opportunistischer Infektionen
- Infusionsreaktionen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Bildung von Antikörpern
- Notwendigkeit, die Patienten über Nutzen und Risiken von Produkt zu informieren und ihnen einen Patientenpass auszuhändigen.

Umsetzung der Maßnahmen

Bedingungen oder Beschränkungen bezüglich der sicheren und effektiven Anwendung des Arzneimittels werden mit dem EPAR veröffentlicht (Anhang II und IV der „Opinion“)

- HCP Educational Materials: Eine Version bzw. die Schlüsselemente werden von (Co)R or RMS entworfen und allen MSs zur Verfügung gestellt
- Die Mitgliedsstaaten müssen sicherstellen, dass alle Maßnahmen bezüglich der sicheren und effektiven Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden (ein Vertriebssystem abzustimmen und implementieren, die Schlüsselemente in den entsprechenden Materialien umsetzen, landesweite Maßnahmen, die Effektivität und die Einhaltung dieser Maßnahmen beurteilen können)
- In bestimmten Intervallen nach Kommissionsentscheidung werden die angeforderten Informationen (zB Status der Implementierung) der EMEA berichtet

Zusammenfassung

- RMP Template folgen
- Weitgehende Risikoanalyse ist unerlässlich / Sicherheitsspezifikation nicht verkürzen
- Bewertung von Risiken wichtig/ Risikobetrachtung
- Vorausschauende konkrete Planung
- Produktspezifische Guidelines beachten
- Ergebnisüberprüfung durchdenken
- Zeitgerechte Implementierung der Maßnahmen



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

www.ages.at

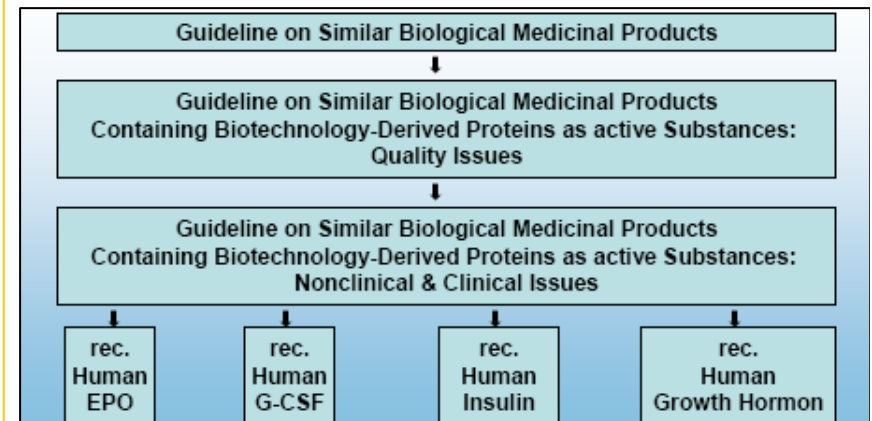
Biosimilars

(‘biological reference medicine’)

Fokus des RMP:

- Ergebnis von klinischen Studien im Vergleich zum Referenzprodukt
- Unterschiede in UAW's, Verträglichkeit im Vergleich zum Referenzprodukt
- Klasseneffekte
- Fokus auf Immunogenität
- Ein umfangreiches Postmarketing-Pharmakovigilanz Programm, inklusive einer Postmarketing Safety Studie
- Laufende Überprüfung der Immunogenität und „Lack of efficacy“ in der post-marketing Phase

EMA Guidelines für die Zulassung von Biosimilars (allgemeine und produktspezifische)



Kinderindikationen

Besondere Aspekte:

- Limitierung der Safety Database => Maximierung der Information aus der pädiatrischen klinischen Entwicklung
- Kinder sind keine „kleinen Erwachsenen“
- Bestimmte NW aufgrund des Interaktionsprofils des Wirkstoffes, oder aufgrund der sonstiger Bestandteilen bzw. Hilfsstoffe
- Gefahr Beeinträchtigung von Wachstum und Entwicklung bzw. Immunreifung
=>Langzeiteffekte
- Untersuchung der seltenen Nebenwirkungen zB Post-marketing Studien, epidemiologische Studien, Registern
- Datamanagement

**Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population
EMA/CHMP/PhVWP/235910/2005- rev.1**