

Risk Management System

Risk Management Plan

Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών

Αθήνα , 4 Φεβρουαρίου 2008

Ζέφη Βοσπιτσάνου

Περιεχόμενα

- Αναγκαιότητα για την Διαχείριση Κινδύνου (Risk Management)
- Νομικό Πλαίσιο
- Σύστημα Διαχείρισης Κινδύνου στην ΕΕ
- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου
- Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου
- Εθνικές Απαιτήσεις
- Εμπειρία

Θέματα

- Αποτελεσματικότητα φαρμάκου και κίνδυνοι
- Οφέλη φαρμάκου /κίνδυνοι
- Έγκριση και διάθεση ενός φαρμάκου/ γνώση του προφίλ ασφάλειας.

Με την έγκριση ενός Φαρμακευτικού προϊόντος...

- Σχετικά περιορισμένες πληροφορίες για την ασφάλεια , λόγω
 - Μικρού αριθμού ασθενών στις κλινικές μελέτες
 - Περιορισμένου πληθυσμού (ηλικία , φύλο, εθνικότητα, συγγχορήγησης , περιορισμών στην χρήση, σχετικά μικρή διάρκεια έκθεσης και παρακολούθησης)
- Περιορισμένη ανίχνευση των γνωστών ή πιθανών κινδύνων
- Εφαρμογή της Νομοθεσίας περί Φαρμακοεπαγρύπνησης
 - Κλινική πληροφόρηση των περιστατικών συχνά περιορισμένη
 - Περιορισμένη Αναφορά ΑΕ
 - Υπολογισμός του απόλυτου κινδύνου μη εφικτός
 - Δυσκολία στην αξιολόγηση της εκτίμησης της αιτιολογίας (causality assessment)

- *Nothing is more difficult, and therefore more precious, than to be able to decide.*

Napoleon Bonaparte

- *Even a correct decision is wrong when it was taken too late.*

Lee Lacocca



Σύστημα Διαχείριση Κινδύνου (Risk management System)

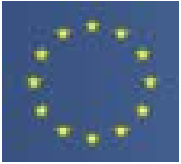
- Το σύνολο των δραστηριοτήτων της Φαρμακοεπαγρύπνησης που αποσκοπούν στην ανίχνευση, το χαρακτηρισμό, την αποτροπή ή τη μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων και την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων αυτών.

*Guideline on Risk Management Systems
for medicinal products for human use,
CHMP, EMEA (2005)*

•Ο στόχος του συστήματος είναι να εξασφαλιστεί ότι τα οφέλη του φαρμάκου υπερβαίνουν τους κινδύνους κατά το μέγιστο δυνατό περιθώριο για τους ασθενείς.

-Η απαίτηση για την ύπαρξη Συστήματος Διαχείρισης Κινδύνου ικανοποιείται με την υποβολή του **Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου** (Risk Management Plan)

Risk Management System (RMS) Κανονιστικό Πλαίσιο



- Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use Article 8 (3)(ia)



- ICH E2E Pharmacovigilance planning



- EudraLex, Vol9A (Chapter I.3)
- Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005 Νοέμβριος 2005)
- Annex C: Template for EU Risk Management Plan (Doc.Ref. EMA/192632/2006 Ιανουάριος 2007)



- Establishing a European Risk Management Strategy
- Guidance for MAHs on the pharmacovigilance system and RMP in the mutual recognition & decentralised procedures (Νοέμβριος 2007)



- ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΤΗΗΣΗ: Σύνοψη υποχρεώσεων κατόχων άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων & χορηγών κλινικών μελετών (Μάιος 2007)

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (Risk management Plan)

Υποβολή (Κάτοχος της άδειας Κυκλοφορίας)

- Κατά την αίτηση χορήγησης νέας άδειας κυκλοφορίας για
 - προϊόντα με νέα δραστική ουσία
 - αντίγραφα βιολογικών προϊόντων
 - αντίγραφα για το πρωτότυπο των οποίων έχει απαιτηθεί RMP
- Αιτήσεις που επιφέρουν σημαντικές αλλαγές στην άδεια κυκλοφορίας (πχ. νέα οδός χορήγησης, σημαντικές αλλαγές στις ενδείξεις κλπ)
- Εφόσον απαιτηθεί από τις Κανονιστικές Αρχές (είτε πριν είτε μετά την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας)
- Από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας, σε οποιαδήποτε φάση της ζωής του προϊόντος, εφόσον διαπιστωθούν θέματα ασφάλειας που απαιτούν ιδιαίτερη παρακολούθηση
- Σε ορισμένες περιπτώσεις προϊόντων που αιτούνται νέα άδεια κυκλοφορίας με κεντρική διαδικασία
 - προϊόντων με γνωστή δραστική ουσία
 - υβριδικών προϊόντων
 - βιβλιογραφικών αιτήσεων
 - προϊόντων συνδυασμού δραστικών ουσιών

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (Risk management Plan)

Το Σχέδιο Διαχείρισης του Κινδύνου (RMP) αποτελείται από

Μέρος Ι

- Προδιαγραφές ασφάλειας
(Safety Specification)



- Αναγνωρισμένοι κίνδυνοι
- Πιθανοί κίνδυνοι
- Έλλειψη πληροφοριών

- Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης
(Pharmacovigilance Plan)



- Φαρμακοεπαγρύπνηση ρουτίνας
- Ενέργειες αντιμετώπισης των αναγνωρισμένων κινδύνων
- Προληπτικά μέτρα

Μέρος ΙΙ

- Αξιολόγηση της ανάγκης για την εφαρμογή μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου
(Evaluation of the need for Risk Minimisation Activities)
- Σχέδιο ελαχιστοποίησης του κινδύνου
(Risk Minimization Plan)
- Περιληπτική περιγραφή του Συστήματος Διαχείρισης του Κινδύνου
- Υπεύθυνος επικοινωνίας
- Παραρτήματα

Σχέδιο ελαχιστοποίησης του κινδύνου (Risk Minimization Plan)

- Μόνο αν είναι αναγκαία η λήψη επιπλέον μέτρων πέραν των τηρούμενων διαδικασιών φαρμακοεπαγρύπνησης
- Θα πρέπει να καταγραφούν τα θέματα ασφαλείας για τα οποία χρειάζονται τα επιπλέον μέτρα για την ελαχιστοποίηση Κινδύνου
- Περιλαμβάνει τόσο τη λήψη μέτρων ρουτίνας όσο και τη λήψη επιπρόσθετων μέτρων
- Επιπρόσθετα μέτρα
 - Εκπαιδευτικά προγράμματα
 - Επιστολές προς τους γιατρούς
 - Πακέτο πληροφοριών για το γιατρό και το φαρμακοποιό
 - Ερωτηματολόγια
 - Πληροφοριακά δελτία ασθενών
 - Νομικό καθεστώς της άδειας κυκλοφορίας (περιορισμοί)
 - Έλεγχος σε επίπεδο φαρμακείου
 - Έλεγχος της συνταγογράφησης και της διάθεσης
 - Πληροφόρηση και συγκατάθεση των ασθενών
 - Ειδικά προγράμματα ένταξης και παρακολούθησης
 - Μητρώα ασθενών

Risk Management Plan

Με την έκδοση της άδειας Κυκλοφορίας/ΕΜΕΑ...

- Οι περιορισμοί / ειδικές απαιτήσεις RMP αποτελούν μέρος της Άδειας Κυκλοφορίας του προϊόντος (Annex II , IV)
- Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας Υπεύθυνος για την τελική εκπόνηση, παρουσίαση, συνολική εφαρμογή και την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του RMP σε Ευρωπαϊκό επίπεδο
- Ο Τοπικός Αντιπρόσωπος είναι υπεύθυνος για την προσαρμογή του υλικού στην Ελληνική γλώσσα, την υποβολή του τοπικού Σχεδίου Ελαχιστοποίησης του Κινδύνου στις τοπικές Αρχές (ΕΟΦ) και την εφαρμογή του στην Ελλάδα
- Για νέα προϊόντα, είναι υποχρεωτική η θετική απόφαση των τοπικών αρχών σχετικά με το υποβληθέν RMP ΠΡΙΝ την κυκλοφορία των προϊόντων , στην περίπτωση Σχεδίου Ελαχιστοποίησης Κινδύνου.
- Υποβολή του RMP σε hard copy & CD-ROM στο πρωτόκολλο του ΕΟΦ ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισης

Risk Management Plan

Επικαιροποίηση

Το EU- RMP είναι “Ζωντανό” Έγγραφο

- Επικαιροποίηση μέσα από τον κύκλο ζωής του προϊόντος
- Αλλαγές στις Προδιαγραφές Ασφάλειας
 - Αποτελέσματα κλινικών δοκιμών
 - Αποτελέσματα από μελέτες του σχεδίου Φαρμακοεπαγρύπνησης
 - Αυθόρμητες Αναφορές και Βιβλιογραφία
- Αλλαγές το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης και στο Σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου

Risk Management Plan

Τοπικές Απαιτήσεις -ΕΟΦ

- ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: Σύνοψη υποχρεώσεων κατόχων άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων & χορηγών κλινικών μελετών (Μάιος 2007)
- Υπεύθυνος για την εκπόνηση ,εφαρμογή και εκτίμηση ο ΕΕΑ QPPV του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας
- Υποβολή στον ΕΟΦ(Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης) είτε προ-εγκριτικά είτε μετ-εγκριτικά, ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης

Risk Management Plan

Τοπικές Απαιτήσεις -ΕΟΦ

● Κεντρικά εγκεκριμένα προϊόντα

RMP χωρίς Risk Minimization Plan

- Κατάθεση γνωστοποίησης του εγκεκριμένου πρωτότυπου RMP.
- Κατάθεση άδειας κυκλοφορίας και εγκεκριμένων χαρακτηριστικών
- Συνοδευτική επιστολή στην οποία ο ΚΑΚ/Τοπικός αντιπρόσωπος επιβεβαιώνει την πιστή εφαρμογή του Εγκεκριμένου Σχεδίου στην Ελλάδα

RMP με Risk Minimization Plan

- Κατάθεση όλων των προαναφερομένων
- Κατάθεση του προσαρμοσμένου στην Ελληνική γλώσσα Risk Minimization Plan.
- Γραπτή έγκριση από το τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ (για οποιαδήποτε παρέκκλιση από το κεντρικά εγκεκριμένο) πριν την εφαρμογή

Risk Management Plan

Τοπικές Απαιτήσεις -ΕΟΦ

- **Αμοιβαία Αναγνώριση /Αποκεντρωμένη Διαδικασία**

- **Προ-εγκριτική περίοδος**

- Κατάθεση πρωτότυπου RMP* και το προσαρμοσμένο στην Ελληνική γλώσσα (τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ) ταυτόχρονα με την υποβολή της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας
- Αποδεικτικό της κατάθεσης συμπεριλαμβάνεται στο φάκελο προς έγκριση

Εφ' όσον το τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ δεν διατυπώνει αντιρρήσεις μέχρι την ημερομηνία έγκρισης τότε το RMP θεωρείται ΑΠΟΔΕΚΤΟ

- **Μετ-εγκριτική περίοδος**

- Κατάθεση πρωτότυπου RMP* και το προσαρμοσμένο στην Ελληνική γλώσσα (τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ)
- έγκριση του ΕΟΦ σχετικά με την εφαρμογή του

- **Εθνική Διαδικασία**

- Παρόμοια με την αμοιβαία/αποκεντρωμένη διαδικασία
- Το RMP που υποβλήθηκε πρώτο σε οποιαδήποτε χώρα της ΕΕ

Risk Management Plan

Πρόσφατη Εμπειρία

ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΜΕ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

- **Με σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου**
 - Μετά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας κατάθεση στο τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης ΕΟΦ
 - Εγκεκριμένο αγγλικό πρωτότυπο Risk Management Plan
 - Μεταφρασμένο ελληνικό Risk Minimazation Plan, με προτάσεις σχετικά με τις τοπικές απαιτήσεις
 - Μεταφρασμένα ελληνικά τα έντυπα που περιλαμβάνονται στο Risk Minimazation Plan (έντυπα εκπαίδευσης, ελέγχου, κάρτες ασθενών , φόρμες ανεπιθύμητων ενεργειών)
 - Αξιολόγηση από Εξωτερικό Εισηγητή και έγκριση από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης
 - Αλληγογραφία από τον ΕΟΦ για διορθώσεις , διευκρινίσεις , προσθήκες
 - Έκδοση γραπτής έγκρισης από τον ΕΟΦ, πριν την κυκλοφορία στην αγορά
 - Συνολική διάρκεια της διαδικασίας 4-5 μήνες
- **Χωρίς σχέδιο Ελαχιστοποίησης Κινδύνου**
 - Εγκεκριμένο αγγλικό πρωτότυπο Risk Management Plan
 - Δεν χρειάζεται γραπτή έγκριση από τον ΕΟΦ

Risk Management Plan

Συμπεράσματα από την Εμπειρία μας

- Νέος θεσμός για τις Αρχές, τις εταιρείες, τους Επαγγελματίες Υγείας
 - Το RMP δεν είναι ένα γραφειοκρατικό αρχείο
- Συνεργασία (ενδοεταιρική) διαφορετικών τμημάτων, για την κάλυψη των τοπικών απαιτήσεων και την διαμόρφωση του ελληνικού RMP
- Συνεργασία με το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ
- Η εφαρμογή του απαιτεί εκπαίδευση και συνεργασία με τα τμήματα Marketing και Πωλήσεων
- Ο στόχος του RMP δεν τελειώνει με την έγκρισή του : εκπαίδευση , εφαρμογή , συνεχή παρακολούθηση, Επικαιροποίηση.
- Αποδοχή από τους Επαγγελματίες Υγείας