

# Endringer i risikohåndteringsplaner

DRA-forum høst 2020



# Hovedbudskap

- Risikohåndteringsplaner (RMP) skal fokusere på «safety concerns» (risikoer) som er store nok til å kunne påvirke produktets nytte/risiko-balanse.
  - RMP er del av MT og skal holdes oppdatert via endringssøknader.
  - Velkjente risikoer kan fjernes eller nye legges til med begrunnelse.
    - Referanseproduktet har ikke alltid den mest oppdaterte RMPen eller noen RMP i det hele tatt.
    - Ingen tilleggstiltak  $\neq$  ingen «safety concern»!



*\*Take  
home message*

# Agenda

- Retningslinjer
- Endringstyper
- Hvordan søke
- Risikohåndteringsplaner (RMP) for generika og hybrider



# Aktuell veiledning

Vi forholder oss til felleseuropeiske retningslinjer:

- [Good pharmacovigilance practices \(GVP\) module V](#) (EMA)
- [European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure](#) (EMA)
- ['Variations guidelines'](#) (EMA)
- [Risk management](#) (EMA)
- [List of safety concerns per approved Risk Management Plan \(RMP\) of active substances per product](#) (CMDh)
- [HaRP assessment reports](#) (CMDh)
- [Q&A – Pharmacovigilance legislation](#) (CMDh)

# Format for innsendelse av RMP

- Bruk EUs [RMP-templat](#) (Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format).
- GVP modul V gir detaljer i hva som skal være med i generiske RMPer vs. RMPer ved fullstendige søknader, hybrid osv.
- **NB!** Krav om bruk av rev. 2 av GVP V og templatet siden 31. mars 2018.
  - Vi forventer at både nye RMP og oppdateringer av RMP er i tråd med nytt templat og kravene i GVP V.
  - Det er ikke gitt noen frist for frittstående oppdatering i tråd med rev. 2, men RMP er del av MT og det forventes at MT holdes oppdatert i tråd med Legemiddelforskriften §8-8.

# Hva er en «safety concern»?

- Tydeligere definert i rev. 2 enn tidligere.
  - *The RMP should focus on the important identified risks that are likely to have an impact on the risk- benefit balance of the product. An important identified risk to be included in the RMP would usually warrant:*
    - *Further evaluation as part of the pharmacovigilance plan:*
      - **routine** pharmacovigilance activities; to be included in the RMP: activities **beyond** adverse reaction reporting and signal detection activities (e.g. FU questionnaires, ESS, pandemic safety reports)
      - PASS
    - *Risk minimisation activities:*
      - product information advising on **specific clinical actions** to be taken to minimise the risk (**routine** RMM)
      - additional risk minimisation activities.
- Ingen tilleggstiltak  $\neq$  ingen «safety concern»
  - Fokus på nytte/risikobalansen!
  - Fokus på om risikoen er velkjent i klinisk praksis!



# Endringer i RMP

- Oppdatering av RMP forventes
  - hvis det er signifikante endringer i nytte-risikobalansen herunder endring i «safety concerns» eller tilleggstiltak (PhV eller aRMM),
  - ved «line extensions» som fører til nye «safety concerns», pharmacovigilance-aktiviteter eller risikominimeringstiltak,
  - dersom myndighetene ber om det,
  - ved innsende av endelige studieresultater som påvirker RMP,
  - ved søknader som innebærer signifikant endring i en eksisterende MT (ny form, administrasjonsvei, produksjonsprosess for bioteknologisk produkt, pediatrik indikasjon eller viktig indikasjonsendring) eller har direkte påvirkning på RMPens innhold på annen måte.
- For produkter godkjent ved fullstendig MT-søknad anbefales det også at man vurderer behovet for å revidere RMP ved første fornyelse og ved neste PSUR etter denne.

# Endringskategorier

- Endringer i RMP søkes som kategori C.I.11 - Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of marketing authorisation, including the risk management plan.
  - Hvis endringen er en konsekvens av andre endringer (f.eks. indikasjonsendring type II eller Ib (generisk)) kan den sendes inn som del av søknaden uten egen endringskategori.
  - Type Ia (C.I.11.a)
    - Implementering av ordlyd allerede avtalt med myndigheter og som ikke krever innsendelse eller vurdering av tilleggsdata.
  - Type Ib (C.I.11.z)
    - Endringer for generika/hybrid som konsekvens av samme endring for referanseproduktet.
    - Oppdatering fra revisjon 1 til revisjon 2 av GVP V/templat [hvis det ikke krever tilleggsdata/begrunnelse](#).
    - Endringer som allerede er vurdert ifm. PSUSA, signal etc. uten eksakt ordlyd.
    - Tilfeller som ikke oppfyller type Ia eller II.
  - Type II (C.I.11.b)
    - Endringer som har signifikant påvirkning på sikkerhet, f.eks.
      - endringer i eksisterende risikominimeringstiltak eller nøkkelelementer i opplæringsmaterieill,
      - endringer i «safety concerns», og
      - endringer i PhV-planen.
- Husk worksharing og gruppering!



# Endringer som må kategoriseres

- Endringer i «safety concerns» som ikke er del av andre prosedyrer, inkl. som følge av rev. 2.
  - Endringer som kun går på presisering av «safety concerns» og ikke tillegg eller fjerning, trenger ikke å søkes som type II.
  - Viktig å formulere «safety concerns» godt!
- Følge av signal- eller PSUR-prosedyre.
  - RMP-oppdateringer kan kun aksepteres i en PSUSA dersom den bare inkluderer sentrale produkter som er del av samme MT.
  - Dersom RMP oppdateres som del av PSUSA må det være på bakgrunn av data fra aktuelle PSUR.
- Foreslåtte endringer i eksisterende kategori 3-studier i RMPen.

# Endringer som ikke krever egen kategori

- Ved oppdatering av RMP kan man implementere følgende uten å kategorisere det som egen variasjon:
  - Mindre administrative endringer
  - Templatrelaterte oppdateringer
  - Oppdatering av data som ikke har påvirkning på viktig sikkerhetsinformasjon eller milepæler, f.eks. eksponeringsdata og data fra kliniske studier.

**NB!** Forutsatt at endringene ikke påvirker «safety concerns», tabellen over phv-aktiviteter eller spesifikke kliniske tiltak og tilleggssrisikominimeringsaktiviteter.

# Dokumentasjonskrav

- I følge European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure:
  - Type II-endringer skal ha et “(non-)clinical overview (addendum)” selv om det ikke er noen påvirkning på produktinformasjonen.
    - Skal diskutere og begrunne de foreslåtte RMP-endringene.
  - Type IB- og type IA-endringer krever ikke overview eller addendum.
- I følge CMDh best practice guide for the handling of type II variations in the mutual recognition procedure:
  - Type II-endringer skal ha støttende dokumentasjon som oppdatering av eller addendum til ekspertrapport, når relevant.



# Generiske RMPer

- Fra GVP modul V:
  - *For generic medicinal products the expectation is that the safety specification is the same as that of the reference product or of other generic products for which an RMP is in place. If discrepancies exist between approved RMPs for such products, then the applicant is expected to propose and justify the most appropriate safety specification for their product.*
- «Safety concerns» bør være i tråd med referanseproduktets med mindre
  - det finnes mer oppdaterte RMPer for tilsvarende produkter, eller
    - HaRP-rapporter dersom dette finnes (Harmonisation of RMP Project)
    - EPAR
    - Publiserte RMPer etter rev. 2. (Mye av det som er publisert hos CMDh er før rev. 2.)
  - det er ny vitenskapelig informasjon tilgjengelig.
- Avvik fra referansen bør begrunnes.
- Husk at det kan være ulike «safety concerns» i PSUR og RMP.

# Hybrid-RMPer

- Som generiske RMPer med mindre det er endring i
  - Aktivt virkestoff
  - Indikasjon
  - Styrke
  - Legemiddelform
  - Administrasjonsmåte



Må vurdere om dette fører til behov for å legge til eller fjerne «safety concerns»!

# Repetisjon

- MT-innehaver har ansvar for å holde MT oppdatert inkl. RMP.
- Gode veiledningsdokumenter – bruk dem og vis til eksempler/standardtekster der for å begrunne endringer.
- Unngå «reverse causality» - ta utgangspunkt i hvilke risikoer som er store nok til å påvirke nytte/risikobalansen.
- Endringer som krever begrunnelse og vurdering må søkes som type II.
- Generiske RMPer må ikke nødvendigvis være like referanseproduktene dersom det finnes noe mer oppdatert eller ny informasjon har kommet til.
  - Husk å begrunne.
- Produktets risiko må i hvert enkelt tilfelle vurderes opp mot produktets nytte – det kan være avvik i «safety concerns» mellom ulike indikasjoner, styrker, former osv.

# Takk for oppmerksomheten!

[legemiddelverket.no](http://legemiddelverket.no)



legemiddelverket

[helsenorge.no](http://helsenorge.no)