

Plan zarządzania ryzykiem - skrót informacji zawartych w wytycznych *Guideline on good pharmacovigilance practices (GCP) Module V- Risk management systems*

W momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wiedza na jego temat nie jest pełna. Wydanie decyzji oznacza, że dla produktu leczniczego przeznaczonego do podawania w konkretnych wskazaniach lub jednym wskazaniu stosunek korzyści ze stosowania do możliwego do przewidzenia ryzyka w odniesieniu do populacji, dla której preparat przeznaczono jest pozytywny. Typowemu produktowi leczniczemu przypisanych jest kilka czynników ryzyka, przekładających się na zagrożenia dla konkretnego pacjenta. By oszacować konsekwencje podania preparatu w określonych sytuacjach klinicznych, należy przeanalizować wszystkie dostępne dane. Służy temu opracowanie planu zarządzania ryzykiem. Celem przygotowania tego dokumentu jest oprócz scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa konkretnego produktu leczniczego (czyli przedstawienia informacji co wiemy na jego temat, i wskazania jakie obszary wymagają dalszych badań) jest także zaplanowanie dalszych działań służących poszerzeniu wiedzy o zagrożeniach jakie ten produkt leczniczy stwarza oraz zaproponowanie i wdrożenie działań ograniczających to ryzyko.

Przeprowadzenie takiej analizy z punktu widzenia populacji pozwala na określenie, dla których grup pacjentów korzyści ze stosowania produktu leczniczego przeważają nad ryzykiem, a które z nich nie powinny go stosować. Ocenę ryzyka zawsze powinno przeprowadzać z uwzględnieniem korzyści wynikających ze stosowania produktu leczniczego. Jeżeli pożytek z ordynacji produktu leczniczego jest niewielki to i ryzyko na jakie godzimy się w tym kontekście powinno być nieduże.

Zarządzanie ryzykiem stosowania produktu leczniczego trzeba rozpatrywać w odniesieniu do wszystkich populacji nim leczonych, z uwzględnieniem różnic wynikających np. z dopuszczenia do obrotu w węższym lub szerszym zakresie wskazań w danym państwie. W związku z tym dokument przygotowany przez centralę firmy - zwykle ten sam dla wszystkich krajów, w których produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu- może jednak być opracowywany w różnych wariantach biorąc pod uwagę powyższe aspekty.

Przed rozpoczęciem pracy nad dokumentem należy zdefiniować podstawowe pojęcia:

Zidentyfikowane/znane ryzyko

- działania niepożądane dobrze udokumentowane w badaniach nieklinicznych, potwierdzone w badaniach klinicznych,
- działania niepożądane obserwowane w prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych lub epidemiologicznych, w których wykazano różnicę konkretnego parametru między grupą badaną a kontrolną,
- działania niepożądane potwierdzone przez liczne, dobrze udokumentowane przypadki, gdzie związek przyczynowo-skutkowy jest potwierdzony przez związek czasowy i właściwości produktu leczniczego.

Potencjalne ryzyko

- reakcje toksyczne obserwowane w badaniach nieklinicznych, które nie znalazły odzwierciedlenia w badaniach klinicznych,

- działania niepożądane obserwowane w czasie badań klinicznych, w których nie wykazano dużej różnicy między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do parametru będącego przedmiotem zainteresowania, więc związek przyczynowo - skutkowy między podaniem produktu leczniczego a reakcją niepożądaną jest trudny do udowodnienia,
- w czasie monitorowania spontanicznego wykryto sygnał (dotychczas nieznanie działanie niepożądane),
- reakcja niepożądana jest efektem klasy (występuje w związku ze stosowaniem innych produktów leczniczych z tej samej klasy terapeutycznej), więc można się spodziewać, że wystąpi także w związku ze stosowaniem leku, którego dotyczy plan zarządzania ryzykiem

Brakujące informacje

- informacje, których nie posiada się w chwili opracowywania planu zarządzania ryzykiem np. dotyczące stosowania produktu leczniczego przez kobiety w ciąży, przez pacjentów z niewydolnością nerek, oszacowania prawdopodobieństwa stosowanie produktu leczniczego niezgodnie z zaaprobowanymi wskazaniami.

Zasadniczym celem zarządzania ryzykiem jest upewnienie się, czy korzyści ze stosowania produktu/grupy produktów przeważają z dużym marginesem prawdopodobieństwa nad zagrożeniami w odniesieniu do konkretnego pacjenta i całej populacji, dla której produkt leczniczych jest przeznaczony.

Teoretycznie zachowanie właściwego współczynnika korzyści do ryzyka można uzyskać przez zwiększenie korzyści lub przez ograniczenie ryzyka. W praktyce nie zawsze jest to możliwe, ale w wielu przypadkach – po analizie danych - można podjąć skuteczne kroki. Analiza danych może wymagać udziału różnych specjalistów- toksykologów, farmakologów klinicznych, lekarzy praktyków, lekarzy uczestniczących w badaniach klinicznych, epidemiologów, specjalistów od nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Plan zarządzania ryzykiem jest dokumentem, który może ulegać modyfikacjom w miarę poznawania nowych faktów związanych z zagrożeniami związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego.

Dokument składa się z 7 części. Druga z nich mają kilku modułów. Struktura dokumentu pozwala na łatwą modyfikację i uwzględnienie specyfik różnych rodzajów produktów leczniczych.

Plan zarządzania ryzykiem powinien być proporcjonalny do zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń i konieczności uzupełniania danych, które dopiero są gromadzone. Służy temu konieczność lub brak konieczności opracowywania części modułów i upewnienie się, czy zaproponowane działania (badania dotyczące bezpieczeństwa lub skuteczności po wydaniu pozwolenia, inne zamierzenia mające na celu ograniczenie ryzyka) odzwierciedlają profil bezpieczeństwa produktu leczniczego i stan wiedzy na jego temat.

Dla produktów będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych nie ma konieczności przygotowywania w części II modułu SI-SVII czyli następujących modułów:

modułu SI - Rozpowszechnienie choroby – odniesienie do wskazania/wskazań dla produktu oraz populacji, dla której przeznaczony jest produkt;

modułu S II - niekliniczne dane odnoszące się do bezpieczeństwa;

modułu SIII - ekspozycja w badaniach klinicznych

modułu SIV- populacje, które nie zostały objęte badaniami klinicznymi;

modułu S V- doświadczenia/dane zebrane po rejestracji produktu;

modułu SVI - dodatkowe unijne wymagania dotyczące specyfikacji bezpieczeństwa;

modułu S VII - zidentyfikowane i potencjalne ryzyko

Dla produktów zawierających substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym nie ma konieczności przygotowywania w części II modułów SII-SIV czyli:

modułu S II - niekliniczne dane odnoszące się do bezpieczeństwa;

modułu SIII - ekspozycja w badaniach klinicznych;

modułu SIV- populacje, które nie zostały objęte badaniami klinicznymi.

Schemat planu zarządzania ryzykiem:

Część I Ogólne dane o produkcie leczniczym

Informacje o substancji czynnej kod ATC, nazwa podmiotu odpowiedzialnego, data i kraj pierwszego dopuszczenia do obrotu, data i kraj pierwszego wprowadzenia do obrotu, liczba produktów leczniczych, którą obejmuje dokument.

Informacje administracyjne data przygotowania dokumentu, data jego złożenia, numer wersji dokumentu, lista wszystkich części dokumentu z datą wersji, w której ta część/moduł dokumentu był zmieniany.

Informacje o każdym produkcie leczniczym objętym tym dokumentem rodzaj rejestracji, nazwa/nazwy produktu, krótki opis produktu leczniczego (grupa chemiczna, mechanizm działania, informacje o składzie produktu, wskazania zatwierdzone i proponowane, dawkowanie obecnie obowiązujące i proponowane, postać farmaceutyczna i moc obecna i proponowana, czy produkt podlegał/podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Część II Specyfikacja bezpieczeństwa

Celem przygotowania tej części dokumentu jest zebranie danych na temat posiadanych informacji o produkcie leczniczym jak i informacji, które nie zostały potwierdzone, opisanie populacji obciążonych ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych - stosowanego zgodnie i niezgodnie z zaaprobowanymi wskazaniami, postawienie pytań - czy i jakie działania należy podjąć w świetle zgromadzonych informacji lub w celu ich uzupełnienia.

Moduł SI - Rozpowszechnienie choroby – odniesienie do wskazania/wskazań dla produktu oraz populacji, dla której przeznaczony jest ten produkt

Należy opisać częstość występowania choroby w populacji, zapadalność, chorobowość, umieralność, śmiertelność, z podziałem na wiek, płeć, rasy, grupy etniczne. Informacja powinna uwzględnić dane, czy w grupie docelowej występują inne choroby.

Moduł S II - Niekliniczne dane odnoszące się do bezpieczeństwa

Dane o toksyczności – nefrotoksyczność, hepatotoksyczność, genotoksyczność, karcinogenność, inne zagrożenia wynikające z mechanizmu działania produktu leczniczego np. działanie na naczynia krwionośne, przedłużenie odstępu QT, wpływ na system nerwowy, interakcje z innymi produktami leczniczymi.

Moduł S III - Ekspozycja w badaniach klinicznych

Dane na temat przeprowadzonych badań klinicznych, z uwzględnieniem populacji badanych - wiek, płeć, wskazania, dawkowanie, czas prowadzenia badania, ekspozycja na produkt leczniczy szczególnych grup pacjentów - z niewydolnością narządu, z polimorfizmem genetycznym, kobiety w ciąży i karmiące.

Moduł S IV- Populacje, które nie zostały objęte badaniami klinicznymi

Należy podać dane, które populacje nie zostały objęte badaniami, lub zostały objęte nimi w ograniczonym zakresie (kryteria włączenia do badania). Należy uwzględnić dane o populacji dziecięcej, osobach w podeszłym wieku, kobietach w ciąży i karmiących, chorych z niewydolnością wątroby lub nerek, pacjentach z innymi chorobami występującymi w populacji, dla której przeznaczony jest omawiany produkt leczniczy, pacjentach o przebiegu choroby nietypowym, o innym nasileniu - w porównaniu z chorymi objętymi badaniami klinicznymi, pacjentach z polimorfizmem genetycznym, innej rasy/grupy etnicznej – o ile tego typu dane mają znaczenie dla terapii omawianym produktem leczniczym.

Moduł SV- Doświadczenia/dane zebrane po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego

Celem tego modułu jest podanie informacji o liczbie pacjentów leczonych po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego, jak produkt leczniczy jest stosowany w codziennej praktyce, czy produkt leczniczy stosowany jest poza wskazaniami, informacji o liczbie pacjentów objętych badaniami obserwacyjnymi, danych o zużyciu produktu leczniczego o ile rzuca to światło na kwestie bezpieczeństwa.

Lista działań podjętych przez organy kontroli lub podmiot odpowiedzialny związanych z bezpieczeństwem np. ograniczenia stosowania.

Jeżeli produkt leczniczy ma różne postaci i różne drogi podania, to dane o leczeniu pacjentów powinny być rozbite na poszczególne sposoby podania, z uwzględnieniem grup wiekowych.

Należy uwzględnić dane o stosowaniu produktu leczniczego u populacji nie objętych badaniami klinicznymi, stosowaniu produktu leczniczego poza zaaprobowanymi wskazaniami np. u populacji pediatrycznej.

Należy sporządzić listę badań epidemiologicznych prowadzonych, zakończonych, z uwzględnieniem wszystkich kluczowych informacji o badaniu.

Moduł SVI- Dodatkowe unijne wymagania dotyczące specyfikacji bezpieczeństwa

Szczególną uwagę powinno się zwrócić na ryzyko związane z przedawkowaniem leku - przyjętego w zbyt dużej dawce celowo lub przez pomyłkę. Jeżeli takie przypadki zdarzały się w badaniach klinicznych, to należy to uwzględnić.

Należy omówić kwestie możliwości przeniesienia czynnika zakaźnego (np. w przypadku szczepionek).

Należy podać informację czy produkt leczniczy – ze względu a swoje właściwości - może być stosowany w celach pozamedycznych lub niezgodnie z przeznaczeniem oraz podać jakie kroki można podjąć w celu ograniczenia takich sytuacji (np. użycie barwników lub substancji smakowych w przypadku produktów, rozpuszczanych w alkoholu w celu dokonania przestępstwa na osobie, która go wypije, kontrolowana dystrybucja, ograniczenie wielkości opakowania itd.).

Należy rozważyć potencjalną możliwość popełnienia błędu przez podanie niewłaściwego produktu leczniczego, podania nieprawidłowej dawki produktu leczniczego, pomylenia drogi podania, podania produktu leczniczego niewłaściwemu pacjentowi. Należy wziąć pod uwagę, czy inne produkty lecznicze znajdujące się już na rynku mają podobną nazwę, podobne opakowanie i zapobiec temu np. poprzez zaprojektowanie różnych kształtów czy kolorów fiolek dla różnych mocy czy drogi podania produktu.

Należy podać, czy planowane są kroki związane z obserwacją lub badaniem stosowania produktu leczniczego u dzieci .

Moduł SVII- Zidentyfikowane i potencjalne ryzyko

W tej części dokumentu należy uwzględnić istotne informacje o poznanym i potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego, wymieniając ważne potencjalne działania niepożądane, ważne interakcje z innymi produktami leczniczymi, żywnością i innymi substancjami, ważne działania będące efektem klasy terapeutycznej, do której należy omawiany produkt leczniczy. Nowo zidentyfikowane ryzyko należy omówić z podaniem źródła wiedzy o nim i czy proponuje się przeprowadzenie dalszych badań czy innych działań związanych z tym ryzykiem. Należy omówić raporty z badań (końcowe czy cząstkowe, niezależnie od typu prowadzonego czy przeprowadzonego badania).

Jeżeli takie dane są dostępne należy podać częstość występowania danego zagrożenia, jego wpływ na zdrowie publiczne (ciężkość, możliwość ustąpienia objawów bez trwałych następstw, inny wynik działania niepożądanego) u konkretnego pacjenta -wpływ na jakość życia, wpływ innych czynników na wystąpienie danego działania produktu leczniczego, możliwość zapobiegania, możliwość wykrycia we wczesnym stadium wystąpienia reakcji niepożądaney, czy ma to wpływ na możliwość ograniczenia skutków działania niepożądanego, potencjalny mechanizm reakcji niepożądaney, jakość zebranych dowodów, częstość występowania reakcji.

Jeżeli plan zarządzania ryzykiem obejmuje kilka produktów leczniczych o różnej postaci farmaceutycznej, mocy, drodze podania, to informacje o ryzyku związanym z podaniem produktu należy rozbić na dane o ryzyku przypisanemu substancji aktywnej, dane o ryzyku zależnym od specyficznej postaci farmaceutycznej lub drogi podania, ryzyku związanym z cechami populacji, dla której produkt leczniczy jest przeznaczony.

Przy okazji omawiania interakcji należy podać ich potencjalny mechanizm.

Jeżeli jakieś zagrożenie jest efektem klasy, a wydaje się, że nie występuje w przypadku omawianego produktu leczniczego należącego do tej grupy, to należy podać przesłanki takiego stanowiska.

Specjalne wymagania sformułowano w odniesieniu do produktów leczniczych należących do grupy wytwarzanej przy pomocy zaawansowanych technologii.

Moduł SVIII- Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu

W streszczeniu tego rozdziału należy podać ważne zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia oraz brakujące informacje. W przypadku dokumentów obejmujących wiele produktów należy podać dane mające wpływ na bezpieczeństwo odnoszące się do substancji czynnej, specyficznej postaci farmaceutycznej lub drogi podania, populacji, dla której przeznaczony jest produkt leczniczy, ryzyku wynikającym ze zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego na produkt leczniczy dostępny bez przepisu lekarza.

Część III- Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Celem tej części dokumentu jest podanie w jaki sposób podmiot odpowiedzialny planuje wykrywać lub charakteryzować ryzyko produktu leczniczego.

Identyfikacja nowo wykrytych zagrożeń, wyjaśnianie zależności związanych z czynnikami ryzyka, badanie, czy potencjalne zagrożenia istnieją faktycznie czy nie, w jaki sposób będą poszukiwane brakujące informacje.

Dalsza charakterystyka znanych zagrożeń.

Proponowane działania powinny zostać podzielone na rutynowe aktywności i aktywności dodatkowe.

Dane te powinny zostać podane w postaci listy, z uwzględnieniem wszystkich zdefiniowanych zagrożeń.

W przypadku prowadzenia działań innych od rutynowych należy je opisać - np. dane o prowadzonych badaniach, rejestrach, realizacji decyzji Komisji Europejskiej, realizacji warunków rejestracji produktu leczniczego.

Informacje powinny być podane zgodnie ze schematem: problem dotyczący bezpieczeństwa, proponowane działanie, jakie aspekty zagadnienia mają zostać scharakteryzowane - opis kroków, kiedy planowane jest ukończenie działań/osiągnięcie zamierzonych celów.

Opis działań powinien zostać przedstawiony w formie tabelarycznej.

Część IV- Plan prowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia

Może zaistnieć sytuacja, gdy w chwili dopuszczania do obrotu nie wszystkie dane na temat skuteczności produktu są znane, wówczas istnieje potrzeba przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia.

W tej części dokumentu należy na początku podsumować dostępne dane na temat skuteczności produktu leczniczego, omawiając osobno każde ze wskazań. Podsumowanie tych danych napisane

potocznym językiem powinno uwzględniać obowiązujący (złoty) standard leczenia, pozycję omawianego produktu leczniczego wśród innych produktów, liczbę pacjentów objętych badaniami, wyniki badań. Następnie należy omówić potrzebę dalszych badań.

Wskazać należy jakie dane są dostępne, jakie mierniki /punkty końcowe zostały ocenione, możliwość zastosowania dostępnych danych w leczeniu populacji, dla której produkt leczniczy jest przeznaczony, czynniki mogące ograniczać skuteczność produktu leczniczego, różnice w osiągniętych korzyściach leczenia w odniesieniu do sub – populacji.

Dane należy przedstawić w formie tabeli - opis badania, co ma ono na celu, kiedy spodziewane jest prowadzenie i zakończenie badania.

Część V- Kroki podejmowane w celu ograniczenia ryzyka (włączając w to ocenę skuteczności tych zamierzeń)

Na podstawie zebranych danych podmiot odpowiedzialny powinien ocenić jakie działania mające na celu minimalizację ryzyka należy przedsięwziąć w odniesieniu do konkretnego ryzyka.

Do rutynowych środków należy zawarcie odpowiednich informacji w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), ulotce i opakowaniu bezpośrednim i zewnętrznym produktu leczniczego, wielkość opakowania, kategoria dostępności.

Dodatkowe środki mogą obejmować różne działania np. opracowanie materiałów edukacyjnych.

Rutynowe i dodatkowe działania należy przedstawić w formie tabelarycznej. Tabela ta znajduje zastosowanie w EPAR (European public assessment report)

Przy uaktualnianiu planu zarządzania ryzykiem należy ocenić skuteczność dotychczasowych działań mających na celu ograniczenie ryzyka stosowania produktu.

Część VI- Podsumowanie/Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

Jeżeli plan zarządzania ryzykiem obejmuje więcej niż jeden produkt, to streszczenie (część VI) dokumentu trzeba przygotować osobno dla każdego z nich.

Ta część dokumentu przeznaczona jest do publicznej wiadomości. Podsumowanie to powinno zawierać wszystkie kluczowe informacje zawarte w planie zarządzania ryzykiem.

Streszczenie należy opracować zgodnie z następującym schematem:

Omówienie rozpowszechnienia choroby:

Należy podać dane epidemiologiczne dotyczące choroby/chorób, w których omawiany produkt leczniczy ma być stosowany - maksymalnie 150 słów

Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Ta część powinna składać się maksymalnie z 200 słów (300 w przypadku więcej niż jednego wskazania) i powinna zawierać:

Opis przeprowadzonych badań, z wytłumaczeniem jakie parametry/mierniki/punkty końcowe zostały zbadane.

W przypadku wielu wskazań, badania należy omówić osobno dla poszczególnych wskazań- przedstawiając informację w punktach.

Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Krótko - maksymalnie 50 słów o każdym wskazaniu należy przedstawić jakie dane nie są jeszcze dostępne, z uwzględnieniem populacji leczonej z podaniem wiek, płci, rasy, występowania niewydolności naczyniowej.

Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Dane należy przedstawić w formie tabeli.

istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Określenie o jakie ryzyko chodzi np. uszkodzenie wątroby	Krótkie podsumowanie znanych informacji w potocznym języku	Czy jest możliwość i jaki sposób ograniczenia ryzyka

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Opis ryzyka np. zaburzenia nastroju	Pacjent X podczas leczenia zachowywał się depresyjnie. Są inne opisy przypadków opisujących podobne reakcje. Działanie to można wytłumaczyć mechanizmem działania produktu leczniczego, ale może ono wynikać też z innych przyczyn

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Np. brak informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością nerek	Np. lek nie jest wydalany przez nerki, stąd zagrożenie, że upośledzenie czynności nerek może stwarzać problemy w stosowaniu tego produktu leczniczego jest mało prawdopodobne, jednak niektóre metabolity są eliminowane przez nerki, więc zaleca się uważne monitorowanie pacjentów niewydolnością nerek

Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń.

Podsumowanie danych z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).

Podanie czy podjęto działania pozarutynowe i jakie.

Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Lista badań dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności po wydaniu pozwolenia.

Badania, których przeprowadzenie jest warunkiem dopuszczenia do obrotu produktu.

Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Informacje należy przedstawić w formie tabeli.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	komentarze
	Data zatwierdzenia dokumentu	Zidentyfikowane ryzyko Potencjalne ryzyko Brakujące informacje	