



# Doložení kvality v rámci žádosti o stanovisko k SpLP

Mgr. Barbora Ladinová

Ing. Ivana Pravdová

Odbor posuzování farmaceutické dokumentace

## Legislativní rámec – CZ



- ☞ Vyhláška č. **228/2008 Sb.**, o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů

### §2 **Specifické léčebné programy s využitím v České republice neregistrovaných humánních přípravků** (1) d)

farmaceutické údaje o použitém humánním přípravku v rozsahu odpovídajícím stavu registrace; v případě humánních přípravků registrovaných v některém státě Společenství nebo státě, s nímž byla uzavřena mezinárodní dohoda, se farmaceutické údaje nepředkládají, je-li současně obsahem návrhu léčebného programu souhrn údajů o přípravku podle písmene f); v ostatních případech se předkládají farmaceutické údaje v rozsahu odpovídajícím žádosti o povolení nebo ohlášení klinického hodnocení podle jiného právního předpisu<sup>4</sup>; nebo je možné tyto údaje nahradit dokladem o kontrolách jakosti podle § 62 odst. 1 zákona o léčivech,

## Webové stránky SÚKL

 <https://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl/souvisejici-informace-8>

 [Dokumentace předkládaná žadatelem k vydání stanoviska SÚKL](#)


Státní ústav pro kontrolu léčiv zveřejňuje bližší informace k předkládané dokumentaci pro předkladatele specifických léčebných programů.


...

**Farmaceutické údaje** o použitém přípravku v rozsahu odpovídajícím farmaceutickým údajům předkládaným s žádostí o povolení či s ohlášením klinického hodnocení; bližší podrobnosti ohledně předkládané farmaceutické dokumentace stanovuje pokyn [KLH-19 aktuální verze](#) a požadavky na doklady správné výrobní praxe jsou uvedeny v pokynu [KLH-12 aktuální verze](#), oba pokyny jsou dostupné na webové stránce Ústavu. V případě přípravků registrovaných v některém státě Evropské unie, Evropského hospodářského prostoru nebo státě, se kterým je uzavřena dohoda MRA, se farmaceutické údaje nepředkládají, je-li současně obsahem návrhu léčebného programu souhrn údajů o přípravku či jiná souhrnná informace pro zdravotnické pracovníky schválená příslušnou regulační autoritou státu, ve kterém je přípravek registrován. U přípravků registrovaných ve třetích zemích je ve výjimečných případech možné farmaceutické údaje nahradit dokladem o kontrolách jakosti provedených podle § 62 odst. 1 v souladu s registrační dokumentací.

## Pokyn KLH-19 verze 2 - Podklady potřebné pro povolení/ohlášení klinického hodnocení léčiva - požadavky na farmaceutickou část dokumentace

 <https://www.sukl.cz/leciva/klh-19-verze-2>

 farmaceutická část dokumentace odpovídá Modulu 3 – CTD formátu. Tento vzor je společný pro všechny typy léčivých přípravků. Obsah dokumentace je tedy třeba přizpůsobit konkrétnímu typu přípravku.

 **přípravky vyráběné chemickou syntézou:** rozsah informací daný pokynem EMA „Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials“

 **přípravky biologického/biotechnologického původu:** rozsah informací daný pokynem EMA „Requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials“

## Pokyny EMA – Scientific Guidelines

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>



The screenshot shows the European Medicines Agency (EMA) website. At the top, there is the EMA logo and the text 'EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE MEDICINES HEALTH'. A search bar is located to the right of the logo. Below the logo, there is a navigation menu with the following items: Medicines, Human regulatory, Veterinary regulatory, Committees, News & events, Partners & networks, and About us. The 'Human regulatory' section is expanded, showing sub-sections: Overview, Research and development (highlighted), Marketing authorisation, Post-authorisation, and Herbal products. The 'Scientific guidelines' page is displayed, featuring a blue sidebar with links: Adaptive pathways, Advanced therapies, Clinical trials, Compassionate use, Compliance, and Data on medicines (ISO). The main content area has the title 'Scientific guidelines' with a 'Share' button. The text below the title states: 'The European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use prepares scientific guidelines in consultation with regulatory authorities in the European Union (EU) Member States, to help applicants prepare marketing authorisation applications for human medicines. Guidelines reflect a harmonised approach of the EU Member States and the Agency on how to interpret and apply the requirements for the demonstration of quality, safety and efficacy set out in the Community directives.' Below this, it says: 'The Agency strongly encourages applicants and marketing authorisation holders to follow these guidelines. Applicants need to justify deviations from guidelines fully in their applications at the time'

# Kvalita léčivého přípravku – Modul 3

## Soubor informací o původu, výrobě, vlastnostech, kontrole a stabilitě léčivé látky a přípravku

### 2.1.S DRUG SUBSTANCE

#### 2.1.S.1 General information

2.1.S.1.1 Nomenclature

2.1.S.1.2 Structure

2.1.S.1.3 General properties

#### 2.1.S.2 Manufacture

2.1.S.2.1 Manufacturer(s) of drug substance

2.1.S.2.2 Description of manufacturing process and process controls

2.1.S.2.3 Control of materials

2.1.S.2.4 Control of critical steps and intermediates

2.1.S.2.5 Process validation and/or evaluation

2.1.S.2.6 Manufacturing process development

#### 2.1.S.3 Characterisation

2.1.S.3.1 Elucidation of structure and other characteristics

2.1.S.3.2 Impurities

#### 2.1.S.4 Control of drug substance

2.1.S.4.1 Specifications

2.1.S.4.2 Analytical procedures

2.1.S.4.3 Validation of analytical procedures

2.1.S.4.4 Batch analysis

2.1.S.4.5 Justification of specification

#### 2.1.S.5 Reference standards or materials

#### 2.1.S.6 Container closure system

#### 2.1.S.7 Stability

### 2.1.P DRUG PRODUCT

#### 2.1.P.1 Description and composition of the drug product

#### 2.1.P.2 Pharmaceutical development

#### 2.1.P.3 Manufacture

2.1.P.3.1 Manufacturer(s)

2.1.P.3.2 Batch formula

2.1.P.3.3 Description of manufacturing process and process controls

2.1.P.3.5 Control of critical steps and intermediates

2.1.P.3.6 Process validation and/or evaluation

#### 2.1.P.4 Control of excipients

#### 2.1.P.5 Control of drug product

2.1.P.5.1 Specifications

2.1.P.5.2 Analytical procedures

2.1.P.5.3 Validation of analytical procedures

2.1.P.5.4 Batch analysis

2.1.P.5.5 Characterization of impurities

2.1.P.5.6 Justification of specification

#### 2.1.P.6 Reference standards or materials

#### 2.1.P.7 Container closure system

#### 2.1.P.8 Stability

### 2.1.A APPENDICES

#### 2.1.A.1 Facilities and equipment

#### 2.1.A.2 Adventitious agent safety evaluation

2.1.A.2.1 Raw material of animal origin

2.1.A.2.2 Adventitious viruses



## Detailnější požadavky na dokumentaci

### Léčivá látka

- Popis, fyzikálně-chemické vlastnosti, struktura (a biologické vlastnosti)
- Výrobce(i)
- Popis výrobního procesu, vývoj procesu
- Průkaz struktury, informace o nečistotách
- Specifikace, popis analytických metod, souhrn výsledků validace
- Výsledky analýzy šarží
- Referenční standard
- Obalový materiál
- Stabilita + retest period (doba do přetestování šarže) pouze pro chemické, biologické musí mít definovanou dobu použitelnosti



## Detailnější požadavky na dokumentaci

### Léčivý přípravek

- Složení (kvalitativní i kvantitativní)
- Vývoj lékové formy a výrobního procesu
- Výrobce
- Popis výrobního procesu
- Kontrola pomocných látek
- Specifikace, popis analytických metod, souhrn výsledků validace
- Výsledky analýzy šarží
- Obalový materiál
- Stabilita + doba použitelnosti

Documentación



## Definice biologické LL a LP a kde ji lze najít?

*Vyhláška o registraci léčivých přípravků č. 228/2008 Sb.*

👁 **Biologickým léčivým přípravkem** je přípravek, jehož léčivou látkou je biologická látka.

👁 **Biologickou látkou** je látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole.

- mikroorganismy, orgány a tkáně zvířecího původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve nebo plazmy) lidského nebo zvířecího původu a biotechnologické buněčné konstrukty (buněčné substráty, ať jsou rekombinantní nebo ne, včetně primárních buněk)

## Biologické léčivé přípravky – rozdělení

- 🕒 přípravky pocházející z lidské krve a plazmy = krevní deriváty
- 🕒 imunologické léčivé přípravky (vakcíny, séra, alergeny, lyzáty)
- 🕒 biotechnologické přípravky (rekombinantní proteiny - monoklonální protilátky, enzymy, hormony...)
- 🕒 přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV přílohy č. 1 Vyhlášky (buněčná terapie, genová terapie, přípravky tkáňového inženýrství)
- 🕒 ostatní (hormony izolované z lidské moči, hepariny, nízkomolekulární hepariny, trávicí enzymy,...)

## Propouštění šarží – specifický požadavek pro vybrané biologické přípravky

🕒 **UST-21 verze 7 Hlášení vybraných léčivých přípravků a propouštění šarží na trh**

🕒 **V souladu s ustanovením § 102 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb. (ZOL) :**

před uvedením každé šarže LP na trh musí držitel registračního rozhodnutí předkládat SÚKL vzorky šarže léčivého přípravku k přezkoušení nebo certifikát (OCABR) o kontrole šarže LP vystavený oficiální kontrolní autoritou (OMCL) k posouzení

OCABR = Official Control Authority Batch Release

OMCL = Official Medicines Control Laboratories

🕒 Povinnému hlášení podléhají také léčivé přípravky uváděné do oběhu v rámci specifického léčebného programu, které spadají do některé z uvedených skupin LP v pokynu UST-21. V tomto případě **povinnosti vyplývající z § 102 zákona o léčivech nese předkladatel specifického léčebného programu.**

## Jak rozumět následujícímu textu ve Vyhlášce?

....nebo je možné tyto údaje nahradit dokladem o kontrolách jakosti podle § 62 odst. 1 zákona o léčivech

🌀 Jakost = Kvalita

🌀 Předložená farmaceutická část dokumentace pro SpLP musí obsahovat všechny důležité informace týkající se kvality přípravku.

🌀 Vynechání údajů ke kvalitě je až poslední možností a je vždy posuzováno z přihlédnutím k celkovému benefit/risku předloženého SpLP.



# MÁTE ZKUŠENOSTI SE SÚKL?

Podělte se o ně s námi!

SÚKL se jako každá organizace snaží zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.

Budeme proto rádi, když nám dáte zpětnou vazbu vyplněním následujícího dotazníku.

**[DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI](#)**



Předem děkujeme za spolupráci a za čas věnovaný odpovědím.



**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](mailto:posta@sukl.cz)