

NEJČASTĚJŠÍ NEDOSTATKY V PŘEDKLÁDANÉ FARMACEUTICKÉ DOKUMENTACI

Mgr. Jiřina Koudelková
SÚKL, Praha

Pokyn KLH-19 verze 2

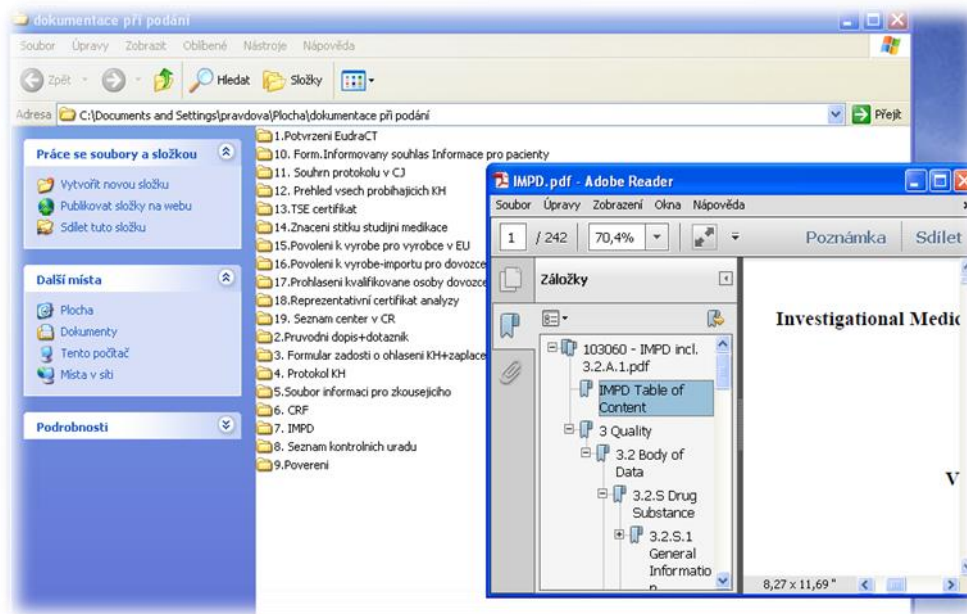
- 👁 Nahradí pokyn KLH-19 verze 1
- 👁 Aktualizace požadavků na farmaceutickou část dokumentace
 - Nařízení EU č. 536/2014
 - Aktualizované pokyny Evropské lékové agentury
- 👁 Dostupnost na stránkách SÚKL – koncem roku 2018

Nejčastější nedostatky

- 👁 Formát dokumentace
- 👁 Průvodní dopis, formulář žádosti
- 👁 Srovnávací tabulky, dotazník SÚKL
- 👁 Použití registrovaných léčivých přípravků v KH
- 👁 Prodlužování doby použitelnosti léčivých přípravků
- 👁 Analytické certifikáty
- 👁 SVP doklady
- 👁 Štítky
- 👁 Závazná sdělení

Formát dokumentace

- 👁️ dokumentace musí být ve strukturované formě (CTD formát)
- 👁️ jednotlivé soubory musí být jasně pojmenovány
- 👁️ v IMPD by měly být funkční záložky a odkazy na jednotlivé kapitoly



Formát dokumentace

Nejčastější nedostatky

- špatná čitelnost naskenovaných dokumentů
- naskenované stránky mají odlišnou orientaci
- vlastní číslování každé kapitoly místo číslování celého dokumentu nebo zcela chybějící číslování stránek
- kapitoly nejsou v jednom dokumentu, ale každá ve své složce

Průvodní dopis

Do průvodního dopisu je vhodné uvést informace, které jinde v dokumentaci nejsou, a přitom jsou podstatné pro posouzení.

- Stručná informace o studii/použité medikaci
- Informace o nehodnocených přípravcích
- Doplnující informace k IMPD
- Štítky – vysvětlení chybějících informací/kódů/specifik

Formulář žádosti

!!Číst pečlivě vysvětlivky k jednotlivým bodům formuláře žádosti!!

Informace o přípravku

- Neregistrované přípravky – v části D.2.1 se uvede „NO“ a dál se pokračuje přímo na část D.2.3
- D.2.1 – registrované přípravky (jméno, držitel, reg. číslo, event. modifikace, země původu)
- D.2.2. – registrované přípravky definované léčivou látkou/ATC kódem/dle místní praxe – pouze v případě, že jsou odebírány z českého trhu

NENÍ MOŽNÉ, ABY BYLA VYPLNĚNA ČÁST D.2.1 A SOUČASNĚ D.2.2

Formulář žádosti

Informace o dovozci/o místě propouštění přípravku

- D.9.1 – nemodifikované registrované přípravky z EU, značené v lékárně
- D.9.2. – všechny ostatní přípravky (neregistrované/registrované modifikované/dovážené ze zemí MRA či ICH/značené výrobcem)

NENÍ MOŽNÉ, ABY BYL JEDEN PŘÍPRAVEK UVEDEN SOUČASNĚ V
BODĚ D.9.1 A D.9.2

OVŠEM NĚKTERÉ PŘÍPRAVKY MOHOU BÝT UVEDENY V BODĚ D.9.1 A
JINÉ V D.9.2

Srovnávací tabulky – Pokyn KLH-20 verze 5

příloha č. 1 - dotazník SÚKL

Byl testovaný léčivý přípravek již dříve použit v KH v České republice?

*Pokud ANO, uveďte identifikaci studie (EudraCT number, sp.zn SÚKL) + **přiložte dokumenty dle přílohy č. 5.***

příloha č. 5

– prohlášení zadavatele, zda došlo ke změnám ve farmaceutické dokumentaci oproti dříve schválené verzi (formulář 1)

- pokud došlo ke změnám: souhrn všech změn (např. formou srovnávací tabulky)

nebo

- pokud nedošlo ke změnám: seznam výrobců + SVP, specifikace, doba použitelnosti (event. schválený plán prodlužování) + podmínky uchování pro léčivou látku, léčivý přípravek a placebo (formulář 2)

Srovnávací tabulky

odkaz na již posouzené studie/ podstatné doplňky

Nenahraditelná funkce, urychlují posouzení

- 🌀 V případě většího množství změn v IMPD („full update“) je nutné dodat
 - srovnávací tabulku, která zahrnuje všechny změny, které byly v dokumentaci provedeny oproti poslední schválené verzi
 - nebo
 - novou verzi IMPD s vyznačenými změnami (např. pomocí revizí)

Stručné informace ve formuláři žádosti pro podstatný doplněk nejsou postačující, obzvláště když jsou uvedeny pouze „důležité“ (dle zadavatele) změny. Není účelem doplňků, aby musel posuzovatel projít a posoudit celé nové IMPD

Registrované přípravky

(hodnocené i srovnávací)

- ☉ Uznávané jsou registrace ze zemí EU/EHP, MRA a ICH
 - MRA (Mutual Recognition Agreement): Austrálie, Nový Zéland, Kanada, Švýcarsko, Izrael
 - ICH (International Conference of Harmonisation): USA, Japonsko, Kanada, Švýcarsko
- ☉ Předkládá se originální SPC ze země, odkud bude přípravek odebírán (bod D.2.1.2 formuláře žádosti), společně s jeho překladem do angličtiny nebo češtiny, ne české nebo anglické SPC
- ☉ Vždy musí být uvedena informace, kdo je odpovědný za značení přípravku pro účely daného klinického hodnocení
 - za značení odpovídá lékárna náležející k danému centru – není nutné předkládat žádné další dokumenty
 - za značení odpovídá určitý výrobce – je nutné navíc předložit odpovídající doklady SVP
- ☉ V případě modifikace nutno uvést rozsah změn oproti registraci + dodat dokumentaci + uvést do bodu D.9.2 formuláře žádosti místo propouštění

Registrované přípravky

V případě použití registrovaného přípravku dováženého ze zemí MRA či ICH (např. USA, Kanada) se předkládá:

- SPC z dané země či ekvivalent k tomuto dokumentu + event. překlad
- informace o tom, kdo provede značení pro účely tohoto KH + příslušné doklady SVP, pokud značení neprovede lékárna
- povolení k dovozu a/nebo SVP certifikát v rozsahu dovozu pro dovozce (musí být uveden ve formuláři žádosti)
- přípravek se musí uvést do bodu D.9.2 ve formuláři žádosti (i kdyby se jednalo o nemodifikovaný přípravek!)

Nehodnocené léčivé přípravky (NIMP)

(standardní léčba, záchranná léčba...)

- 👁 Mělo by se jednat o registrované přípravky, primárně odebírané z českého trhu
- 👁 Uznávané jsou registrace ze zemí EU/EHP, MRA a ICH
 - MRA (Mutual Recognition Agreement): Austrálie, Nový Zéland, Kanada, Švýcarsko, Izrael
 - ICH (International Conference of Harmonisation): USA, Japonsko, Kanada, Švýcarsko
- 👁 Ve výjimečných případech lze použít i přípravky registrované ve třetích zemích, pak je ale nutno dodat dokumentaci
- 👁 Předkládá se originální SPC ze země, odkud bude přípravek odebírán, společně s jeho překladem do angličtiny nebo češtiny, ne české nebo anglické SPC
- 👁 Neuvádí se do formuláře žádosti
- 👁 Značení nepodléhá požadavkům dle Annexu 13, ale zadavatel odpovídá za to, že s přípravkem bude nakládáno správně

Samostatné prodlužování doby použitelnosti:

stabilitní plán

- musí proběhnout studie za zrychlených podmínek
- jakékoliv prodloužení doby použitelnosti je nutné následně ověřit reálnými výsledky stabilitní studie

plán prodlužování

- prodloužení je možné na čtyřnásobek doby doložené zrychlenou stabilitní studií (na maximální dobu použitelnosti 12 měsíců)
- doba použitelnosti nad 12 měsíců – výsledky ze stabilitní studie za dlouhodobých podmínek (min. 6 měsíční) + max. 12 měsíců

závazek zadavatele, že bude SÚKL okamžitě informovat v případě jakýchkoliv odchylek či hodnot mimo specifikační limity

!!! Pokud není v dokumentaci jasně uvedeno, že prodlužování doby použitelnosti bude probíhat bez předkládání doplňků, je nutné vždy předkládat žádost o prodloužení doby použitelnosti formou podstatných doplňků (substantial amendments) !!!

Analytické certifikáty

- ☞ Obecně není nutné, aby byly součástí iniciálního podání analytické certifikáty pro konkrétní šarže léčivého přípravku, které budou použity v rámci KH v České republice
 - Pokud jsou k dispozici → předložit
 - Pokud nejsou k dispozici, je možné studii schválit i bez nich → záleží na posuzovateli a posuzované dokumentaci
 - posuzovatel si je vyžádá v rámci připomínek
 - informace v IMPD budou dostatečné (např. výsledky reprezentativních šarží) a pak je možné studii schválit i bez konkrétních analytických certifikátů

Analytické certifikáty nových šarží je nutné předkládat formou doplňku pouze v případech, kdy to bylo vyžádáno posuzovatelem

Doklady Správné výrobní praxe (SVP)

3 typy dokumentů

- Povolení k výrobě (Manufacturer's Authorisation) či Povolení k dovozu (Importer's Authorisation)
- SVP certifikát (GMP Certificate)
- Prohlášení kvalifikované osoby (QP Declaration)

Předkládají se pouze pro místa podílející se na výrobě neregistrovaného léčivého přípravku/placeba (ne léčivé látky), ovšem předkládají se pro všechna výrobní místa (výroba, balení, testování, štitkování, dovoz)

Musí být vydané pro hodnocené léčivé přípravky = **investigational medicinal products**

Požadavky shrnuty v pokynu SÚKL KLH-12 verze 3

Doklady Správné výrobní praxe (SVP)

- 🕒 Místo odpovědné za propouštění přípravků (místo/a uvedené/á ve formuláři žádosti v D.9.2)
 - Povolení k výrobě (Manufacturer's Authorisation) či Povolení k dovozu (Importer's Authorisation), ev. SVP certifikát (GMP Certificate) v daném rozsahu
- 🕒 Místa výroby/balení/testování v EU
 - Povolení k výrobě (Manufacturer's Authorisation) nebo SVP certifikát (GMP Certificate)
- 🕒 Místa výroby/balení/testování mimo území EU
 - Prohlášení kvalifikované osoby (QP Declaration) z místa odpovědného za propouštění/dovoz
- 🕒 Kopie originálu + certifikovaný překlad do ČJ/AJ, obecně ne starší než 3 roky

Štítky – požadavky/časté nedostatky

- 👁️ Rozsah informací na štítcích je dán pokynem **VYR-32**
doplněk 13 verze 1

(Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 13, Investigational Medicinal Products)

- 👁️ Informace v češtině

- 👁️ Návrhy pro vnitřní i vnější obal

- 👁️ Návrhy pro srovnávací i hodnocený přípravek, včetně placeba

- 👁️ Chybějící vysvětlivky k interním kódům

Štítky – požadavky/časté nedostatky

- 👁 Zdůvodnění chybějících informací (např. tel. kontakt je uveden na patientské kartě, použití validovaného IVRS)
- 👁 Chybějící informace o tom, kdo provede značení (často chybí pro srovnávací přípravky)
- 👁 Chybějící první stránky bookletu s obecnými informacemi
- 👁 Chybějící doplňkové štítky
- 👁 Nečitelnost
- 👁 Návrhy štítků působící pouze jako překlad

!!!Štítky se posuzují až pro studie podané po 1.1.2013, doplňky se změnami štítků pro dříve schválené studie nejsou nutné!!!

Závazná sdělení

Závazná sdělení lze využívat pouze ve výjimečných případech, rozhodně se nejedná o běžný postup v případě přetrvávajících nedostatků.

!!!Závazná sdělení jsou od toho, aby byla plněna!!!

!!!Když se zadavatel zaváže, že něco změní, opraví, doplní...není možné, aby v rámci doplňku opět podal neopravené IMPD!!!