

Požadavky na farmaceutickou dokumentaci

Druhá část

Ing. **Lucie Zmatlíková**

Oddělení posuzování farmaceutické dokumentace

Obsah prezentace

 Žádost o klinické hodnocení (Clinical Trial Application Form) a její náležitosti

 Doklady správné výrobní praxe

 Značení LP moderní terapie

Žádost o klinické hodnocení (1)

D.1–D.8 - informace o léčivém přípravku (nutné vyplnit pro každý hodnocený LP)

- D.1-D.7 – informace o testovaném přípravku (**PR1**), příp. srovnávacím přípravku (**PR2,...**)
- D.8 – informace o placebu (**PL1**)

D.2.1 - registrace přípravku

- D.2.1.1 – název přípravku
- D.2.1.1.2 – jméno držitele registrace
- D.2.1.1.3 – číslo registračního rozhodnutí
- D.2.1.1.4.1 – popis změny oproti registrovanému přípravku
- D.2.1.2 – země, ze které bude přípravek pro účely KH odebírán (EU)

Žádost o klinické hodnocení (2)

- ☞ **D.2.2** – vyplňuje se jen v případě, je-li léčba definována pouze aktivní látkou, nikoli konkrétním přípravkem
- ☞ **D.2.3** – rozsah předkládané dokumentace
- ☞ **D.3** – popis hodnoceného přípravku
 - D.3.6.2 – maximální dávka přípravku
 - D.3.10.3 – koncentrace přípravku (počet buněk/ml)
 - D.3.11 – přípravek moderní terapie

Žádost o klinické hodnocení (3)

D.9 – Propouštění přípravku

-  D.9.1 – vyplňuje se pouze pro léčivé přípravky, které jsou registrované v EU, nejsou modifikované a budou pro účely KH značeny v lékárně
-  D.9.2 – vyplňuje se pro všechny ostatní přípravky, nutné uvést jméno a adresu místa zodpovědného za propouštění přípravku

Každý přípravek by měl být jednoznačně zařazen buď do bodu 9.1
nebo do bodu 9.2

Doklady správné výrobní praxe (1)

Místa podílející se na výrobě léčivé látky a přípravku moderní terapie

a) Zdrojem jsou lidské tkáně a buňky:

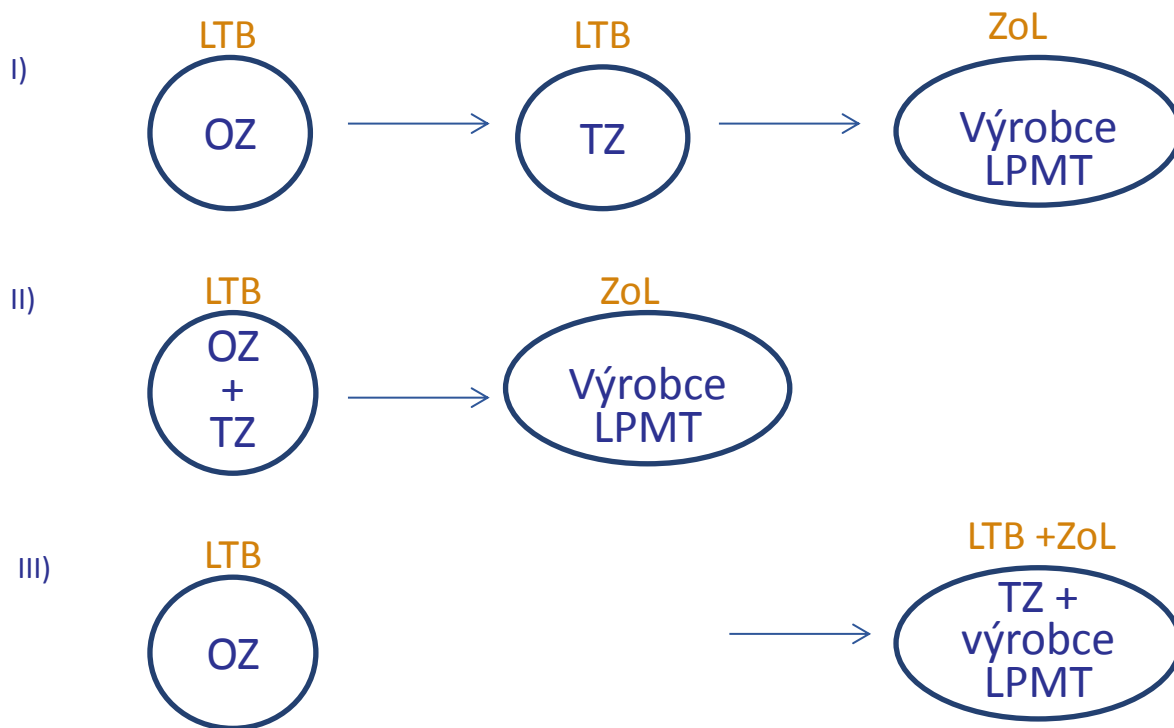
- Odběrové zařízení (OZ)
- Tkáňové zařízení (TZ)
- Diagnostické laboratoře
- **Regulováno zákonem 296/2008 Sb. a vyhláškou č. 422/2008 Sb.** o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka – musí mít povolení k činnosti
- Výrobci léčivého přípravku moderní terapie
- **Regulováno zákonem č. 378/2007 Sb. o léčivech** – musí mít doklad SVP

Všechna tato místa musí být uvedena v dokumentaci v sekci S.2.1 případně P.3.1

Doklady správné výrobní praxe (2)

☞ Místa podílející se na výrobě léčivé látky a přípravku moderní terapie - varianty:

a) Zdrojem jsou lidské tkáně a buňky:



- Pokud léčivé přípravky pro moderní terapii obsahují lidské buňky nebo tkáně, měla by se směrnice 2004/23/ES uplatňovat pouze na darování, odběr a vyšetřování, ostatní aspekty spadají pod SVP

Doklady správné výrobní praxe (3)

Místa podílející se na výrobě léčivé látky a přípravku moderní terapie:

b) Zdrojem jsou složky lidské krve:

- Zařízení transfuzní služby
- Diagnostické laboratoře
- **Regulováno vyhláškou č. 143/2008 Sb. o krvi a jejích složkách** - musí mít povolení pro transfúzní službu v rozsahu J.3 („Aferetický odběr“) a J.9 („Surovina pro další výrobu“)

- Výrobci léčivého přípravku moderní terapie
- **Regulováno zákonem č. 378/2007 Sb. o léčivech** – musí mít doklad SVP

Všechna tato místa musí být uvedena v dokumentaci v sekci S.2.1 případně P.3.1

Doklady správné výrobní praxe (4)

 **Pokyn KLH-12 verze 3** (Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádosti o povolení klinického hodnocení)

 **Výrobní místa léčivého přípravku moderní terapie:**

- Výrobce konečného léčivého přípravku
- Kontrolní laboratoře
- Místa provádějící primární/sekundární balení a značení
- Místa provádějící propouštění šarží léčivého přípravku
- (Dovozci léčivého přípravku do EHP)

 **Tipy dokladů správné výrobní praxe:**

- Povolení k výrobě/dovozu
- Certifikát SVP
- (Prohlášení kvalifikované osoby)

Doklad SVP nemusí být součástí dokumentace, pokud je výrobní místo v ČR

Doklady správné výrobní praxe (5)

Povolení k výrobě/dovozu

- Pouze pro výrobní místa na území EHP
- Vydává příslušná regulační autorita členského státu EHP
- Nesmí být starší než 3 roky
- Uvádí rozsah povolené výrobní činnosti
- Rozsah povolení pro hodnocené léčivé přípravky

Doklady správné výrobní praxe (6)

Certifikát SVP

- Pouze pro výrobní místa na území EHP
- Vydává příslušná regulační autorita členského státu EHP
- Nesmí být starší než 3 roky od poslední inspekce
- Zobrazuje stav SVP v rozsahu provedené inspekce (tj. může pokrývat menší rozsah než povolení k výrobě)
- Rozsah povolení pro hodnocené léčivé přípravky

Doklady správné výrobní praxe (7)

Prohlášení kvalifikované osoby

- Vydává se pro všechny země mimo EHP
- Vydává kvalifikovaná osoba dovozce / výrobce odpovědného za propouštění přípravku do EHP
- Vydává se pro konkrétní KH
- Musí obsahovat název přípravku, EudraCT číslo studie, rozsah prováděné výrobní operace

Značení štítků studijní medicíny (1)

Legislativní rámec:

- **VYR-32 Pokyny pro správnou výrobní praxi - Doplněk 13 verze 1** (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 Good Manufacturing Practice, Annex 13 Investigational Medicinal Products)
- **Vyhláška č. 226/2008 Sb.**, o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků
- **Vyhláška č. 229/2008 Sb.**, o výrobě a distribuci léčiv

Značení štítků studijní medikace (2)

Legislativní rámec:

- **KLH-20 verze 5** (platný od 1.1.2013)
- **LEK-12** (Podmínky pro klinická hodnocení léčivých přípravků v lékárnách)
- Directive 2001/20/EC
- Directive 2003/94/EC

Značení štítků studijní medikace (3)

Všeobecné požadavky na značení

- Značí se všechny hodnocené léčivé přípravky (testovaný, srovnávací, placebo)
- Údaje musí být v českém jazyce
- Nutné značit vnitřní obal i vnější obal (pokud existuje)
- Absence údajů musí být dostatečně zdůvodněná (např. použitím centralizovaného elektronického systému randomizace IVRS/IWRS)
- Předkládá se pro nové studie (od roku 2013), není potřeba předkládat v rámci doplňků k již běžícím studiím

Značení štítků studijní medikace (4)

Údaje uváděné na obale:

- a) jméno, adresa a telefonní číslo zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště či zkoušejícího (hlavní kontakt pro informace o přípravku, klinickém hodnocení a odslepení v případě nouze),
- b) léková forma, cesta podání, množství dávek, v případě otevřených hodnocení i název/identifikátor a síla/účinnost,
- c) číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace,
- d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde,
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení/číslo léčby a případně číslo návštěvy,
- f) jméno zkoušejícího (pokud není zahrnuto v rámci písmene (a) či (d)),

Značení štítků studijní medikace (5)

Údaje uváděné na obale:

- g) pokyny pro užívání (lze odkázat na příbalovou informaci nebo na jiný vysvětlující dokument určený pro subjekt hodnocení nebo pro osobu podávající přípravek),
- h) nápis „Pouze pro účely klinického hodnocení“ či podobná formulace,
- i) podmínky uchovávání,
- j) doba použitelnosti (spotřebujte do, datum ukončení použitelnosti, případně datum přezkoušení), a to ve formátu měsíc/rok, uvedená způsobem, který vylučuje jakoukoliv nejednoznačnost,
- k) nápis „Uchovávejte mimo dosah dětí“ s výjimkou přípravků používaných v takovém hodnocení, kde subjekty nedostávají přípravek s sebou domů.

Značení štítků studijní medicíny (6)

Výjimky pro vnitřní obal:

- Pokud má vnitřní obal podobu malých jednotek (vialek,...) na nichž nelze požadované údaje uvést
- Pokud má být přípravek poskytnut subjektu hodnocení anebo osobě podávající lék ve vnitřním obalu společně s vnějším obalem a tyto obaly mají zůstat neodděleny

Značení štítků studijní medikace (7)

Údaje uváděné na vnitřním obalu – výjimky:

- a) jméno zadavatele, smluvního výzkumného pracoviště nebo zkoušejícího,
- b) léková forma, cesta podání, množství dávek, v případě otevřených hodnocení i název/identifikátor a síla/účinnost,
- c) číslo šarže a/nebo kód pro identifikaci obsahu a adjustační operace,
- d) referenční kód hodnocení umožňující identifikaci hodnocení, místa hodnocení, zkoušejícího a zadavatele, pokud není uveden jinde,
- e) identifikační číslo subjektu hodnocení/číslo léčby a případně číslo návštěvy.

Značení štítků studijní medikace (8)

Časté nedostatky:

- Předložen návrh značení pouze pro vnitřní či pouze pro vnější obal
- Chybí návrh značení pro placebo
- Chybí telefonní číslo hlavního kontaktu (zadavatel, smluvního výzkumné pracoviště či zkoušející)
- V návrhu značení je uveden název přípravku, není proto jasné, jak je zajištěno zaslepení studie

Značení štítků studijní medikace (9)

Časté nedostatky:

- Použití zkratk a kódů, které nejsou blíže vysvětleny
- Chybí návrh značení infuzního vaku (nutné uvádět alespoň základní údaje)
- Chybí doba použitelnosti přípravku (akceptovatelné pouze je-li používán validovaný IVRS/IWRS systém)
- Jako číslo subjektu je uvedeno rodné číslo pacienta





Děkuji za pozornost