

KLH-19 verze 1 Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace

Tento pokyn nahrazuje pokyn KLH 19 s platností od 21.10.2008.

3. Požadavky na farmaceutické údaje

Hodnocenými léčivy se rozumějí takové léčivé látky, jejich směsi, léčivé přípravky či placebo, které jsou hodnoceny nebo používány jako srovnávací při klinickém hodnocení; hodnocenými léčivy mohou být i přípravky již registrované. Při předkládání farmaceutických údajů se tedy nerozlišují testované a srovnávací přípravky a předkládají se i údaje o placebu, je-li ve studii používáno.

V případech, kdy bude v klinickém hodnocení použit v ČR neregistrovaný léčivý přípravek jako standardní medikace, úlevová či záchranná medikace, je třeba předložit farmaceutická data ve stejném rozsahu jako pro hodnocené léčivé přípravky.

Příprava farmaceutické dokumentace, která bude předkládána při žádosti o klinické hodnocení, by měla být připravena ve formátu CTD. Informace o struktuře dokumentace a obsahu jednotlivých kapitol je možné najít na internetových stránkách http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008.pdf

Farmaceutická část dokumentace odpovídá modulu 3. Tento vzor je společný pro všechny typy léčivých přípravků. Obsah dokumentace je tedy třeba přizpůsobit konkrétnímu typu přípravku. Přesto je třeba při sestavování dokumentace z tohoto vzoru vycházet a vynechání některých částí je potřeba zdůvodnit.

3.1 Léčivé přípravky vyráběné chemickou syntézou

Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials CHMP/QWP/185401/2004

3.2 Léčivé přípravky biologického/biotechnologického původu

3.2.1 Přípravky dosud neregistrované nebo registrované ve státech, které nejsou uvedené v bodu 3.2.2

Veškeré údaje o léčivé látce i léčivém přípravku by měly být v souladu s požadavky uvedenými v příslušných pokynech vydaných Evropskou lékovou agenturou (EMA) a dále s požadavky uvedenými v platném vydání evropského lékopisu (PhEur).

Údaje předkládané o léčivé látce/látkách:

- název a vzorec, případně sekvence nukleotidů/peptidů/aminokyselin
- základní chemické, fyzikální a biologické vlastnosti léčivé látky
- jméno a adresa všech výrobců, a to včetně míst testování
- stručný popis výroby
- charakterizace kritických kroků ve výrobě a kontrol prováděných během výroby
- přehled změn ve výrobním procesu léčivé látky během vývoje s uvedením, jaký výrobní proces byl použit v jakých fázích klinického hodnocení, případně průkaz komparability léčivé látky vyrobené různými výrobními procesy
- informace o buněčných bankách a vektorech
- průkaz totožnosti a struktury
- informace o nečistotách pocházejících z výrobního procesu a potenciálních degradačních nečistotách
- specifikace (jakostní kritéria)
- kontrolní analytické metody
- údaje o stabilitě (podmínky uchovávání, doba použitelnosti, výsledky stabilitních studií)
- charakterizace šarží použitých pro preklinické studie a o šaržích zamýšlených pro použití v klinické studii.

Údaje předkládané o léčivém přípravku:

- název, léková forma/y, síla/y
- složení, včetně uvedení funkce jednotlivých pomocných látek a uvedení standardu kvality
- jméno a adresa výrobců podílejících se na výrobě daného přípravku, včetně organizace provádějící sekundární balení, značení a zaslepení vzorků, s uvedením jejich funkce ve výrobním řetězci
- doklad o splnění podmínek Správné výrobní praxe (viz KLH-12)
- stručný popis výroby (obecný popis jednotlivých stupňů, včetně uvedení případného zaslepení)
- charakterizace kritických kroků ve výrobě a kontrol prováděných během výroby
- farmaceutický vývoj, a to zejména změny ve složení v jednotlivých fázích klinického hodnocení
- specifikace (jakostní kritéria)
- kontrolní analytické metody
- výsledky analýzy šarží
- údaje o stabilitě pro dané použití, tj. výsledky stabilitních studií, navržená doba použitelnosti a navržené podmínky uchovávání

- údaje o zabezpečení přípravku vzhledem k riziku přenosu původců TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy) v případě, že přípravek obsahuje surovinu z orgánů a tkání přežvýkavců nebo že taková surovina byla při jeho výrobě použita; předložená dokumentace musí splňovat požadavky pokynu CPMP/CVMP označeného EMEA/410/01 (<http://www.eudra.org/emea.html>); tyto požadavky jsou rovněž uvedeny v příloze 1 pokynu REG-59 „Požadavky na registraci přípravků z orgánů a tkání přežvýkavců a doložení zabezpečení léčivých přípravků vůči přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií“, uveřejněném ve Věstníku SÚKL č.4/2001 a na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz) v rubrice Léčiva/Registrace/Pokyny a formuláře
Problematika zajištění bezpečnosti přípravků vůči riziku přenosu původců TSE je předmětem intenzivních diskusí a neustálého vývoje, který může vést ke změnám požadavků, doporučení a opatření v EU. V souladu s tímto vývojem budou požadavky SÚKL průběžně aktualizovány.
- údaje o odstranění/inaktivaci virů; předložená dokumentace musí splňovat požadavky pokynu EMEA/CHMP/BWP/398498/05 (<http://www.eudra.org/emea.html>)
- v případě, že přípravek obsahuje surovinu pocházející z lidské krve či jejích složek, musí předložená dokumentace splňovat požadavky pokynu SÚKL REG-60 „Požadavky na registraci léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejích složek“, uveřejněném ve Věstníku SÚKL č. 5/2001 a na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz) v rubrice Léčiva/Registrace/Pokyny a formuláře

Rozsah informací, požadovaných k jednotlivým bodům, bude přiměřený stupni vývoje léčiva. Může se lišit podle toho, jde-li o látku nově vyvíjenou nebo pouze o nový přípravek obsahující látku známou, podle rozsahu, cílů a předpokládané délky trvání studie. Může být rozdílný pro jednotlivé stupně klinického hodnocení - na počátku vývoje bude kladen důraz na identifikaci a kontrolu substance, konečné specifikace a kompletní údaje o substanci i přípravku jsou očekávány až na konci celého vývoje. V problematických případech si může SÚKL vyžádat doplnění údajů nebo poskytnutí dostatečného množství vzorku, včetně referenčních látek, potřebných pro provedení analýzy.

3.2.2 Přípravky neregistrované v ČR avšak registrované v členských státech Evropské unie, Evropského hospodářského prostoru (Island, Lichtenštejnsko, Norsko) a v zemích ICH (USA, Japonsko)

Předkládají se následující údaje o léčivém přípravku, přičemž tyto údaje jsou obsaženy ve formuláři žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení, kromě údajů o držiteli rozhodnutí o registraci, které se uvedou v příloze:

- název, léková forma/y, síla/y
- kvalitativní složení (u srovnávacích přípravků např. složení uvedené v příbalové informaci)
- jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci v zemi, z níž bude přípravek odebírán pro potřeby předloženého klinického hodnocení
- registrační číslo přípravku.
- souhrn údajů o přípravku ze země, z níž bude přípravek odebírán pro potřeby předloženého klinického hodnocení
- informace o případné změně sekundárního obalu a značení pro potřeby předloženého klinického hodnocení, a to včetně uvedení výrobních míst, které tyto výrobní kroky provádí a předložení dokladů Správné výrobní praxe

3.2.3 Přípravky registrované v ČR

Předkládají se následující údaje o léčivém přípravku, přičemž tyto údaje jsou obsaženy ve formuláři žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení:

- název, léková forma/y, síla/y
- léčivá látka/y
- jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci v ČR
- registrační číslo přípravku
- informace o případné změně sekundárního obalu a značení pro potřeby předloženého klinického hodnocení, a to včetně uvedení výrobních míst které tyto výrobní kroky provádí a předložení dokladů Správné výrobní praxe

3.2.4 Placebo

- složení, včetně uvedení funkce jednotlivých pomocných látek a uvedení standardu kvality
- léková forma
- jméno a adresa výrobce
- doklad o splnění podmínek Správné výrobní praxe
- stručný popis výroby včetně kontrol ve výrobě
- specifikace (jakostní kritéria)
- podmínky uchovávání (teplota, doba použití)

- pro doložení zabezpečení vůči riziku přenosu původců TSE/nvCJD platí totéž ustanovení jako v bodě č. 3.2.1.

3.3 Léčivé přípravky pro moderní terapie

3.3.1 Léčivé přípravky pro buněčnou terapii a léčivé přípravky pro tkáňové inženýrství

Přípravky pro buněčnou terapii jsou definovány v části IV přílohy č.1 k registrační vyhlášce č. 228/2008 Sb. Přípravky tkáňového inženýrství jsou definovány nařízením Evropského parlamentu a rady č. 1394/2007.

Veškeré údaje o léčivé látce i léčivém přípravku by měly být v souladu s požadavky uvedenými v příslušných pokynech vydaných Evropskou lékovou agenturou (EMA) a dále s požadavky uvedenými v platném vydání evropského lékopisu (PhEur).

Při sestavování dokumentace se vychází ze základních požadavků a principů platných pro léčivé přípravky biologického/biotechnologického původu. Některé části dokumentace dle formátu CTD mohou být vzhledem k charakteru přípravků nerelevantní a jejich předkládání není vyžadováno. Vynechání jakékoli části dokumentace je však nutné zdůvodnit.

Požadavky na předkládanou dokumentaci pro léčivé přípravky pro buněčnou terapii a přípravky tkáňového inženýrství:

- předloží se popis a charakterizace léčivé látky
- doloží se charakterizace zdroje vstupního materiálu a kontrola bezpečnosti vstupního materiálu
- popis výrobního postupu zahrnuje mimo jiné také odběr vstupního materiálu a způsob aplikace/podání konečného přípravku pacientovi
- je třeba doložit mikrobiální, virovou a TSE bezpečnost léčivého přípravku (kontrola vstupního materiálu, kontrola surovin použitých při výrobě, zajištění aseptické výroby, ...)
- předloží se popis léčivého přípravku a definuje se dávka léčivého přípravku
- předloží se informace o pomocných materiálech nebo pomocných zdravotnických prostředcích, které jsou součástí přípravku. Je kladen důraz na doložení bezpečnosti, konzistence a biokompatibility použitého materiálu.
- uvedou se specifikace (jakostní kritéria) přípravku. Zvolené metody a limity je třeba dostatečně zdůvodnit a uvést, jakým způsobem mimo jiné zajištěna identita, účinnost, čistota a sterilita přípravku. V případě, že výsledky některých testů jsou k dispozici až po podání přípravku pacientovi, je třeba uvést, jak bude postupováno v případě, že výsledky těchto testů nesplní nastavené limity.
- uvede se podrobná diskuze o potenciálních nečistotách v léčivém přípravku pocházejících ze vstupního materiálu (např. jiné než vyžadované typy buněk,...), použitých surovin (např. kultivačních médií, promývacích roztoků,...), apod.
- je nutné zajistit dohledatelnost informací od dárce k příjemci léčivého přípravku a obráceně
- na základě výsledků stabilitních studií se určí doba použitelnosti a podmínky skladování léčivého přípravku.

3.3.2 Léčivé přípravky pro genovou terapii

Přípravky pro genovou terapii jsou definovány v části IV přílohy č.1 k registrační vyhlášce č. 228/2008 Sb.

Veškeré údaje o léčivé látce i léčivém přípravku by měly být v souladu s požadavky uvedenými v příslušných pokynech vydaných Evropskou lékovou agenturou (EMA) a dále s požadavky uvedenými v platném vydání evropského lékopisu (PhEur).

Vzhledem k tomu, že přípravky pro genovou terapii jsou svou povahou a výrobními postupy podobné přípravkům biotechnologického původu, platí pro předkládanou dokumentaci požadavky uvedené v bodě 3.2.1. V případě vynechání některých částí dokumentace pak toto musí být dostatečně zdůvodněno.

Specifické požadavky na předkládanou dokumentaci pro léčivé přípravky pro genovou terapii:

- předloží se informace o příslušných charakteristikách přípravku pro genovou terapii, včetně jeho exprese v cílové buněčné populaci, dále se uvedou se informace týkající se zdroje, konstrukce, charakterizace a ověření kódující genové sekvence, včetně její integrity a stability. Uvede se kompletní sekvence i jiných genů než terapeutického, regulační prvky a kostra vektoru
- v případě použití genů pro rezistenci k antibiotikům, je třeba předložit podrobnou diskuzi a zdůvodnění
- uvedou se informace o charakterizaci vektoru použitého k přenosu a k dopravě genu, u přípravků, které využívají mikroorganismů jako bakterií nebo virů k usnadnění genového přenosu (biologický genový přenos), se předloží údaje o patogenitě rodičovského kmene a o jeho tropismu pro specifické typy tkání a buněk, stejně jako o interakci v závislosti na buněčném cyklu, u přípravků, které využívají nebiologické prostředky k usnadnění genového přenosu, se uvedou fyzikálně-chemické vlastnosti složek jednotlivě a v kombinaci
- v případě použití lidských či zvířecích buněk jako vektoru používaného pro dopravu genu, se předloží informace uvedené v bodě 3.3
- pro povolení klinického hodnocení (dále jen „KH“) s přípravkem obsahujícím geneticky modifikované organismy (dále jen „GMO“) je nutné získat oprávnění podle zákona č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty, ve znění zákona č. 346/2005 Sb.. Rozhodnutí, popř.

potvrzení o oprávnění vydané Ministerstvem životního prostředí (dále jen „MŽP“) předkládá žadatel spolu s ostatní dokumentací při podání žádosti o povolení, případně dodatečně, nejpozději však tři dny před termínem vydání konečného stanoviska SÚKL. V případě, že oprávnění nebude k dispozici do konce povolovacího procesu, není možné klinické hodnocení povolit.

- při použití geneticky modifikovaného organismu se předloží stručné posouzení vlivu na životní prostředí, lze vycházet z pokynu EMEA/CHMP/473191/06 Corr.

Požadavky při klinickém hodnocení radiofarmak

- Podle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů se radiofarmaky rozumějí léčivé přípravky, které, jsou-li připraveny k použití, obsahují 1 nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných pro lékařský účel.
- Jde-li o radiofarmaka, která jsou zdrojem ionizujícího záření, podle § 55 odstavce 2 zákona o léčivech si SÚKL vyžádá stanovisko Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB). V souladu s vyhláškou 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, § 13, odst. 4 si může SÚKL vyžádat toto stanovisko od zadavatele.
- SÚJB vyžaduje pro posouzení klinického hodnocení s radiofarmakem následující dokumenty:
 - zajištění radiační ochrany při ozáření
 - odbornou způsobilost osob provádějících danou činnost
 - program ozařování včetně údajů o počtu, věku a pohlaví plánovaně ozařovaných osob a velikost plánovaného ozáření
 - údaje o zajišťování a řízení jakosti při ozařování
 - Informace pro pacienta/Informovaný souhlas

Kontaktní adresy:

- Státní úřad pro jadernou bezpečnost, odbor usměrňování expozic, Senovážné nám. 9, 110 00 Praha 1.