



# NEJČASTĚJŠÍ NEDOSTATKY V PŘEDKLÁDANÉ FARMACEUTICKÉ DOKUMENTACI

Ing. Alžběta Malá  
SÚKL, Praha

## Pokyn KLH-19 verze 2

- 👁️ Od ledna 2019 nahradil pokyn KLH-19 verze 1
- 👁️ Aktualizace požadavků na farmaceutickou část dokumentace
  - Nařízení EU č. 536/2014
  - Aktualizované pokyny Evropské lékové agentury

### Klinická hodnocení - pokyny

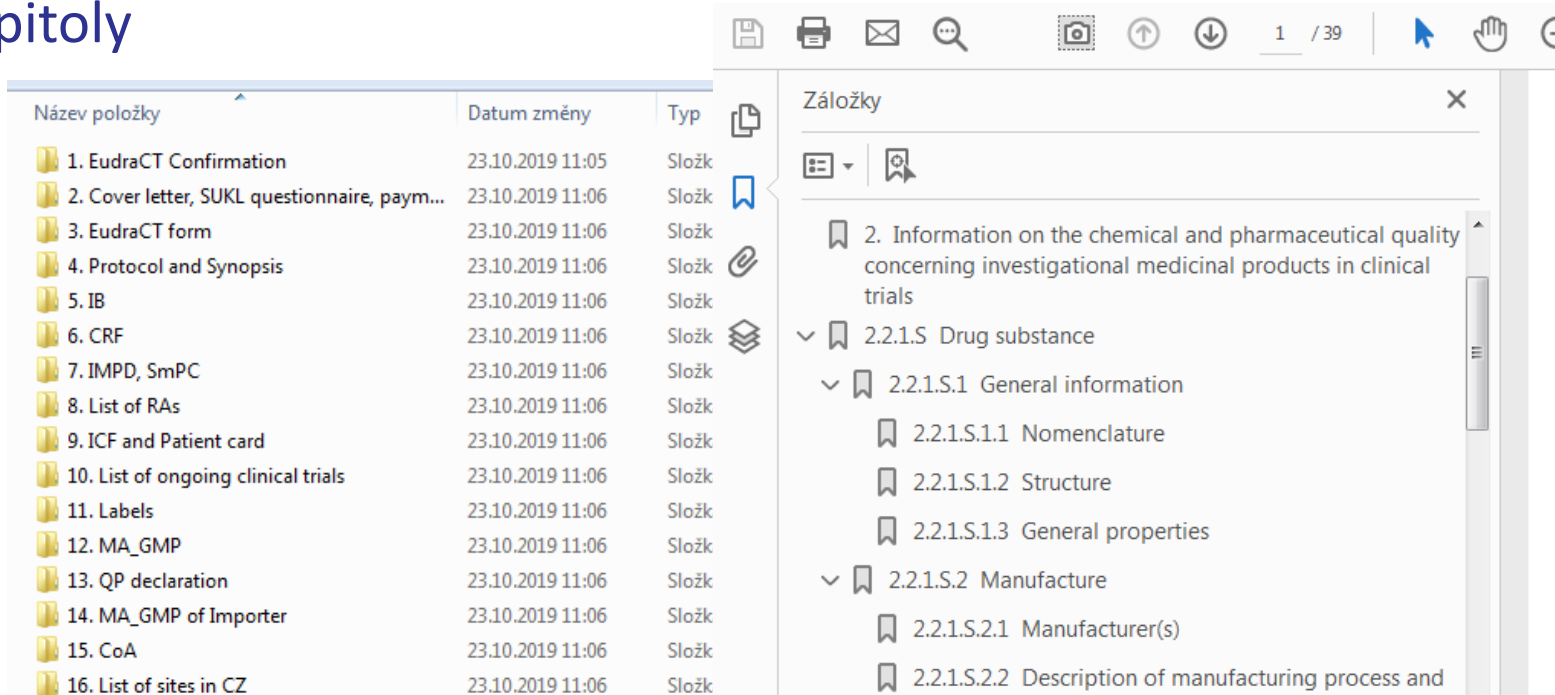
Pokyn	Název	Angl. verze	Platnost od	Nahrazuje	Doplňuje
<a href="#">KLH-22 verze 4</a>	Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/ informovaného souhlasu	<a href="#">ANO</a>	14.11.2018	KLH-22 verze 3	
<a href="#">KLH-21 verze 7</a>	Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků	<a href="#">ANO</a>	20.7.2018	KLH-21 verze 6	
<a href="#">KLH-20 verze 5</a>	Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení	<a href="#">ANO</a>	01.01.2013	KLH-20 verze 4	
<a href="#">KLH-19 verze 2</a>	Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace	<a href="#">ANO</a>	21.01.2019	KLH-20 verze 1	
<a href="#">KLH-17</a>					

# Nejčastější nedostatky

- 🕒 Formát dokumentace
- 🕒 Průvodní dopis, formulář žádosti CTA
- 🕒 Dotazník SÚKL a srovnávací tabulky
- 🕒 Použití registrovaných léčivých přípravků v KH
- 🕒 Samostatné prodlužování doby použitelnosti léčivých přípravků
- 🕒 Analytické certifikáty
- 🕒 SVP doklady
- 🕒 Štítky
- 🕒 Závazná sdělení

# Formát dokumentace - požadavky

- 👁 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



Název položky	Datum změny	Typ
1. EudraCT Confirmation	23.10.2019 11:05	Složk
2. Cover letter, SUKL questionnaire, paym...	23.10.2019 11:06	Složk
3. EudraCT form	23.10.2019 11:06	Složk
4. Protocol and Synopsis	23.10.2019 11:06	Složk
5. IB	23.10.2019 11:06	Složk
6. CRF	23.10.2019 11:06	Složk
7. IMPD, SmPC	23.10.2019 11:06	Složk
8. List of RAs	23.10.2019 11:06	Složk
9. ICF and Patient card	23.10.2019 11:06	Složk
10. List of ongoing clinical trials	23.10.2019 11:06	Složk
11. Labels	23.10.2019 11:06	Složk
12. MA_GMP	23.10.2019 11:06	Složk
13. QP declaration	23.10.2019 11:06	Složk
14. MA_GMP of Importer	23.10.2019 11:06	Složk
15. CoA	23.10.2019 11:06	Složk
16. List of sites in CZ	23.10.2019 11:06	Složk

Záložky

- 2. Information on the chemical and pharmaceutical quality concerning investigational medicinal products in clinical trials
  - 2.2.1.S Drug substance
    - 2.2.1.S.1 General information
      - 2.2.1.S.1.1 Nomenclature
      - 2.2.1.S.1.2 Structure
      - 2.2.1.S.1.3 General properties
    - 2.2.1.S.2 Manufacture
      - 2.2.1.S.2.1 Manufacturer(s)
      - 2.2.1.S.2.2 Description of manufacturing process and

# Formát dokumentace - nedostatky

## Naskenované dokumenty

- a) Špatně čitelné
- b) Opačně orientované
- c) Nesprávně řazené

## Číslování dokumentace

- a) Vlastní číslování každé kapitoly
- b) Zcela chybějící číslování stránek

## Kapitoly nejsou v jednom dokumentu, ale každá ve své složce

## Průvodní dopis

### Je vhodné zde uvést:

- 👁 Stručnou informaci o studii/použité medikaci
- 👁 Informace o nehodnocených přípravcích
- 👁 Doplnující informace k IMPD
- 👁 Štítky – vysvětlení chybějících informací/kódů/specifik
- 👁 Další informace důležité pro posouzení, které nejsou uvedené jinde

## Formulář žádosti (CTA)

**!! Číst pečlivě vysvětlivky k jednotlivým bodům CTA !!**

### 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 (název, držitel registrace, reg. číslo, země původu, event. modifikace)
- ☉ 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 (CTA)

### Informace o registrovaném přípravku

👁️ D.2.2.1 – D.2.2.3 - registrované přípravky definované léčivou látkou/ATC kódem/dle místní praxe

**„YES“ může být uvedeno pouze v jednom bodě**

D.2.2	Situations where an IMP to be used in the CT has a Marketing Authorisation in the Member State concerned, but the protocol allows that any brand of the IMP with a Marketing Authorisation in that Member State be administered to the trial subjects and it is not possible to clearly identify the IMP(s) in advance of the trial start
D.2.2.1	In the protocol, is treatment defined only by active substance?
D.2.2.1.1	If 'Yes', give active substance in D.3.8 or D.3.9
D.2.2.2	In the protocol, do treatment regimens allow different combinations of marketed products used according to local clinical practice at some or all investigator sites in the MS?
D.2.2.2.1	If 'Yes', give active substance in D.3.8 or D.3.9
D.2.2.3	The products to be administered as IMPs are defined as belonging to an ATC group <sup>9</sup>
D.2.2.3.1	If 'Yes', give the ATC group of the applicable authorised codes in the ATC code field (level 3 or the level that can be defined) in D.3.3

## Formulář žádosti (CTA)

### Informace o dovozci/o místě propouštění přípravku

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

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

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

**D.9.1** Do not fill in section D.9.2 for an IMP that:  
*Has a MA in the EU **and***  
*Is sourced from the EU market **and***  
*Is used in the trial without modification( e.g. not overencapsulated) **and***  
*The packaging and labelling is carried out for local use only as per article 9.2. of the Directive 2005/28/EC (GCP Directive)*  
 If all these conditions are met tick  and list the number(s) of each IMP including placebo from sections D.1.1 and D.8.2 to which this applies

**D.9.2 Who is responsible in the Community for the certification of the finished IMPs?**

This site is responsible for certification of (list the number(s) of each IMP including placebo from sections D.1.1 and D.8.2):

please tick the appropriate box:

- D.9.2.1 Manufacturer
- D.9.2.2 Importer
- D.9.2.3 Name of the organisation:
- D.9.2.4 Address:
  - D.9.2.4.1 Street Address
  - D.9.2.4.2 Town/City
  - D.9.2.4.3 Post Code
  - D.9.2.4.4 Country
- D.9.2.5 Give the manufacturing authorisation number:
  - D.9.2.5.1 If No authorisation, give the reasons:

*Where the product does not have a MA in the EU, but is supplied in bulk and final packaging and labelling for local use is carried out in accordance with article 9.2 of Directive 2005/28/EC (GCP Directive) then enter the site where the product was finally certified for release by the Qualified Person for use in the clinical trial at D.9.2 above.*

# Dotazník SÚKL - 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 o stavu farmaceutické dokumentace oproti dříve posouzené verzi (formulář 1)
  - a) Došlo ke změnám: souhrn všech změn (např. formou srovnávací tabulky, souboru s vyznačenými revizemi)
  - b) Nedošlo ke změnám: seznam výrobců + SVP, specifikace, doba použitelnosti (event. schválený plán prodlužování) + podmínky uchovávání pro léčivou látku, léčivý přípravek a placebo (formulář 2)

# Srovnávací tabulky

Při odkazu na již posouzené studie/ podstatné doplňky

## Nenahraditelná funkce, urychlují posouzení

🕒 V případě většího množství změn v IMPD („full update“) je nutné dodat

- a) Srovnávací tabulku – uvedeny všechny změny, které byly provedeny oproti poslední schválené verzi IMPD
- b) Novou verzi IMPD s vyznačenými změnami (např. pomocí revizí, „track changes“)

Stručné informace ve formuláři žádosti pro podstatný doplněk nejsou postačující, obzvláště když jsou uvedeny pouze „důležité“ (dle zadavatele) změny. Není účelem doplňků, aby posuzovatel musel hledat rozdíly mezi starým a novým IMPD.

## Registrované přípravky (hodnocené i srovnávací)

- ☉ Uznávané jsou registrace ze zemí EU/EHP, MRA a ICH
  - MRA (Mutual Recognition Agreement): např. Austrálie, Kanada, Švýcarsko, Japonsko, USA
  - ICH (International Conference of Harmonisation): např. USA, Japonsko, Kanada, Švýcarsko
- ☉ Pro nemodifikované registrované přípravky ze zemí EU/EHP je třeba předložit:
  - 1) Originální Souhrn údajů o přípravku (SmPC) ze země původu (bod D.2.1.2 v CTA) a jeho předklad do českého nebo anglického jazyka. **Vyžadujeme překlad, ne české nebo anglické SmPC!**
  - 2) Informaci, kdo odpovídá za značení přípravku pro účely tohoto klinického hodnocení
    - Za značení odpovídá lékárna náležející k danému centru – není nutné předkládat žádné další dokumenty
    - Za značení odpovídá určitý výrobce – je nutné předložit odpovídající doklady SVP

## Registrované přípravky (hodnocené i srovnávací)

👁 Pro přípravky registrované v zemi MRA nebo ICH je třeba předložit:

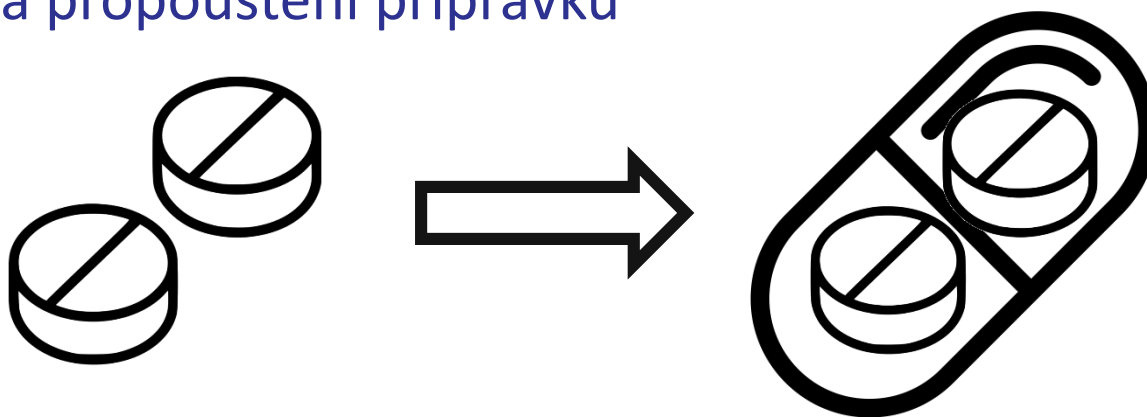
- 1) Originální SmPC ze země původu (bod D.2.1.2 v CTA) či jeho ekvivalent (a jeho překlad do českého nebo anglického jazyka pokud je potřeba)
- 2) Informaci, kdo odpovídá za značení přípravku pro účely tohoto klinického hodnocení
- 3) Povolení k dovozu a/nebo SVP certifikát v rozsahu dovozu pro dovozce (musí být uveden ve formuláři žádosti v bodě D.9.2)

Přípravky registrované v zemi MRA nebo ICH vždy uvést v bodu D.9.2 ve formuláři žádosti (i nemodifikované).

## Registrované přípravky (hodnocené i srovnávací)

Pro modifikované registrované přípravky je třeba navíc předložit:

- 1) Rozsah změn oproti registraci (stručně uvést i v CTA v bodě D.2.1.1.4.1) a odpovídající IMPD
- 2) V CTA vyplnit bod D.9.2 a uvést zde místo odpovědné za propouštění přípravku





# Nehodnocené léčivé přípravky (NIMP/AMP)

(standardní léčba, záchranná léčba...)

- 🕒 Primárně registrované přípravky z českého trhu
- 🕒 Uznávané jsou registrace ze zemí EU/EHP, MRA a ICH
- 🕒 Předložit originální SmPC ze země původu (bod D.2.1.2 v CTA) a jeho předklad do českého nebo anglického jazyka. **Vyžadujeme překlad, ne české nebo anglické SmPC!**
- 🕒 Ve výjimečných případech lze použít i přípravky registrované ve třetích zemích, pak je ale nutno dodat kompletní farmaceutickou dokumentaci (IMPD)
- 🕒 Neuvádí se do formuláře žádosti
- 🕒 Značení (zatím) nepodléhá požadavkům dle Annexu 13, ale zadavatel odpovídá za to, že s přípravkem bude nakládáno správně

## Samostatné prodlužování doby použitelnosti:

### Schválený stabilitní protokol

- Plán testování za dlouhodobých a zrychlených podmínek skladování pokrývá navrhovanou dobu použitelnosti

### Schválený plán prodlužování

- Uvést jakou dobu použitelnosti je možné schválit na základě dostupných stabilitních výsledků za dlouhodobých podmínek skladování (musí být pokryto stabilitním plánem)

Dostupná stabilitní data	Navrhovaná doba použitelnosti
6 měsíců	18 měsíců
12 měsíců	24 měsíců
18 měsíců	30 měsíců
24 měsíců	36 měsíců

## Samostatné prodlužování doby použitelnosti:

👁 Rozsah předložených stabilitních výsledků umožňujících samostatné prodlužování

- Musí proběhnout 6 měsíční studie za zrychlených podmínek
- Následně musí navrhouvanou dobu použitelnosti potvrdit výsledky stabilitní studie za dlouhodobých podmínek skladování

👁 Potvrdit, že SÚKL bude okamžitě informován v případě jakýchkoliv odchylek či hodnot mimo specifikační limity

**!!! V IMPD třeba jasně uvést, že prodlužování doby použitelnosti bude probíhat samostatně (bez předkládání doplňků). Jinak je možné prodlužovat pouze po předložení podstatného doplňku !!!**

## Analytické certifikáty

- ☞ Obecně není nutné v rámci iniciálního podání předkládat analytické certifikáty pro konkrétní šarže léčivého přípravku, které budou použity v rámci KH v České republice
  - a) Jsou k dispozici, je vhodné předložit
  - b) Nejsou k dispozici, je možné studii schválit i bez nich. Záleží na předložené dokumentaci
    - Posuzovatel si je může vyžádat v rámci připomínek
    - Informace v IMPD jsou dostatečné (např. předloženy výsledky reprezentativních šarží). Pak je možné studii schválit i bez konkrétních analytických certifikátů.

Analytické certifikáty nových šarží předkládat formou doplňku **pouze pokud 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)

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

Předkládat pouze pro místa podílející se na výrobě neregistrovaného léčivého přípravku/placeba (ne léčivé látky)

Předkládat pro všechna výrobní místa (výroba, balení, testování, štítkování, dovoz)

Požadavky shrnuty v pokynu SÚKL **KLH-12 verze 3**

# Doklady Správné výrobní praxe (SVP)

## Místo odpovědné za propouštění přípravků (v CTA v bodě 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 sídlící v EU

- Povolení k výrobě (Manufacturer's Authorisation) nebo SVP certifikát (GMP Certificate)

## Místa výroby/balení/testování sídlící 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

- ☉ 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 hodnocený i srovnávací přípravek a placebo
- ☉ Doplnit vysvětlivky k interním kódům

## Štítky – časté nedostatky

- 👁 Chybějící informace (např. tel. kontakt je uveden na patientské kartě, použití validovaného IVRS) – **ZDŮVODNIT**
- 👁 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 !!!**



**Děkuji 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)