

POŽADAVKY NA FARMACEUTICKOU DOKUMENTACI – PRVNÍ ČÁST

Ing. Ivana Haunerová
SÚKL

Obsah prezentace

- 🌀 Základní principy
- 🌀 CTD formát
- 🌀 Obsah jednotlivých kapitol dokumentace
- 🌀 Kombinované léčivé přípravky
- 🌀 Rozdílné požadavky dle fáze vývoje
- 🌀 Změny k farmaceutické dokumentaci

Základní principy

O čem psát?

- Výroba buněčných LPMT začíná odběrem výchozí tkáně nebo buněk
 - dokumentace popisuje cestu **od dárce** (odběr LTB, zpracování, testování dárce), **přes výrobu** (SVP) až **k příjemci** (propuštění přípravku, stabilita, způsob podání)

Jak to psát?

- 👁 Jednoznačně
- 👁 Srozumitelně/přehledně
- 👁 Konkrétně
- 👁 Dostatečně podrobně
- 👁 Jen relevantní data
- 👁 Samostatné dokumenty jako přílohy

Čemu se vyhnout?

- Opakování stejných dat v různých částech dokumentace
... zbytečně dochází k chybám, nesrovnalostem, pochybnostem
- Kopírování textu z internetu, učebnic apod.
... obvykle nic neříkající, zbytečné, matoucí
- Psaní farmaceutické dokumentace pohledem lékaře

Na co nezapomenout?

- 👁️ Zdůvodnění chybějících částí dokumentace (dělení CTD není šité na míru LPMT, některé požadavky mohou být neaplikovatelné nebo irelevantní)
- 👁️ Jasně definovat léčivou látku a konečný přípravek, určit okamžik jejich propuštění
- 👁️ Uvádět konkrétní data, výsledky zmiňovaných validací, použité referenční vzory apod.
- 👁️ Při referenci na odbornou literaturu článek přiložit a označit konkrétní text

CTD formát

Co je to CTD?

- Common Technical Document
 - mezinárodní sjednocený formát dokumentace pro klinická hodnocení a registraci léčiv
- http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1.pdf
- **THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: QUALITY –M4Q(R1)**
 - kvalita v rámci klinických hodnocení - **MODULE 3 : QUALITY**
 - Základní rozdělení: léčivá látka (3.2.S) x konečný přípravek (3.2.P)

Co je obsahem jednotlivých kapitol?

☉ Dle pokynů Evropské lékové agentury (EMA):

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

→ Regulatory

→ Human medicines

→ Scientific Guidelines

→ Biologicals

→ Drug Product

→ Investigational medicinal product

→ **EMA/CHMP/BWP/534898/08**

→ Multidisciplinary

→ **Cell therapy and tissue engineering**

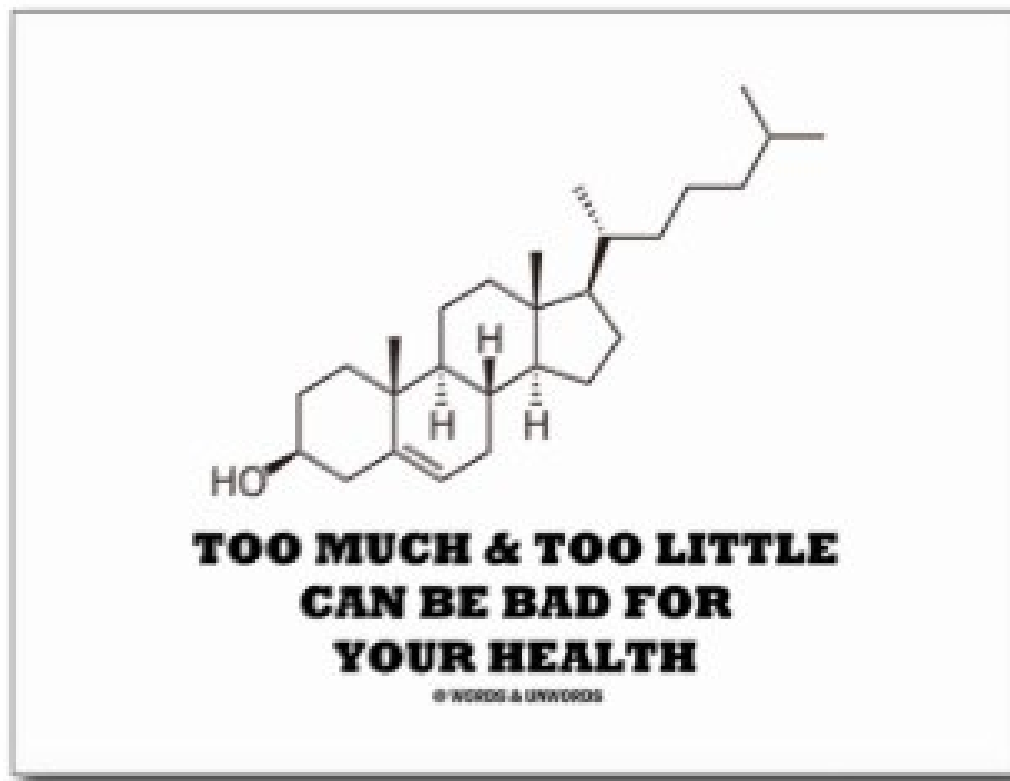
→ **Gene therapy**

→ Quality

Jaký zvolit rozsah informací?

- ☉ Oproti požadavkům na dokumentaci k registraci (většina EMA pokynů) zde není nutná validace procesu ani úplná validace metod
 - U LPMT toto ale neplatí tak úplně
 - **Validace procesu nebo jeho částí je využívána k vyvážení nekompletní charakterizace, nedostačující konzistence, nevhodných metod apod.**
- ☉ Není třeba předkládat „raw data“ a celé validační zprávy, obvykle stačí jejich shrnutí. Je ale třeba je mít k dispozici na vyžádání posuzovatele.
- ☉ Využívat formát tabulek všude, kde to dává smysl.
- ☉ Rozhodující je bezpečnost hodnocených subjektů.

Jaký zvolit rozsah informací?



<http://www.zazzle.com>

Obsah jednotlivých kapitol dokumentace

3.2.S.1 General Information

 3.2.S.1.1 Nomenclature

 3.2.S.1.2 Structure

 3.2.S.1.3 General Properties

Základní informace: stručný popis léčivé látky a jejích vlastností

- Popis předpokládaného mechanismu účinku

3.2.S.2 Manufacture

3.2.S.2.1 Manufacturer(s)

3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls


3.2.S.2.3 Control of Materials

3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation

3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

- 👁 Výrobci: odběrová místa, laboratoře, výrobní místa
 - adresa, popis činnosti
- 👁 Výroba: diagram výroby s označením mezioperačních kontrol , skladováním meziproductů apod. + slovní popis procesu
 - popis procesu se zdůvodněním jednotlivých kroků, popis nastavení výroby (... kontrolované podmínky, nastavené limitní hodnoty), uvedení trvání jednotlivých kroků
 - pozor na odchylky – jasně nastavit kritéria a popsat
 - transport materiálu z tkáňového centra k výrobcí (za jakých podmínek, max. doba)
 - neuvádět čistotu prostředí (záležitost SVP)


-  Kontrola materiálů – výchozí materiál: odběr a testování LTB a krevních složek dle směrnice 2004/23/EC, resp. 2002/98/EC
- popis způsobu odběru
 - zajištění co nejvyšší konzistence mezi jednotlivými šaržemi/pacienty/odběrovými místy (jednotné SOP pro odběr, případně trénink lékařů)
 - podmínky transportu a stabilita výchozích materiálů
 - kontrola výchozího materiálu výrobcem před jeho vpuštěním do výroby

Kontrola materiálů – vstupních materiály/reagencie: seznam všech materiálů a doložení jejich kvality

- konečné složení médií
- soulad se standardy: Evropský lékopis, certifikáty shody
- reprezentativní certifikáty analýzy od dodavatele
- analýza rizik
 - Jakou kvalitu materiálu vyžadují?
 - Jaké testy provádí dodavatel?
 - Zahrnuje testování mnou vyžadované parametry? (aktivita/účinnost enzymů, cytokinů apod., funkčnost kultivačních médií)
 - Jsou jeho testy validované?
 - Zajišťují kritéria dostatečnou konzistenci mezi jednotlivými šaržemi?
 - Je třeba další testování?
 - Bude prováděna alespoň nárazová kontrola/přetestování dodavatelem sledovaných parametrů (sterilita, aktivita ...)?
 - Je zde riziko z hlediska virů či TSE?
 - Jak bude řešen případný výpadek materiálu na trhu, je alternativa?
- ze zdravotnických materiálů nás zajímají jen obaly pro transport a skladování, případně aplikační sety – soulad se směrnicí 93/42/EEC

Kontrola materiálů – buněčné banky: informace o původu buněk a popis systému buněčných bank a jejich kontroly

- Lze vycházet z pokynů (EMA, lékopis) pro buněčné banky využívané při výrobě biotechnologických léčiv (monoklonálních protilátek) a vakcín
- Při testování je třeba se zaměřit na stabilitu kultury (fenotypovou i genotypovou) a virovou bezpečnost
- O důkladnosti testování rozhoduje analýza rizik
 - Původ buněk ?
 - Jejich využití při výrobě?/Jsou součástí přípravku?
 - Riziko přenosu nemocí?
 - Manipulace?

 Kontrola kritických kroků a meziproductů: přehled všech mezioperačních kontrol s jejich limity, určení kritických kroků (pro KH není nutné), informace o skladovaných meziproductech (podmínky, doložení stability)


- rozlišit kontroly, které nejsou prováděny u každé šarže (např. pro účely validace)
- uvést, zda jsou mezioperační kontroly kritické a jejich nesplnění vede k ukončení výroby

Validace procesu: data potvrzující správné nastavení a robustnost procesu

- sledování vlivu jednotlivých parametrů na konečný přípravek
- validace procesu jako taková není obecně pro KH vyžadována, ale výrazně může pomoci při analýze rizik a celkovém hodnocení výroby
- zdůvodnění nastavení procesu a použití rizikových materiálů
 - např.: proč byl použit daný způsob selekce, proč je použito médium s obsahem séra či antibiotik, proč je použit určitý zdroj buněk, proč je umožněn vysoký počet pasážování, je daný krok skutečně inaktivační, chovají se buňky tak, jak předpokládáme ... ?????
 - provedené studie doplnit diskuzí výsledků
- výsledky mezioperačních kontrol pro již vyrobené šarže

Validace procesu/ metod – při nedostatku materiálu:

- Využití alternativního representativního zdroje materiálu – např. výchozí materiál od jiných dárců (kadaverózní dárce, materiál od pacientů z jiné léčby ...)
 - Etické hledisko, informovaný souhlas
- Využití homologních zvířecích modelů

-  Vývoj výrobního procesu: popis změn provedených ve výrobě (změna výrobního místa, výrobního postupu, způsobu kontroly, výchozích materiálů)
- ideálně ve formátu tabulky :

Proces	Výrobní místo LL	Výrobní místo LP	Výrobní krok 1	Výrobní krok 3	Zdůvodnění	Vyrobené šarže
1						
2						
...						

- u každé změny je nutné posoudit její možný vliv na kvalitu a bezpečnost přípravku

Vývoj výrobního procesu: doložení komparability mezi materiály vyrobenými před a po zásadní změně

- Postup posouzení změny:
 - Mohlo by dojít ke změně kvality či bezpečnosti?
 - Pokud ano, pak:
 - Porovnám daný výrobní krok a na něj navazující mezioperační kontroly.
 - Porovnám léčivou látku a konečný přípravek dle specifikací.
 - Provedu porovnání léčivé látky **dle charakterizačních testů**.
 - Ověřím stabilitu léčivé látky a/nebo konečného přípravku.
 - Doplním **pre-klinická data, je-li třeba**.
 - Naplánuji provedení studie k získání klinických dat, je-li třeba.
- Výsledky studií uvést v dokumentaci (v kapitole 3.2.S.2.6 nebo 3.2.S.3.1), připojit diskuzi se zdůvodněním zvolené strategie.

Vývoj výrobního procesu: doložení komparability mezi materiály vyrobenými před a po zásadní změně

- Materiál nemusí být identický (biosimilar), ale je třeba prokázat podobnost dostačující pro pokračování klinického vývoje a aplikovatelnost předchozích dat.



"I think they're identical twins. But I'm not sure."

3.2.S.3 Characterisation

 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics

 3.2.S.3.2 Impurities

Stanovení struktury a charakterizace: popis aktivní látky na základě výsledků vlastních testů

- Popis léčivé látky (určitý typ buněk X směs buněk určitých vlastností)
- Výsledky charakterizačních metod
 - Identita, čistota, účinnost, tumorigenicita
- Popis předpokládaného mechanismu účinku a výsledky stanovení účinnosti pro konkrétní přípravek
 - Vyhnout se encyklopedickým shrnutím bez konkrétních dat
 - Využít jen relevantní odbornou literaturu – uvést reference a články přiložit k dokumentaci jako přílohy
- Charakterizace je rozhodující při případných změnách ve výrobě
 - **metody musí být schopny prokázat komparabilitu léčivé látky**
 - Zahrnuje i testy náročnější a nepoužitelné pro propouštění

Stanovení struktury a charakterizace - test účinnosti: Kvantitativní stanovení aktivity přípravku odpovídající relevantním biologickým vlastnostem

- Očekávaný biologický efekt přípravku s ohledem na vyžadovanou klinickou odpověď
- In-vitro X In-vivo stanovení aktivity
 - ... dle potřeb (validace X charakterizace X propouštění)
 - ... dle dostupnosti vhodného zvířecího modelu
- Měření zástupných ukazatelů (Surrogate markers)
 - Přítomnost povrchových markerů, exprese specifických genů, sekrece určitých proteinů ...

→ prokázání korelace mezi sledovaným parametrem a klinickou odpovědí

- Kritéria pro rozlišení funkčního a nefunkčního přípravku
- Rozhodující parametr pro kontrolu konzistence výroby a stability přípravku a doložení komparability
- Požadován již pro první fáze KH
 - Během vývoje postupně pozměňován a plně validován

Stanovení struktury a charakterizace – pre-klinická data:

- Pre-klinická data nejsou standardně součástí farmaceutické dokumentace, ale ... lze je využít při charakterizaci léčivé látky (test účinnosti) nebo k informacím o nečistotách
 - Shrnutí provedených studií nebo odkaz na předkládanou pre-klinickou dokumentaci
 - k dispozici na vyžádání
 - Reference na literární data
 - předloženo formou přílohy k IMPD

Nečistoty: informace o sledování nečistot v léčivé látce

– Odvozené od léčivé látky

- Uvést přehled **potenciálních nečistot** (nežádoucí příměsi, mrtvé buňky apod.) a diskutovat jejich vliv na kvalitu a bezpečnost přípravku, zdůvodnit, proč některé jsou rutinně kontrolovány a jiné ne

– Pocházející z procesu

- Uvést přehled **potenciálních nečistoty** (zbytková množství enzymů, růst. faktorů, antibiotik apod. + mikrobiologická kontaminace) a diskutovat jejich vliv na kvalitu a bezpečnost přípravku, zdůvodnit, proč některé jsou rutinně kontrolovány a jiné ne
- Virová bezpečnost řešena v jiné části dokumentace samostatně

3.2.S.4 Control of Drug Substance


 3.2.S.4.1 Specification

 3.2.S.4.2 Analytical Procedures

 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures

 3.2.S.4.4 Batch Analyses

 3.2.S.4.5 Justification of Specification

-  Kontrola léčivé látky – Specifikace: = **přehled testů rozhodujících pro propuštění** léčivé látky do další fáze výroby s uvedením akceptačních kritérií a použitých metod
- Identita, čistota, nečistoty, účinnost, mikrobiolog. čistota, množství ...
 - Lze přidat i testy validační (prováděné jen v určitých intervalech)
 - Lze použít i testy pro informaci (bez nastavených akceptačních kritérií)

Analytické metody a jejich validace:

- Uvést princip analytické metody, není třeba podrobný popis nastavených parametrů analýzy nebo SOP, pouze to podstatné (např. způsob detekce, přehled použitých protilátek ...)
- Uvést výsledky validace/kvalifikace jednotlivých metod (přesnost, správnost, limit detekce...)
- Zajistit soulad s Evropským lékopisem - např. články:
 - 2.6.7 ... Mykoplazmata
 - 2.6.14 ... Bakteriální endotoxiny
 - 2.7.24 ... Průtoková cytometrie
 - 2.7.28 ... Stanovení buněk tvořících kolonie u lidských krvetvorných progenitorových buněk
 - 2.7.29 ... Stanovení počtu jaderných buněk a životaschopnosti
 - 5.1.6 ... Alternativní metody kontroly mikrobiologické jakosti

Analýza šarží: výsledky všech vyrobených šarží

- Při vysokém počtu vyrobených šarží uvést výsledky analýzy pro několik (cca 10 – 20) posledních přípravků a předchozí výsledky shrnout v tabulce uvádějící průměrnou hodnotu a rozmezí (naměřené minimum a maximum) pro jednotlivé hodnoty
- Odlišit šarže dle jednotlivých fází vývoje (v souladu s informacemi v kapitole k vývoji výrobního procesu)

Zdůvodnění specifikací: zdůvodnění vybraných testovaných parametrů sledovaných ve specifikacích a nastavených limitů

- Limity určit na základě:
 - Bezpečnosti
 - Doporučených hodnot
 - Výsledků validace metod
 - Dosavadních výsledků analýzy šarží

3.2.S.5 Reference Standards or Materials

- ☉ Referenční standardy a materiály: přehled použitých referenčních standardů pro léčivou látku (např. jedna konkrétní vlastní šarže, vzory pro některá stanovení) i pro další materiály používané během výroby

3.2.S.6 Container Closure System

☉ Obalový materiál: popis primárního a sekundárního obalu, potvrdit soulad s lékopisem nebo 93/42/EEC

3.2.S.7 Stability

-  3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions
-  3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
-  3.2.S.7.3 Stability Data

Shrnutí stability a závěr: Slovní shrnutí výsledků provedených stabilitních studií a jasné nastavení podmínek skladování

- Teplota skladování
- Maximální doba skladování

☉ Stabilitní protokol a závazek: pro potřeby KH pouze v případě, že výrobce plánuje samostatné prodlužování doby použitelnosti

Stabilitní data: přehled všech výsledků stabilitních studií shrnutých ve formě tabulek

- Musí být jasně vyznačena čísla šarží, tyto šarže by měly být zahrnuty v přehledu analýzy šarží v kapitole 3.2.S.4.4
- Pro kvantitativní parametry uvádět konkrétní hodnoty
- Specifikace jako při propouštění materiálu kromě nečistot z výrobního procesu

- Doporučované množství dat viz níže u informací ke konečnému přípravku

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

Popis a složení konečného přípravku: popis přípravku slovně i tabulkový přehled

Složka	Množství (jednotky)	Kvalita/standard	funkce
Léčivá látka		Viz 3.2.S	Aktivní látka
Pomocná látka 1		Ph. Eur.	
Pomocná látka 2		Registrovaný LP	
Pomocná látka 3		Vlastní data	
...			

- je-li přípravek před podáním upravován (ředění, úprava velikosti ...) je třeba to uvést

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

- ☉ 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product
 - ☉ 3.2.P.2.1.1 Drug Substance
 - ☉ 3.2.P.2.1.2 Excipients
- ☉ 3.2.P.2.2 Drug Product
 - ☉ 3.2.P.2.2.1 Formulation Development
 - ☉ 3.2.P.2.2.2 Overages
 - ☉ 3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties
- ☉ 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development
- ☉ 3.2.P.2.4 Container Closure System
- ☉ 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes
- ☉ 3.2.P.2.6 Compatibility

Farmaceutický vývoj: popis vývoje složení přípravku, lékové formy a výrobního postupu a výběru konečného obalu

- Často velmi stručná část dokumentace, některé kapitoly nerelevantní, pro LPMT žádná významná specifika
- Rozhodující informace v případě, že došlo ke změnám ve výrobním postupu či změně složení nebo obalového materiálu během klinického vývoje
 - viz také část 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development
- Doložení kompatibility s aplikačním zařízením, s infuzním roztokem ve vaku apod., tzn. určení „in-use stability“

3.2.P.3 Manufacture

 3.2.P.3.1 Manufacturer(s)

 3.2.P.3.2 Batch Formula

 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and
Process Controls

 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation

Výroba a kontrola procesu: požadavky obdobné jako u léčivé látky

Validace procesu: požadavky obdobné jako u léčivé látky

- Příklad: Doba použitelnosti přípravku je velmi krátká a není možné testovat všechny parametry nutné pro propouštění až ve fázi konečného přípravku → některé testy je možné provést na léčivé látce a/nebo meziproduktech
 - Validací musí být vhodnost této strategie ověřena – sledované vlastnosti nemohou být při dalším zpracování ovlivněny, nebo je jejich změna konzistentní a výsledek z předchozí fáze dostatečně vypovídající
 - Parametry je vhodné sledovat i na úrovni přípravku, ale už slouží pouze pro informaci

3.2.P.4 Control of Excipients

 3.2.P.4.1 Specifications

 3.2.P.4.2 Analytical Procedures

 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures

 3.2.P.4.4 Justification of Specifications

 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin

 3.2.P.4.6 Novel Excipients

Kontrola pomocných látek:

- Aplikovatelné pro excipienty, které nejsou uvedeny v Evropském lékopise ani se nejedná o registrované léčivo
- Oproti ostatním LP zde pro LPMT nejsou žádná specifika

3.2.P.5 Control of Drug Product

 3.2.P.5.1 Specification(s)

 3.2.P.5.2 Analytical Procedures

 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures

 3.2.P.5.4 Batch Analyses


 3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities

 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)

Kontrola konečného přípravku: požadavky obdobné jako u léčivé látky

- Jsou-li zařazeny testy jejichž výsledky jsou dostupné až po propuštění, je nutné:
 - Zdůvodnit/strategii , validovat postup
 - Stanovit postup pro případ nevyhovujícího výsledku (upozornění ošetřujícího lékaře apod.)

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

 Referenční standardy a materiály: požadavky
obdobné jako u léčivé látky

3.2.P.7 Container Closure System

Obalový materiál: popis primárního a sekundárního obalu


- Lze doplnit fotografií či technickým nákresem
- Informace o aplikátoru, je-li součástí balení u konečného přípravku (soulad se směrnicí 93/42/EEC nebo samostatná dokumentace)

3.2.P.8 Stability

 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion

 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment

 3.2.P.8.3 Stability Data

-  Shrnutí stability a závěr: Slovní shrnutí výsledků provedených stabilitních studií a jasné nastavení podmínek skladování a zacházení s přípravkem
- Teplota skladování
 - Maximální doba skladování
 - Způsob a podmínky rozmražení
 - Popis dalších úprav (ředění, převedení do aplikátoru ...) a určení „in-use stability“

- Stabilitní protokol a závazek: pro potřeby KH pouze v případě, že výrobce plánuje samostatné prodlužování doby použitelnosti
 - Podmínky pro samostatné prodlužování dle pokynu „**EMA/CHMP/BWP/534898/08**“

Stabilitní data: přehled všech výsledků stabilitních studií shrnutých ve formě tabulek

- Musí být jasně vyznačena čísla šarží, tyto šarže by měly být zahrnuty v přehledu analýzy šarží v kapitole 3.2.P.5.4
- Pro kvantitativní parametry uvádět konkrétní hodnoty
- Specifikace jako při propouštění materiálu kromě nečistot z výrobního procesu



Stabilitní data – požadované množství dat:

- Stabilitní studie by měla být provedena za podmínek skladování i za stresových podmínek (nejčastěji vyšší teplota, mechanický stres – třepání ...)
- Studie provedena minimálně na dvou **reprezentativních** šaržích/přípravcích
- Určení doby použitelnosti **dle dostupných dat**, prodloužení nad dobu prokázanou dostupnými výsledky jen pokud:
 - Bude stabilitní studie pokračovat tak, aby dobu použitelnosti plně pokryla
 - Jsou k dispozici podpůrná data (z předchozích typů výroby, stresová stabilitní studie)
 - Prodloužení nikdy nepřekračuje 12 měsíců nebo celková doba nepřekročí dvojnásobek doložené stability – toto je ideální stav, pro LPMT v KH téměř nedosažitelný

3.2.A APPENDICES

 3.2.A.1 Facilities and Equipment

 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation


 3.2.A.3 Excipients

 Vybavení a zařízení: nemusí být v rámci KH
předkládáno

Posouzení bezpečnosti cizorodých agens: zhodnocení výrobního procesu a přípravku z pohledu mikrobiologické a virové bezpečnosti

- Jednotlivé vstupní materiály
 - Předložit certifikáty analýzy, certifikáty shody, prohlášení dodavatele materiálu apod.
- Kontrola výchozího materiálu
 - Informace o sérologickém testování dárců
- Testování buněčných bank
 - Pravidelné testování
 - dle pokynů EMA, požadavků lékopisu a vlastní analýzy rizik
- Aseptičnost procesu
 - Testování meziproduktů a médií

Kombinované léčivé přípravky

 Informace o zdravotnickém prostředku samotném (soulad s 93/42/EEC) a vzájemném působení buněčné a nebuněčné složky přípravku.

- 2.1.S.2.3 Control of materials
- 2.1.S.3.1 Elucidation of structure and other characteristics
 - Charakterizace s ohledem na požadovanou funkci v přípravku
- 2.1.P.2 Pharmaceutical development

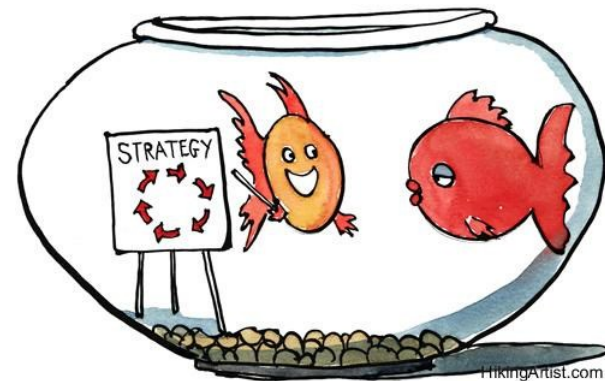
Rozdílné požadavky dle fáze vývoje

☞ Má posuzovatel komentovat strategii vývoje?

- **Ne!** Rozhodující je bezpečnost hodnocených subjektů. Je-li dostačující pro osobu v I. fázi KH, není důvod proč by neměla stačit pro osobu ve fázi III.
- **Ano!** S postupujícím vývojem roste počet subjektů a mění se typ sledované populace. Je tu riziko, že kvůli nedostačující kvalitě bude dané klinické hodnocení pro registraci nepoužitelné (např. problém s prokázáním komparability).

☞ Klasické příklady:

- Process-related impurities
 - teoretický výpočet x analytické stanovení
- Charakterizace léčivé látky
 - důkladnější znalost, více vlastních dat, identifikace nečistot
- Test účinnosti
 - požadován ale již od první fáze
- Validace procesu
 - v souvislosti s konzistencí výroby
- Akceptační kritéria ve specifikacích
 - s ohledem na dříve získaná data



Změny k farmaceutické dokumentaci

- 🕒 **Významné (Substantial)** – vyžadují schválení SÚKL před jejich zavedením do výroby (formou doplněk ke KH)
 - Přidání výrobního kroku
 - Skladování meziprojektu
 - Změna použitého materiálu (např. složka kultivačního média)
 - Změna podmínek výroby (např. prodloužení doby kultivace)
 - Nové výrobní místo či rozšíření činnosti
 - Změny ve specifikacích – změny v metodách či rozšíření limitu
 - Změna doby použitelnosti nebo podmínek skladování

- 🕒 **Nevýznamné (Non-substantial)** – zahrnují se do dokumentace k jiným doplňkům
 - Prodloužení doby použitelnosti, je-li dle schváleného protokolu
 - Změna dodavatele materiálu stejné kvality
 - Změna limitů u nekritických mezioperačních kontrol
 - Přidání testu nebo zúžení limitu ve specifikacích (není-li to reakce na problém ve výrobě)
 - Optimalizace analytické metody
 - Vyřazení výrobního místa/laboratoře