

KLH-19 verze 2

Podklady potřebné pro povolení/ohlášení klinického hodnocení léčiva - požadavky na farmaceutickou část dokumentace

Tento pokyn nahrazuje pokyn KLH 19 verze 1 s platností od 21. ledna 2019.

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 55, odst. 7) zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) ve znění pozdějších předpisů a přílohou č. 5 vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.

Pokyn má doporučující charakter.

Požadavky na farmaceutické údaje

Hodnoceným léčivým přípravkem se rozumí léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v klinickém hodnocení; hodnoceným léčivým přípravkem může být i již registrovaný léčivý přípravek, pokud se používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby léčivého přípravku, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo za účelem získání dalších informací o registrované variantě léčivého přípravku

Při předkládání farmaceutických údajů se tedy nerozlišují testované a srovnávací přípravky a předkládají se i údaje o placebo, 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.

Provádění klinických hodnocení se v současné době řídí Směrnicí 2001/20/EC. Po vstoupení v účinnost Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 bude možné klinická hodnocení provádět po přechodnou dobu buď dle Směrnice 2001/20/EC, nebo již dle Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014. Po skončení přechodného období budou moci být klinická hodnocení prováděna pouze v souladu s požadavky Nařízení EU č. 536/2014. Pro bližší informace doporučujeme sledovat stránky Evropské komise a SÚKL.

Farmaceutická 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 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.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.

1. Léčivé přípravky vyráběné chemickou syntézou

Je požadován rozsah informací daný pokyny Evropské lékové agentury (EMA) „Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials“ CHMP/QWP/185401/2004 nebo CHMP/QWP/545525/2017, v souladu s platností dokumentů uvedených na stránkách EMA („home/human regulatory/research and development/scientific guidelines/quality guidelines/specific types of products“).

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000796.jsp&mid=W00b01ac0580028eb3)

2. Léčivé přípravky biologického/biotechnologického původu

Je požadován rozsah informací daný pokyny Evropské lékové agentury (EMA) „Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials“ CHMP/BWP/534898/2004 a „Requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials“ CHMP/BWP/534898/2008, v souladu s platností dokumentů uvedených na stránkách EMA („home/human regulatory/research and development/scientific guidelines/quality guidelines/biologicals/finished product/investigational medicinal products“).

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000951.jsp&mid=W00b01ac058002956c)

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 SUKL (<http://www.sukl.cz/>) v rubrice Léčiva/Registrace/Pokyny a formuláře

3. Léčivé přípravky pro moderní terapie

Pokyn Evropské lékové agentury „Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Biological Investigational Medicinal Products in Clinical Trials“ se přímo nevztahuje na léčivé přípravky pro moderní terapie (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP). Avšak i při přípravě farmaceutické dokumentace pro žádost o klinické hodnocení s ATMP je možné z něho vycházet.

Oproti jiným hodnoceným biologickým léčivým přípravkům je třeba vzít v úvahu především následující:

- Je-li výrobní proces kontinuální a léčivou látku a konečný přípravek je obtížné definovat a navzájem odlišit, je možné tomu přizpůsobit strukturu dokumentace a odpovídající informace uvádět jen v jedné části (buď pro léčivou látku, nebo konečný přípravek)
- Jsou-li výchozím materiálem pro výrobu lidské tkáně a buňky nebo lidská krev a její složky, je nutné pro jejich darování, získávání a zkoušení postupovat dle odpovídající legislativy, tj. v souladu se Směrnicí 2004/23/ES, případně Směrnicí 2002/98/ES.
- Rozsah předkládané dokumentace je nutné přizpůsobit charakteru daného přípravku. Množství dat se bude lišit v závislosti na použitém výchozím materiálu, dalších surovinách a pomocných látkách, úrovni manipulace během výroby, stupni charakterizace léčivé látky, případné rekonstituci před aplikací přípravku a podobně. Proto je vhodné využít přístup založený na posouzení rizik („risk-based approach“). Viz také pokyn „Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to ATMPs“ (EMA/CAT/CPWP/686637/2011).
- Dokumentace by měla obsahovat informace o všech výrobních krocích od darování tkání a buněk, příp. krve a jejích složek. U léčivých přípravků genové terapie jsou za výchozí materiál považovány virové vektory a/nebo buněčné banky použité pro výrobu vektoru nebo plazmidu.
- Výrobní proces obvykle nezahrnuje finální sterilizační krok, ani kroky zajišťující inaktivaci/odstranění virů. Je tedy třeba se více zaměřit na bezpečnost všech materiálů vstupujících do výrobního procesu, sledování mikrobiologické čistoty na jednotlivých úrovních a zajištění aseptické výroby.
- Zcela zásadní je zajištění obousměrné dohledatelnosti (dárce-příjemce a příjemce-dárce) pro všechny materiály lidského původu.
- Musí být prokázána bezpečnost/genetická stabilita přípravků genové terapie. Virové vektory by měly být replikačně deficientní, je-li to možné. Je nutné minimalizovat riziko rekombinace s endogenními viry. Zásadním parametrem sledovaným u geneticky modifikovaných buněk je účinnost transdukce.
- S ohledem na specifika ATMP je v odůvodněných případech (použití plně uzavřeného systému výroby, kontinuální výroba, krátká doba použitelnosti apod.) možné upravit kontrolní strategii. Pro více informací viz pokyn Evropské Komise „Guidelines on Good Manufacturing Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products“ – kapitola 11.

- Je-li to nutné, může být oproti praxi u ostatních hodnocených léčivých přípravků vyžadována částečně také validace procesu.
- Před plánováním vývoje léčivého přípravku je nutné brát v úvahu míru komplexnosti ATMP a s tím související obtížné prokázání komparability přípravku při provádění podstatných změn ve výrobě či změny místa výroby.

S ohledem na rozmanitost skupiny ATMP a specifika každého jednotlivého přípravku doporučujeme využít konzultace s regulační autoritou již ve fázi plánování klinického hodnocení, a to především před prvním podáním léčivého přípravku lidem a dále pak před zahájením hlavní klinické studie, jež by měla podpořit následnou žádost o registraci léčivého přípravku.

Doporučujeme sledovat relevantní pokyny na webových stránkách EMA určené pro ATMP (“home/human regulatory/research and development/advanced therapy medicines/scientific guidelines”).

(<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>)

4. Radiofarmaceutické přípravky

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. Zákon o léčivech dále definuje i radionuklidové generátory, kity a radionuklidové prekursory.

Požadavky na dokumentaci pro radiofarmaceutické přípravky jsou shrnuty v pokynech Evropské lékové agentury (EMA) „Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials“ CHMP/QWP/185401/2004 nebo CHMP/QWP/545525/2017, v souladu s platností dokumentů uvedených na stránkách EMA. Dále zmíněné přípravky musí splňovat požadavky definované Evropským lékopisem (Ph.Eur.).

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000796.jsp&mid=W00b01ac0580028eb3)

V případě použití radiofarmak neregistrovaných dle Zákona o léčivech si SÚKL podle § 56 odstavce 3 Zákona o léčivech 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.

Kontaktní adresa SÚJB pro žádost o stanovisko:

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

5. Další požadované dokumenty

Pro všechna místa výroby, testování, balení, značení, propouštění a dovozu je nutné předložit doklady Správné výrobní praxe (SVP). Požadavky na tyto dokumenty jsou shrnuty v příslušné Evropské legislativě (např. v Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014) a v pokynu SÚKL KLH-12, v aktuální platné verzi.

Všechny hodnocené léčivé přípravky (včetně registrovaných nemodifikovaných) musí být pro účely klinického hodnocení značeny v českém jazyce.

Požadavky na značení jsou pro klinická hodnocení prováděná dle Směrnice 2001/20/EC shrnuta v pokynu SÚKL VYR-32 doplněk 13 verze 1 (překlad „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 13, Investigational Medicinal Products“).

Pro klinická hodnocení, která budou prováděna dle Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 jsou požadavky na značení shrnuty v kapitole X a v příloze VI. Požadavky na značení se v případě klinického hodnocení prováděného dle Nařízení (EU) č. 536/2014 budou týkat nejen testovaného, srovnávacího přípravku či placeba, ale i pomocných přípravků (např. standardní medikace atd.).