

## Zápis z pracovní schůzky se zástupci ČAFF, AIFP a SVOPL k problematice nitrosaminových nečistot v léčivých přípravcích

7. 1. 2020, 12:00 – 13:00, malý sál SÚKL

Přítomni za SÚKL: MUDr. Tomáš Boráň (ředitel sekce registrací, TB), MUDr. Jitka Vokrouhlická (ředitelka odboru koordinace a regulace registrací, JV), Ing. Irena Lukáčová (Ředitelka odboru administrativní a procesní podpory), Ing. Blanka Hirschlerová (Vedoucí oddělení posuzování chemických a rostlinných přípravků, BH), Ing. Radka Otawová (Oddělení závad v jakosti)

Přítomni za ČAFF: Mgr. Martin Mátl (výkonný ředitel ČAFF), Dr. Ing. Radim Švábenský, Ph.D. (Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o), MUDr. Petra Kovaříková (Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o), MUDr. Kamila Řezáčová (Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o)

Přítomni za AIFP: MUDr. Olga Šípková (Bayer s.r.o), Dr. Daniel Alexander (Bayer, s.r.o.), Dr. Jarmila Dolečková (AstraZeneca)

Přítomni za SVOPL: Mgr. Martina Šimová (Walmart, a.s.), Mgr. Dorota Haratyk (sanofi), Ing. Andrea Hrubá (GSK Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.)

TB přivítal zúčastněné na této pracovní schůzce. Na úvod zrekapituloval situaci ohledně potřeby provádět analýzu rizik přítomnosti nitrosaminů držiteli rozhodnutí o registraci léčivých přípravků s obsahem chemicky syntetizovaných léčivých látek (včetně radiofarmak). Prezentace je uvedena jako příloha 1 tohoto zápisu. TB upozornil na aktuálně 2 probíhající akce:

1) krok 1 analýzy rizik u všech léčivých přípravků (nezávisle na tom, zda jsou nebo nejsou obchodované) v návaznosti na referral podle článku 5(3) nařízení 726/2004/ES: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities> s termínem do 26. 3. 2020

2) předložení výsledků testování na přítomnost nečistoty NDMA v konečném léčivém přípravku a v API u všech šarží připravených k propuštění nebo již přítomných na trhu u LP s obsahem léčivé látky metformin (držitelé těchto LP byli osloveni samostatným dopisem) s termínem do 15. 1. 2020

TB se dotázal, zda mají zúčastnění povědomí o těchto opatřeních. Z obecné diskuse vyplynulo, že o tomto zúčastněné strany vědí, ať už od výrobců API, nebo od evropských asociací (Medicines for Europe). I z evropských asociací zaznívá názor, že termín 26. 3. 2020 (viz bod 1 výše) je velmi krátký a nebude snadné tento termín dodržet obzvláště u držitelů, kteří mají v portfoliu větší počet léčivých přípravků. Dr. Švábenský uvedl, že jsou si vědomi prioritizace pro jednotlivé léčivé přípravky, potvrdil, že bude obtížné dodržet termín (nejen pro nitrosaminy obecně, ale také pro metformin), informoval, že od některých výrobců API již disponují prohlášeními, nicméně že objem práce pro držitele zpracovat vše do jednotného výstupu bude enormní. Dále uvedl, že prozatím u jiných LP nebylo vyhodnoceno kritické riziko. V případě metforminu uvedl, že se může jednat až o stovky šarží a nebude tedy možné provést u všech najednou výsledky testování na přítomnost NDMA. TB informoval, že i SÚKL je zastáncem pragmatického přístupu (jako jeden z návrhů zaznělo, že analýza bude provedena na reprezentativním vzorku šarží). BH informovala, že pokud není možné analyzovat všechny šarže konečného LP, je možné analyzovat zdroj léčivé látky (API) a dle výsledků upravit následný postup. Dr. Alexander informoval, že mají připraven dotazník pro dodavatele a subdodavatele.

SÚKL, potažmo EU regulační síť bude získané podklady analyzovat až společně, nebude možné informovat průběžně, kdo analýzu rizik zaslal a kdo nikoliv. Ze strany asociací zaznělo, že by uvítali, kdyby mohl SÚKL poslat připomenutí těm, kdo analýzu rizik nepošlou.

Z obecné diskuse vyplynulo, že v prostředí ČR se o zajištění analýz starají většinou centrály, kdy lokální pobočky na provedení a předložení analýz nemají velký vliv. SÚKL netrvá na tom, aby analýzy rizik posílaly lokální pobočky, tyto mohou být zaslány centrálou. V dokumentu CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Advice\\_from\\_CMDh/Nitrosamins/CMD\\_h\\_412\\_2019\\_Rev.2\\_2019\\_12\\_1clean\\_-\\_PG\\_to\\_MAHs\\_on\\_nitrosamines.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/Nitrosamins/CMD_h_412_2019_Rev.2_2019_12_1clean_-_PG_to_MAHs_on_nitrosamines.pdf) je uveden odkaz na jednotlivá kontaktní místa regulačních autorit EU, kam je možno analýzu rizik zasílat (v případě centralizovaně registrovaných přípravků se analýzy posílají přímo EMA, v ČR se jedná o adresu [nitrosaminy@sukl.cz](mailto:nitrosaminy@sukl.cz), na kterou by měly být zasílány i dotazy týkající se problematiky nitrosaminových nečistot).

Mgr. Šímová informovala o stanovisku Medicines for Europe k problematice nitrosaminových nečistot.

BH upozornila na nezbytnost provést analýzu rizik i u nově předkládaných nebo běžících DCP procedur (více informací v Q&A 1.6 CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines).

JV požádala, zda by účastníci mohli informovat centrály, že toto setkání na SÚKL proběhlo. TB sdělil, že je SÚKL otevřen podnětům, které je také schopen přenést na úroveň CMDh a CHMP prostřednictvím svých zástupců. Také informoval, že SÚKL bude dle vývoje situace aktualizovat informace na webu a bude rád za zpětnou vazbu, zda jsou tyto informace srozumitelné, nebo zda je třeba něco doplnit (případně i požadavkem na aktualizaci dokumentu otázek a odpovědí CMDh).

#### **Na téma nitrosaminových nečistot navázalo připomenutí pro držitele rozhodnutí o registraci ohledně potřeby úpravy názvu LP dle pokynu REG-29 ver. 4**

Metodika Ústavu pro posuzování přijatelnosti názvů léčivých přípravků pro účely registračního řízení (REG-29 verze 4) byla zveřejněna na konci roku 2016 a vstoupila v platnost 1.1.2017. Ústav o plánovaných změnách informoval držitele rozhodnutí o registraci jak prostřednictvím webu Ústavu, tak při seminářích sekce REG a schůzkách s Asociacemi. Společně s Metodikou byl na webu Ústavu zveřejněn i seznam Q+A kde jsme držitele informovali jak o této lhůtě, tak o možnostech, v rámci jakých řízení si můžou název upravit.

Termín pro implementaci: 3 roky od vydání Metodiky – tedy do konce roku 2019.

Tříleté období považujeme za regulačně zavedené, např. EMA stanovila stejnou lhůtu pro implementaci upozornění dle Guideline on Excipients do informací o přípravku. S ohledem na vysoký podíl spolupracujících držitelů rozhodnutí o registraci považujeme dobu tří let za dostatečnou pro provedení avizovaných úprav/změn názvů léčivých přípravků. Nová struktura názvu, resp. plného označení léčivého přípravku, je v souladu s plánovanou normou ISO IDMP 11615. EMA již na nutnost strukturování názvu upozornila v souvislosti s poskytováním dat pro databázi podle článku 57 (EMA splitting of the full presentation name of the medicinal

product best practice, EMA/327516/2014 Rev. 3). Nastavení struktury názvů LP dle ISO IDMP 11615 bude povinné v celé Evropě a pokyny EMA jsou podle § 26 odst. 7 zákona o léčivech pro držitele rozhodnutí o registraci právně závazné.

Ústav po dobu tří let poskytoval držitelům možnost upravit si názvy do nové podoby bezplatně s ohledem na další regulační aktivity držitelů, buď v rámci běžících řízení o změnu nebo prodloužení platnosti registrace.

Držitelé, kteří dosud nepřistoupili k úpravě názvu LP by tak měli učinit neprodleně. Ještě nebylo předloženo u odhadem 20% léčivých přípravků.

K tomuto tématu zazněl dotaz, jak postupovat v případě, kdy nestihnou předložit úpravu názvu. JV informovala, že v takové případě bychom uvítali poslání seznamu názvů, které ještě nejsou změněny během 1. čtvrtletí 2020 s uvedením harmonogramu předložení změny názvu. U LP, kde je žádoucí z hlediska bezpečného používání LP původní název ponechat je rovněž třeba poslat toto zdůvodnění.

Příloha 1 – prezentace k přítomnosti nitrosaminových nečistot v LP

Zapsal: MUDr. Tomáš Boráň, 15. 1. 2020

K zápisu nebyly ve stanoveném datu (k 21. 1. 2020) vzneseny připomínky.

Datum finální verze zápisu: 22. 1. 2020

MUDr. Tomáš Boráň  
Ředitel sekce registrací