



Uloga Agencije u ocjeni nekliničke dokumentacije o lijeku





Što čini nekliničku dokumentaciju lijeka?

- Svi podaci i/ili ispitivanja (toksikološka/farmakološka) provedena **tijekom razvoja** lijeka
 - *in vitro* (laboratorij)
 - *in vivo* (laboratorijske životinje)

- Svi podaci i/ili ispitivanja provedena **tijekom uporabe** lijeka (nakon stavljanja lijeka u promet)
 - provode se vezano uz nove spoznaje o sigurnosti i efikasnosti lijeka
 - *in vitro* (laboratorij)
 - *in vivo* (laboratorijske životinje)

- Ponovna ocjena stručnjaka (odnosno procjena) odnosa rizika i koristi na temelju nekliničkih podataka sakupljenih **nakon davanja odobrenja / zadnje obnove odobrenja**



Regulativa u RH

- Zakon o lijekovima (NN 71/07)
- Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka (novi pravilnik NN 113/08)
- Pravilnik o posebnim uvjetima za stavljanje u promet gotovoga lijeka u Republici Hrvatskoj koji ima odobrenje za stavljanje u promet u državama Europske unije (NN, br. 10/2008)
- Pravilnik o dobroj laboratorijskoj praksi (NN51/06)



Zakonodavstvo – EU

➤ Smjernica 2001/83/EC

- Dodatak I (dokumentacija, CTD)

➤ Niz specifičnih smjernica CHMP/ICH

opće:

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/genguidance/genreg.htm>

nekliničke:

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/nonclinical.htm>



Scientific Guidelines for Human Medicinal Products

Non-Clinical Guidelines

C = Concept Paper **D** = Draft Guideline **A** = Adopted Guideline **O** = Overview of Comments

Title	C	D	A	O	Reference Number	Publication Date	Effective Date	Other Remarks
Pharmacology								
The nonclinical Evaluation of the potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (ICH S7B)			◆		CPMP/ICH/423/02	May 2005	Nov 2005	
Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (ICH S7A)			◆		CPMP/ICH/539/00	Nov 2000		Under revision
Non-Clinical Safety Studies For The Conduct Of Human Clinical Trials For Pharmaceuticals (ICH M3[R2]) modification		◆	◆		CPMP/ICH/286/95	Released for comments July 2008		Deadline for comments October 2008
Points to Consider on the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products					CPMP/SWP/986/96	Dec 1997		Replaced by ICH S7A and taken off EMEA website on 18/05/06
Pharmacokinetics								
Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies (ICH S3A)			◆		CPMP/ICH/384/95	Nov 1994	Jun 1995	
Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies (ICH S3B)			◆		CPMP/ICH/385/95	Nov 1994	Jun 1995	
Pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals			◆		3BS11A		Apr 1994	
Toxicology								
Single-Dose Toxicity								
Single dose/acute toxicity	◆				CHMP/SWP/302413/08	Release for consultation Jun 2008		Deadline for comments Oct 2008
Single dose toxicity			◆		3BS1A	Apr 2001		
Repeat-Dose Toxicity								



Oblik dokumentacije o lijeku

- **Nije definiran važećim Zakonom o lijekovima**
- **Oblik dokumentacije definiran Pravilnikom o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka (NN 113/08)**

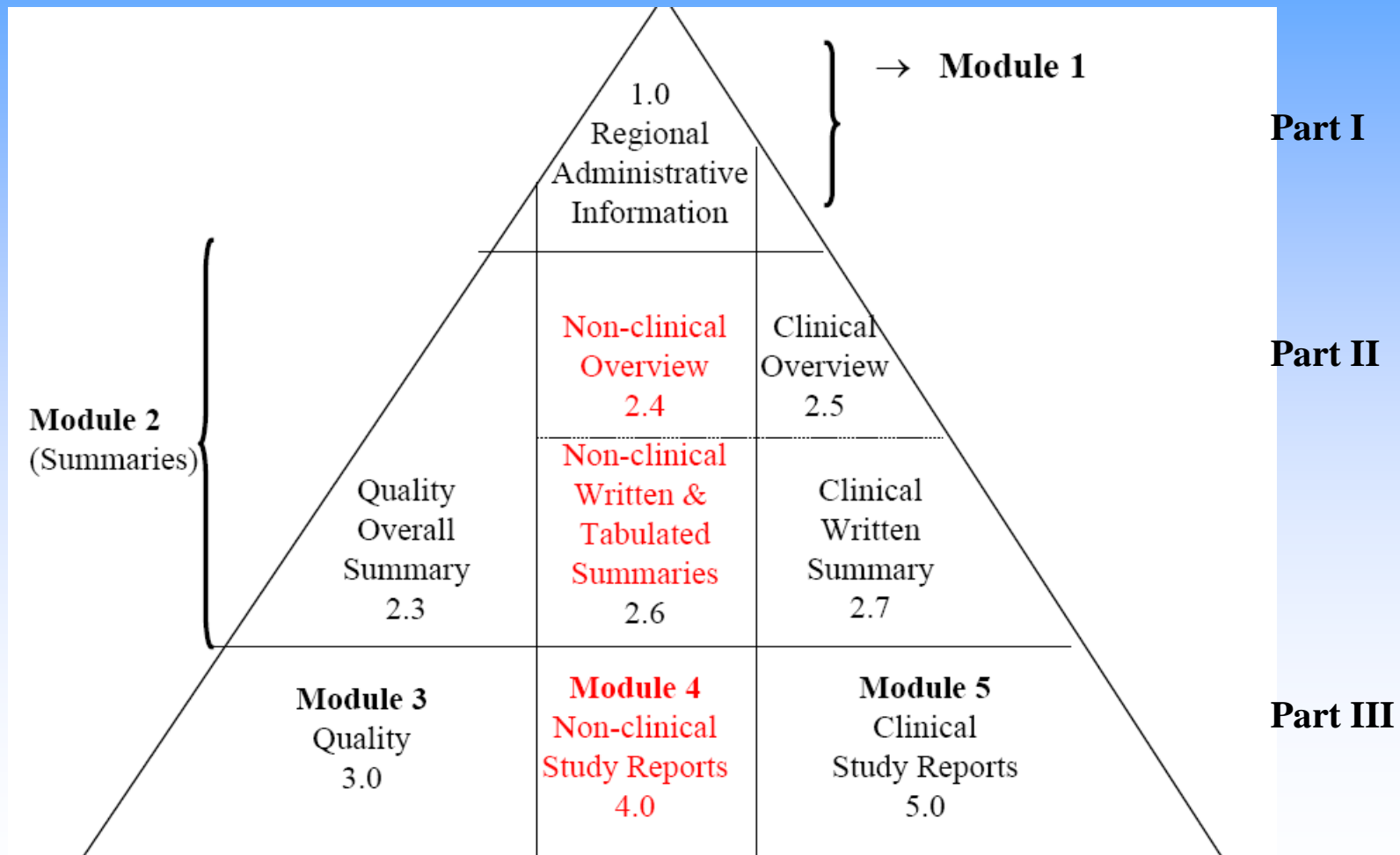
ZTD – Zajednički tehnički dokument

STD – standardna tehnička dokumentacija propisana prethodnim pravilnicima i iznimno dozvoljena Pravilnikom NN 113/08 uz prethodnu suglasnost Agencije i pisano obrazloženje o nemogućnosti predaje dokumentacije u ZTD obliku.



Neklinička dokumentacija Zajednički tehnički dokument (ZTD)

Standardna tehnička
dokumentacija (STD)





Što je ocjena nekliničke dokumentacije?

- Postupak kojim Agencija procjenjuje sukladnost (dostatnost) dostavljene dokumentacije sa važećim propisima
- Postupak kojim Agencija ocjenjuje sastavne dijelove dokumentacije



Što podrazumijeva nekliničku dokumentaciju?

- Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji
- neklinička dokumentacija
- dijelovi SPC-a sa nekliničkim podacima



- **Ocjena: pri rješavanju zahtjeva za ocjenu cjelovite dokumentacije o lijeku i skraćenog postupka ocjene (NN 113/08).**
- **Prihvaćanje: pri rješavanju zahtjeva za prihvaćanjem cjelovite dokumentacije o lijeku ili skraćenog postupka (NN 10/08).**
- **Izuzetak: generički lijekovi, za koje se u Agenciji ocjena/prihvaćanje nekliničke dokumentacije provodi u sklopu ocjene/prihvaćanja kliničke dokumentacije, od strane ocjenitelja kliničke dokumentacije.**



Postupak ocjene/prihvatanja obuhvaća:

- **Pregled sveobuhvatnosti** dostavljene dokumentacije, a na temelju zaprimljenog zahtjeva, što podrazumijeva utvrđivanje potrebne dok. ovisno o vrsti postupka (nacionalni, CP, MRP/DCP), te vrsti zahtjeva (ocjena cjelovite dok./skraćeni postupak).
- **Pregled nekliničke dok.** (Modul 4 ili Part 3) i **Izvješća stručnjaka o nekliničkoj dok.** (Modul 2 ili Part I), te pregled dokumentacije o potencijalnom riziku zagađenja okoliša (Modul 1.6).
- **Pregled nekliničkih podataka** sadržanih u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku kojim se definira da li su neklinički podaci potkrijepljeni dok., odnosno da li je usklađenost tekstova sažetka provedena ovisno o vrsti zahtjeva.
- **Izrada agencijskog izvješća** o nekliničkoj dok.



Obavijest o utvrđenim nedostacima / Prosljeđivanje predmeta u daljnji postupak



Agencijsko izvješće

Izrađuje se u postupku ocjene/prihvatanja nekliničke dokumentacije, dostavljene uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, prema Pravilniku o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (NN 113/08) i Pravilniku o posebnim uvjetima za stavljanje gotovog lijeka u promet u RH koji ima odobrenje za stavljanje u promet u državama EU (NN 10/08).



Parametri nekliničke dokumentacije

- Farmakodinamika
 - primarna farmakodinamika, sekundarna farmakodinamika, farmakologija sigurnosti primjene, farmakodinamičke interakcije

- Farmakokinetika
 - metode ispitivanja, apsorpcija, distribucija, metabolizam, izlučivanje, farmakokinetičke interakcije, ostala farmakokinetička ispitivanja

- Toksikologija
 - toksičnost pojedinačne doze, ponovljenih doza, genotoksičnost, kancerogenost, reproduktivna i razvojna toksičnost, lokalna podnošljivost, ostala ispitivanja toksičnosti;
 - Dodatno: ekotoksičnost/ocjena rizika za okoliš



➤ Agencijsko izvješće (1)

- Obrazac, sastavni dio SOP-a
- Za zahtjeve koji se ocjenjuju sukladno pravilniku 113/08, odnosno za nacionalne postupke, ocjenitelj daje **kritički osvrt** na svaki farmakološki parametar uključujući obrazloženje za izostanak određenih ispitivanja.
- Za zahtjeve koji se ocjenjuju/prihvaćaju sukladno EU pravilniku, ocjenitelj popunjava tablicu “prihvatljivost dok.”, a po potrebi može dati zasebni osvrt na pojedinačne parametre.



➤ Agencijsko izvješće (2)

- **Stručna pitanja** proizašla iz pregleda dokumentacije i ocjene upisuju se pod pojedina poglavlja i upućuju se podnositelju zahtjeva.
- **Pregled nekliničkih podataka** sadržanih u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku kojim se definira da li su neklinički podaci potkrijepljeni dok., odnosno da li je usklađenost tekstova sažetka provedena ovisno o vrsti zahtjeva (5.3 nekl. podaci o sigurnosti primjene i 4.6 uporaba tijekom trudnoće i dojenja)



➤ Agencijsko izvješće (3)

- **Završno mišljenje ocjenitelja** obuhvaća:
 - osvrt na dostatnost provedenih ispitivanja i/ili bibliografskih podataka
 - komentar da li je Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dok. obuhvatilo sve potrebne parametre nekliničkog ispitivanja, da li su obuhvaćeni najnoviji podaci o dodatnim ispitivanjima, te da li je ocjenitelj nekliničkog izvješća iznio osvrt na priloženu dokumentaciju
 - kod bibliografske aplikacije – osvrt na priloženu bibliografiju obzirom na relevantnost navedene bibliografije, sveobuhvatnost bibliografskih podataka, te uključivanje najnovijih saznanja.



Najčešći nedostaci u nekliničkoj dokumentaciji

- **Zahtjev**
- **Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji**
- **Dokumentacija**
- **SPC/Uputa o lijeku**



Najčešći nedostaci u nekliničkoj dokumentaciji (1)

➤ Zahtjev

- nedefiniran (od NN 113/08 podnositelj zahtjeva mora izričito naznačiti zakonsku osnovu na koju se odnosi zahtjev i priložiti obrazloženje za rješavanje zahtjeva po zadanom postupku)
- kod generičkih lijekova - podaci o referentnom lijeku nepotpuni (izvorni lijek ?)
- generički lijek vs lijek s dugotrajnom medicinskom primjenom
- lijek s dugotrajnom medicinskom primjenom za fiksnu kombinaciju djelatnih tvari koje su odobrene, ali ne u kombinacijskoj terapiji



Najčešći nedostaci u nekliničkoj dokumentaciji (2)

➤ **Izvješće stručnjaka**

- izvješća bez komentara o ispitivanjima koja nedostaju i/ili kod novih kombinacija bez provedenih ispitivanja kombinacije, bez kritičke obrade podataka o pojedinim djelatnim komponentama
- nedostaje osvrt na pomoćne tvari
- starija izvješća bez izjave o valjanosti i/ili komentara o novijim podacima o sigurnosti primjene



Najčešći nedostaci u nekliničkoj dokumentaciji (3)

➤ Dokumentacija

- nedostaju podaci o stručnjacima
- priložena su stara izvješća stručnjaka bez obrazloženja/izjava o valjanosti/najnovijih podataka
- pozivanje kod obnova na nikad zaprimljena izvješća
- nema podataka/izjave o GLP
- priloženi krivi literaturni podaci/sažeci provedenih ispitivanja (ne oni koje komentira izvješće)
- nedostaju podaci o procjeni rizika koji lijek može imati na okoliš, odnosno obrazloženje o neprilaganju iste



Najčešći nedostaci u nekliničkoj dokumentaciji (3)

➤ **SPC / Uputa o lijeku**

- neusklađenost podataka sa podacima u SPC-u referentnog lijeka
- neusklađenost podataka sa podacima navedenim u izvješćima stručnjaka
- neopravdano nenavođenje podataka vezanih uz neklinička ispitivanja u dijelu 5.3. „Preklinički podaci o sigurnosti primjene“
- neusklađenost navedenih indikacija u SPC-u i Uputi o lijeku



Najčešće primjedbe pri ocjeni/provjeri nekliničke dokumentacije prema EU pravilniku

- Neadekvatan prijevod prijedloga sažetka i upute
- Izostavljanje dijelova teksta dijelova sažetka koji sadrže nekliničke podatke



- Uočeno znatno poboljšanje u kvaliteti nekliničke dokumentacije nakon održanih radionica o regulatornom praćenju lijeka (ALMP)

Hvala na pažnji !

