

Zkušenosti z posouzení dokumentace

části IV a částí dokumentace navazující
na hodnocení účinnosti a snášenlivosti u
cílového druhu

Mgr. Lucie Pokludová Dr.
Brno, ÚSKVBL, III. 2019

Dokumentace

Každá dokumentace bez ohledu na právní základ žádosti musí být přehledně členěna

- Obsah, který odpovídá skutečnému stránkování (mnohdy chybí stránkování nebo nenavazuje) a řazení částí dokumentace
- Přehledné seřazení a odkazy na literaturu
- Kde je možné / vhodné „živé odkazy“

Literatura

- Literatura v ČJ/AJ
 - kritický /opodstatněný výběr literatury, která:
 - má přímý vztah k hodnocenému VLP
 - je využita přímo k doložení dat, nebo k odůvodnění závěrů či tvrzení v SPC
 - relevantní literatura může být využita i ke zdůvodnění proč nebyly doloženy vlastní studie
 - Přednost se dává recenzované literatuře
 - Akceptována je literatura v ČJ /AJ (v případě, že přípravek je hodnocen v mezinárodní proceduře, pak AJ)

Expertní zpráva

V závěrečné expertní zprávě musí být uvedeno podrobné **kritické** hodnocení

- celé předklinické a klinické dokumentace
- s ohledem na stav vědeckého poznání v době předložení žádosti
- spolu s podrobným shrnutím předložených výsledků zkoušek a hodnocení a
- přesnými odkazy na odbornou literaturu.

Vlastní části dokumentace

Předklinická

Klinická

Farmakokinetika

Cílový druh /kategorie

Léková forma

Způsob podání

Dávka

Interval podání

Celková doba podání

... **vše odpovídající VLP, který je předmětem registrace**

Odpovídající PK parametry ... **zde** ve vztahu k účinnosti

Farmakodynamika

IV.I C Rezistence

Antimikrobní a antiparazitární látky

- mechanismy rezistence
- antibiotika – aktuální MIC patogenů relevantních pro indikace ... pokud nejsou dostupné (a jedná se o generickou žádost) ve většině mezinárodních řízení z poslední doby požadují authority doložit alespoň klinické hraniční hodnoty pro interpretaci C/R
- vstupní data k MIC – data (nikoliv stáří publikace) < 5 let, regionálně příslušná (Evropa)
- antiparazitika – opatření pro řízení rizika
- informace o možnostech prevence vzniku rezistence

=> Promítnutí všech doložených dat ve formě souhrnů/závěrů/ varování do příslušných částí SPC

Reflexe PK a PD do SPC

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh

- upozornění týkající se cefalosporinů 3. a 4. gen.

4.3 Kontraindikace

- upozornění vycházející z referálu týkající se cefalosporinů 3. a 4. gen.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

- upozornění týkající se anthelmintik

Reflexe PK a PD do SPC

4.5 Zvláštní opatření pro použití

- pro antimikrobika s indikačním omezením
- upozornění týkající se cefalosporinů 3. a 4. gen.
- upozornění pro flouorochinolony

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

- MIC, klinické breakpointy, mechanismy rezistence, rezistence u bakterií pocházejících z potravin

5.2 Farmakokinetické údaje

- V_d , C_{max} , T_{max} , poločas eliminace, clearance, AUC, vazba na plasmatické proteiny, příp. koncentrace léčiva v místě infekce, info o tom, že se např. z GIT po PO podání nevstřebává/minimálně vstřebává

Snášenlivost u cílového druhu zvířat

- v případech, kdy je požadována – musí být doložena kompletní data
- pokud je odkaz do jiných částí registrační dokumentace (*např. byla-li řešena lokální snášenlivost jako sekundární cíl studie BEQ, či účinnosti*), uvést nejen díl registrační dokumentace, na kterou se odkazuje, ale i stranu v dokumentaci.
- Neplést si bezpečnost dokládanou v díle III.A s doložením snášenlivosti cílovými druhy.

Laboratorní studie

Vlastní studie

- Dávku hledající
- Dávku potvrzující

Pokud není dostatečně doloženo relevantními literárními zdroji, které by musely PŘESNĚ odpovídat požadované indikaci/cíl druhu a být robustně odůvodněny tak, aby mohly tvořit skutečně validní podklad dávky, způsobu, intervalu, celkovému trvání podání

⇒ z dávku potvrzující studie vychází **potvrzená dávka/dávkovací schéma** pro konkrétní indikace a cílový druh (způsob podání, interval, celková doba podání)

⇒ následně testování v terénních klinických studiích

Terénní studie

- Antimikrobika:
 - Pozor na správné nastavení skóringu a vhodných primárních/sekundárních endpointů
 - Klinické vyléčení
 - Bakteriologické vyléčení
 - C/R patogenů relevantních pro indikaci
 - Do indikace lze uvést pouze onemocnění/kauzální patogeny pro něž jsou doložena data
- **Potřeba respektování pravidel uvedených pokyny**
- Jakékoliv odchylky od pokynů představují „riziko neschválení“ – pokud je vůbec bude možno akceptovat požaduje se vždy skutečně robustní, průkazy podložená odůvodnění

Návrh žadatele:

I.B SPC

- Vše co je uvedeno v návrhu textu SPC musí:
 - Být **adekvátně doloženo/odůvodněno** v dokumentaci
 - V případě **generického VLP** odpovídat ve všech **relevantních** částech SPC referenčního VLP
 - Pokud se jedná o **antimikrobikum/antiparazitikum** a referenční VLP je staršího data (což je *de facto* vždy s ohledem na AMR) je nutný update bodů **4.5 a 5.1**
 - Pokud má generikum i **vlastní data k PK** (byla provedena BEQ) mají být tato uvedena v bodě 5.2
 - Pokud u generika je potřeba upřesnit bod **4.9.** v určitém ohledu (např. **kvalitativní parametry** – rozpustnost (pH, tvrdost vody, teplota vody, max rozpustnost), max počet propíchnutí zátky u inj. atp.

Děkuji za pozornost

- Hodnotitelé účinnosti farmaceutik

vernerova@uskvbl.cz

pokludova@uskvbl.cz

maskova@uskvbl.cz