

Registrační dokumentace pro imunologické veterinární léčivé přípravky (IVLP) a nedostatky v registrační dokumentaci

ÚSKVBL Brno
6. a 7.3.2019

MVDr. Vilma Dosedlová

Registrační dokumentace pro IVLP – přehled legislativy

- ④ Zákon 378/2007 o léčivech
- ④ Vyhláška 228/2008 o registraci léčivých přípravků
- ④ Směrnice 2001/82 ES ve smyslu změn Směrnice 2009/9/ES, Annex I - požadavky na IVLP (Nařízení 2019/6 – Annex II)
- ④ Evropský lékopis/Český lékopis
- ④ Pokyny EMA (CVMP/IWP)
- ④ QRD templáty na texty (EMA)

Registrační dokumentace pro IVLP

- ④ Před zahájením tvorby dokumentace sumarizace všech potřebných materiálů dle požadavků legislativy
- ④ Požadavky pro IVLP zařazené jako MUMS (úlevy na obsah registrační dokumentace)
- ④ Inovace v rámci vývoje:
 - ④ zvážit princip 3R, in vitro metody
 - ④ implementace nových požadavků - aktuální pokyny např. pro testování cizích agens
 - ④ vhodné posoudit už při plánování vývoje přípravku a tvorby RD

Nedostatky v registrační dokumentaci

❏ Part I

- ❏ Texty SPC, PI a obalů podle QRD templátů a podle konkrétních výsledků zkoušek bezpečnosti a účinnosti během vývoje přípravku

❏ Part IIA

- ❏ Složení vakcíny – nepřesnosti ve složení adjuvans, excipients (někdy uváděno na 1 dávku, někdy 1 ml – pokud není dávka 1 ml – vznikají chyby) – správně na 1 dávku
- ❏ Používání ATB – přednostně s MRL pro daný cílový druh; jasně uvést, která jsou používána – nepřesnosti, často chybí výpočet obsahu ATB v konečném přípravku – návaznost na část 3.B.8. RD – zkoušení reziduí – také adjuvans a konzervační látky)
- ❏ Vývoj – zdůvodnění relevance vakcinačních kmenů – původ, nálezová situace v oblasti místa zamýšlené registrace přípravku

Nedostatky v registrační dokumentaci

❖ Part IIB

- ❖ Flow chart – přehledně popsat výrobní kroky a všechny prováděné zkoušky v rámci výroby (II.D a II.E), často nepřesnosti, která zkouška je vlastně použita, jasné označení všech IPC zkoušek
- ❖ Inaktivace virů – zkouška inaktivace paralelně s procesem inaktivace (vždy nutné stanovit max. titr před inaktivací), kinetika inaktivace – stanovení živého antigenu v určitých intervalech a potvrzení, že doba inaktivace nepřekročí 67% celkové doby procesu inaktivace, nutná validace procesu inaktivace – není možná extrapolace
- ❖ Pasáže u virů – počty pasáží - někdy nepřesnosti (MSV i MCS by měla být vždy nultá pasáž, WSV a WCS navazovat v počtu pasáží z MSV a MCS)

Nedostatky v registrační dokumentaci

❏ Part IIB

- ❏ Podrobný popis výrobního postupu – nepřesnosti, nesoulad nebo absence údajů např. o velikosti šarží antigenů, počtu pasáží a délky pasáží na tkáňových kulturách během standardní výroby
- ❏ Formulace – vhodná je tabulka - procentuální uvedení všech surovin, konkrétní příklad formulace jako vzor – časté dotazy, nejasnosti během registračních procedur
- ❏ Validace výrobního procesu, tak aby byla prokázána konzistence výrobního procesu (při změnách ve výrobním postupu – zvážit revalidace dle charakteru změny a dopadu na konzistenci výroby)

Nedostatky v registrační dokumentaci

❏ Part IIC

❏ Suroviny –

- ❏ nutné předkládat aktuální platné certifikáty
- ❏ rozsah testování - v souladu s aktuálními pokyny a Ph. Eur.

❏ Testování EA u MSV, MCS, WCS + surovin živočišného původu –

- ❏ shrnutí výsledků v rámci základní dokumentace
- ❏ v přílohách uvádět použité SOP s popisem metody a primární protokoly k testování
- ❏ informace o validaci metod (externí laboratoř)

- ❏ Výhled: nový přístup k testování cizích agens – při absenci testování u konečného přípravku – nutné validace použitých metod při testování surovin

Nedostatky v registrační dokumentaci

❖ Part IID

- ❖ Flow chart – přehledně uvádět všechny prováděné zkoušky v rámci výroby v jednotlivých výrobních krocích - často nepřesnosti, která zkouška je vlastně použita, jasné označení IPC zkoušek
- ❖ Nepřesnosti v limitech pro zkoušky – chybí pro jaký objem je limit stanoven – časté záměny (1ml/2 ml) – nesoulad mezi částí II.B. a II.D registrační dokumentace
- ❖ Validace zkoušek – se všemi parametry (důležitý např. detekční limit, správnost, opakovatelnost, linearita...)

Nedostatky v registrační dokumentaci

❏ Part IIE

- ❏ Validace zkoušky sterility každého konečného přípravku
- ❏ Zkouška účinnosti pro všechny složky – nastavena správně kritéria přijatelnosti s ohledem na provedení a vyhodnocení zkoušky, zvažovat zkoušku s ohledem na principy 3R (vývoj in vitro metod)
- ❏ Uvádět konkrétní výsledky pro jednotlivé zkoušky v certifikátech ke konečnému přípravku a v batch release protokolech (např. ne pouze „vyhovuje“)

❏ Part IIF

- ❏ přehledné, srozumitelné informace ve výrobních a kontrolních protokolech v souladu s RD
- ❏ návaznost na případné propouštění v režimu OBPR/OCABR

Nedostatky v registrační dokumentaci

❏ Part IIG

- ❏ Stabilita antigenů – pokud možnost kumulativní stabilitní studie – lepší volba – vyžadováno, zejména u inaktivovaných antigenů
- ❏ Doba použitelnosti konečného přípravku musí být vždy podložena dlouhodobou studií
- ❏ „In-use shelf-life“ stabilita – ve všech typech obalů (sklo, plast), s vakcínou na konci doby použitelnosti
- ❏ Zkouška protimikrobní účinnosti – s dolním limitem konzervační látky
- ❏ Možné úlevy u MUMS

Nedostatky v registrační dokumentaci

ⓧ Part III, IV

- ⓧ Informace o splnění podmínek GLP and GCP při provedení studií
- ⓧ Bezpečnost – živé vakcíny, adjuvantní vakcíny – bezpečnost uživatele, bezpečnost pro životní prostředí – nejčastější dotazy během procedur (úpravy textů k přípravku)
- ⓧ Čelenžní materiál – protokol o přípravě a provedené titraci a stanovení vhodné infekční dávky (vyvolání požadovaných klinických příznaků)
- ⓧ Studie vlivu MDA na účinnost vakcinace – nebývá zcela v souladu s pokynem (správné vyhodnocení – vždy s ohledem na přítomnost či nepřítomnost MDA u jednotlivých skupin)

Nedostatky v registrační dokumentaci

ⓧ Part III, IV

- ⓧ Booster vakcinace – někdy chybí toto ověření
- ⓧ Pokud Ph. Eur. požaduje signifikantní rozdíl u vakcinovaných zvířat a kontrol – musí být statistická analýza
- ⓧ Výsledky – řádně okomentovat; neočekávané odchylky vždy vysvětlit a řádně popsat (úhyny, zmetání apod.)
- ⓧ Každá studie by měla mít jasný závěr – co bylo konkrétně prokázáno, pro účinnost ve vztahu k navrženým indikacím
- ⓧ Terénní studie – aby měly smysl - snažit se najít parametr, který by podpořil účinnost, pokud není korelace protilátek s ochranou

Děkuji za pozornost

✔ MVDr. Vilma Dosedlová

✔ dosedlova@uskvbl.cz