



Dokumentacija o efikasnosti i bezbednosti u postupku obnove dozvole

Nikola Radosavljević, dr med.

Sektor za procenu efikasnosti i bezbednosti leka, ALIMS

Jelena Mitrašinović, mr ph. spec.

Nacionalni centar za farmakovigilancu, ALIMS

15. tradicionalni simpozijum ALIMS

11-12. oktobar 2019, Kragujevac



Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet („Službeni glasnik RS“, br. 30 od 10. aprila 2012, 72 od 28. septembra 2018, 94 od 7. decembra 2018)



Ekspertski izveštaj o bezbednosti i efikasnosti leka

- U postupku obnove dostavljaju se ažurirani ekspertski pretklinički i klinički izveštaji, odnosno ekspertske izjave.

Dodatak ekspertskom izveštaju o pretkliničkim podacima (modul 2.4)

- Pretklinička eksertska izjava koja podržava ponovnu procenu odnosa rizika i koristi na osnovu pretkliničkih podataka sakupljenih nakon davanja dozvole, odnosno od poslednje obnove dozvole ili bilo koje nove dostupne informacije.
- Izjava da nema novih raspoloživih pretkliničkih podataka koji bi uticali na izmenu odnosa rizika i koristi.

Dodatak ekspertskom izveštaju o kliničkim podacima

(modul 2.5)

- značajna saznanja o bezbednosti i efikasnosti primene leka iz intervencijskih i neintervencijskih kliničkih ispitivanja
- izjava da nisu dostupni novi pretklinički ili klinički podaci koji bi doveli do promene ili do nove procene odnosa koristi i rizika
- izjava da se dozvola može obnoviti na neograničeno vreme ili dostaviti podatke o predloženim ili preduzetim merama o bezbednosti primene leka
- izjava da je Agencija obaveštavana i da će biti obaveštavana o svakom dodatnom podatku značajnom za procenu odnosa koristi i rizika
- izjava da su informacije o proizvodu u skladu sa sadašnjim naučnim znanjem, uključujući zaključke i preporuke objavljene na internet stranama Evropske agencije za lekove (EMA).





Trajna dozvola – lekovi registrovani pre stupanja važećeg Pravilnika na snagu

Za lekove za koje je dozvola izdata u skladu sa propisima koji su
važili pre stupanja na snagu ovog pravilnika i obnovljena u
skladu sa ovim pravilnikom

(član 92a)

- Konsolidovana dokumentacija o kvalitetu, efikasnosti i bezbednosti (Moduli 1-5)
- Izjava da su u konsolidovanu dokumentaciju uključene sve varijacije zaključno sa 90. danom pre roka propisanog za podnošenje zahteva, a da ostali delovi dokumentacije ostaju nepromenjeni u odnosu na ranije odobrene podatke



Trajna dozvola – lekovi za koje je dozvola izdata u skladu sa važećim pravilnikom i CP lekovi

Za lekove za koje je dozvola izdata u skladu sa ovim pravilnikom
ili

Za lekove odobrene centralizovanim postupkom u EU za koje
dozvola u EU važi na neograničeno vreme

(član 92b)

- Konsolidovana dokumentacija Modula 1, tač. 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 i podtačka 1.8.2
- Dodaci ekspertskim izveštajima u Modulu 2.4 i 2.5
- Spisak varijacija, od dana izdavanja poslednje dozvole u Republici Srbiji zaključno sa 90-im danom pre roka propisanog za podnošenje zahteva;



Iskustva iz prakse – obnova dozvole

- **Predlog Sažetka karakteristika leka** sadrži suštinske izmene u odnosu na prethodno odobrene, a da to nije zahtevano varijacijom – *clock-stop!* – potrebno je podneti varijacije
- **Nedostavljanje ili dostavljanje neažurnih ekspertskeh pretkliničkih i kliničkih izveštaja, odnosno ekspertskeh pretkliničkih i kliničkih izjava** – *clock-stop!* – potrebno je dostaviti ažurirane izveštaje ili izjave



Iskustva iz prakse – trajna dozvola

- **Lekovi sa sopstvenom dokumentacijom** – dostavljanje celokupne dokumentacije, uključujući module 4 i 5
- ***Well-established use*** – procena opravdanosti tipa zahteva; dostavljanje celokupne dokumentacije, uključujući module 4 i 5 – potrebno je dostaviti literaturne podatke kojima se podržavaju *svi* podaci sadržani u tekstu Sažetka karakteristika leka.



Iskustva iz prakse – trajna dozvola

- Generički lekovi za koje je studija biološke ekvivalentnosti sprovedena **u skladu sa danas aktuelnim smernicama** i procenjena u Agenciji – dozvola na neograničeno vreme
- Generički lekovi za koje je studija biološke ekvivalentnosti sprovedena, ali **nije u skladu sa danas aktuelnim smernicama** – dozvola na neograničeno vreme, uz mogućnost da ALIMS naknadno traži dodatnu dokumentaciju
- Generički lekovi za koje studija biološke ekvivalentnosti **nije sprovedena** – obnova dozvole na period od pet godina

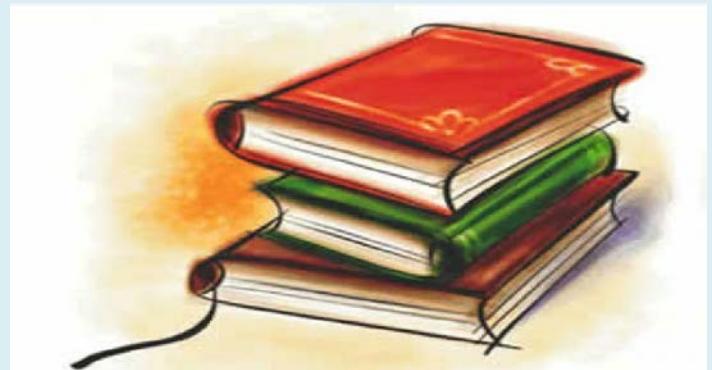


Plan upravljanja rizikom (RMP)

Isti zahtevi za obnovu dozvole na 5 godina/trajnu dozvolu

Modul 1, podtačka 1.8.2.

- Poslednja važeća verzija RMP, odnosno EU RMP dokumenta ili
- Obrazloženje o nedostavljanju RMP dokumenta





Dodatak ekspertskom izveštaju o kliničkim podacima (ACO)

Modul 2, tačka 2.5

Dodatak ekspertskom izveštaju o kliničkim podacima (*Addendum to the Clinical Overview, ACO*) koji upućuje na trenutni odnos korist/rizik na osnovu podataka iz Periodičnog izveštaja o bezbednosti i podataka o odnosu bezbednosti i efikasnosti prikupljenih posle izdavanja dozvole, odnosno od poslednje obnove dozvole ili bilo koje nove dostupne informacije, zaključno sa 90-tim danom pre roka propisanog za podnošenje zahteva za obnovu dozvole.



ACO – EU smernice za obnovu dozvole

ACO dokument se izrađuje u skladu sa EU smernicama za izradu ovog dokumenta.

- Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure
- CMDh Best practice guide on the processing of renewals in the mutual recognition and decentralised procedures

14 July 2016
EMEA/CHMP/2990/00 Rev.5
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure

Transmission to CPMP	November 2000
Release for consultation	December 2000
Deadline for comments	17 March 2001
Adoption by CPMP	May 2001
Date of entry into force	June 2001
Update adopted by CHMP & transmission to EC	25 July 2005

October 2017
CMDh/004/2005/Rev.15

CMDh
Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

CMDh Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures

Table of contents (optional)

1. Introduction	2
2. Legal framework	2
3. Principles of submission and evaluation	2
3.1. Date for renewal	2
3.2. Optional procedure for earlier renewal	3
3.3. Mutual Recognition Procedures where unlimited validity has already been agreed in the RMS (Including Repeat Use Procedures)	3
3.4. Following informed consent and duplicate applications	4



ACO – EU GVP Modul VII



9 December 2013
EMA/816292/2011 Rev 1*

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1)

Date for coming into effect of first version	2 July 2012
Draft Revision 1* finalised by the Agency in collaboration with Member States	21 March 2013
Draft Revision 1 agreed by ERMS FG	27 March 2013
Draft Revision 1 adopted by Executive Director	19 April 2013
Release for consultation	25 April 2013
End of consultation (deadline for comments)	25 June 2013
Revised draft Revision 1 finalised by the Agency in collaboration with Member States	23 October 2013
Revised draft Revision 1 agreed by ERMS FG	11 November 2013
Revised draft Revision 1 adopted by Executive Director as final	9 December 2013



Iskustva iz prakse

Primer 1

Neodgovarajući ACO: navedeno je da „nije bilo sprovedenih regulatornih mera iz bezbednosnih razloga“.

Međutim, dodatnom pretragom utvrđeno je suprotno (npr. PRAC je preporučio izmene *Product Information* na osnovu procene PSUR-a (PSUSA procedura) i/ili procene bezbednosnih signala)

Clock stop-om je zatraženo da se dostavi revidirani ACO dokument u kojem su opisane relevantne regulatorne mere i da se prijave varijacije.





Iskustva iz prakse

Primer 2

Lek je u EU registrovan DCP. Dostavljena je izjava u kojoj se navodi:

- da je dokumentacija predata uz zahtev za obnovu dozvole za lek usklađena sa dokumentacijom odobrenom u EU i
- da su dokumentacijom obuhvaćene sve varijacije zaključno sa 90-tim danom pre podnošenja zahteva za obnovu dozvole.

Pregledom dostavljene dokumentacije zaključeno je da ACO ne sadrži podatke iz DCP već samo podatke o leku iz Srbije.

Takođe, konstatovano je da ALIMS-u nisu podnete varijacije koje su podnete u EU.

Clock stop-om je zatraženo: a) podnošenje dokumentacije koja odgovara dokumentaciji podnetoj i odobrenoj u EU

b) podnošenje varijacija ALIMS-u (izmene i dopune informacija o leku u oblasti „kliničkih podataka“) u skladu sa EU DCP varijacijama.



Umesto zaključka

- *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII*
- Nosilac dozvole je dužan da prati bezbednosni profil leka, uključujući i izmene bezbednosnih informacija referentnog leka (ako je u pitanju generički lek), te u slučaju potrebe za izmenama bezbednosnih informacija, prijavi ALIMS-u odgovarajući zahtev za odobrenje varijacije dozvole za lek.





Thank You
For Your Attention

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

farmakovigilanca@alims.gov.rs