RA Manager ve farmacii

Registrační dokumentace léčiv v praxi Aktuální trendy

Dagmar Matyiová, Head of GRA, PRO.MED.CS Praha a.s.

Dagmar.matyiova@promedcs.com

...aneb co skutečně rozhoduje o schválení

- Současná legislativa
- Struktura registračního dossieru, moduly 1-5
- Aktuální trendy
  - Nitrosaminy, ERA
  - Web-based eAF
  - Nový Pharma Package
  - IDMP

PRO.MED.CS Praha a.s.

Proč je registrace léčiv klíčová?

Bezpečnost pacientů

Každé schválené léčivo musí splňovat přísné standardy, které chrání zdraví a život pacientů.

Účinnost a kvalita

Regulatorní proces ověřuje, zda lék skutečně funguje a je vyráběn konzistentně dle standardů.

Preciznost procesu

Registrace vyžaduje systematický přístup, hluboké znalosti a bezchybnou dokumentaci.

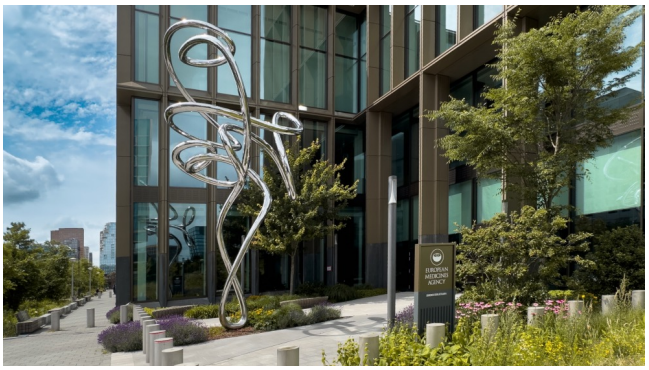
PRO.MED.CS Praha a.s.

Proč nestačí formální správnost dokumentace?

- Hodnocení ≠ kontrola splnění guidelines a přítomnosti kapitol
- Klíčová je logika, návaznost a transparentnost
- Regulátor hodnotí pochopení rizik, finální stanovisko vždy závisí na poměru benefit/risk
- I jeden slabý článek oslabí celý dossier

PRO.MED.CS Praha a.s.

Legislativní rámec



Evropská legislativa stanovuje jednotné požadavky pro registraci léčiv – od směrnic EU až po nařízení EMA. Národní autority zajišťují implementaci a dohled na místní úrovni.

- Směrnice č. 2001/83/ES o léčivých přípravcích pro humánní použití
- Nařízení č. 726/2004 o centralizované procedure

- Zákon č. 378/2007 Sb. (ČR) o léčivech

PRO.MED.CS Praha a.s.

Role lékových agentur

Bezpečnost léčiv

Zajištění, že léčivé přípravky jsou bezpečné pro pacienty.

Účinnost léčiv

Hodnocení, zda léčivé přípravky účinně léčí nemoci.

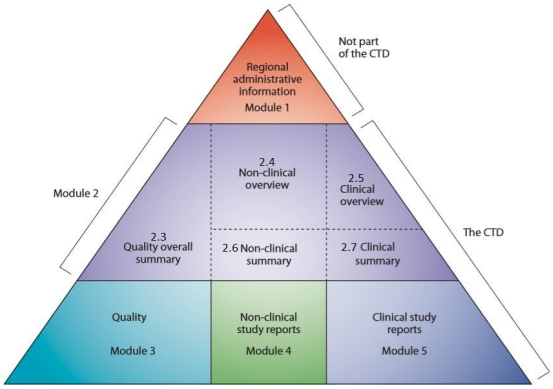
Kvalita léčiv

Dohled nad výrobními procesy, aby byla zajištěna vysoká kvalita léčiv.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Struktura registračního dossieru

- Moduly 1-5 – liší se podle typu předložené žádosti
- CTD = Mezinárodní standard pro předkládání registračních žádostí
- Notice to Applicants, Volume 2B; ICH M4
- CTD triangle
  = common technical documentation

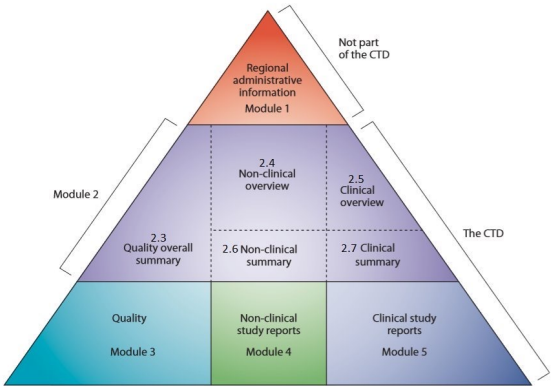


The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Module 1 – klíč pro validaci

- Regionálně specifické administrativní dokumenty
- Informace o žadateli, MAH, výrobcích
- Cover letter, Application Form
- SmPC, PIL, Labelling
- PV documentation
- Neobsahuje primární data, nenahrazuj
  Moduly 2-5, neříká nic o kvalitě, bezpečnosti, účinnosti
- Určuje právní základ, proceduru a rozsah hodnocení



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Module 1 – typické chyby

- Nesoulad SmPC X klinická data
- Nesoulad eAF X deklarace, SmPC, …(adresy, názvy, …)
- Špatně zvolený právní základ žádosti
- Podcenění národních specifik

- V případě změn pak ještě:
  - Scope eAF
  - Nejasné PxP (či lišící se eAF X Dossier)
  - **Nesprávná klasifikace**

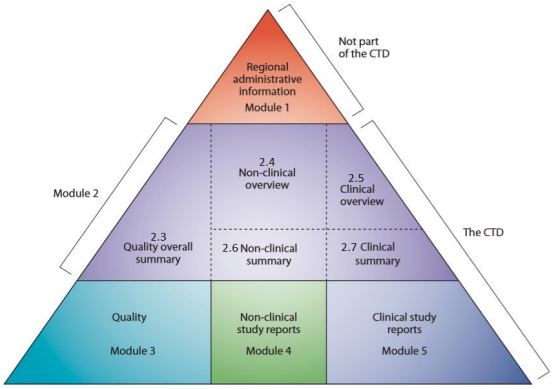
Proč na tom záleží?

Administrativní chyby mohou způsobit invalidaci žádosti nebo zbytečné zpoždění před samotným vědeckým hodnocením.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Module 2 – Odborná interpretace a argumentace

- CTD summaries
- Souhrny a interpretace dat z m3-m5
- Hledá se logika, konzistence, závěr (benefit/risk!)
- QOS: 2.3.S (API) a 2.3.P (DP)
  - 2.3.A a 2.3.R
- 2.4 a 2.5 – kritická interpretace a závěr
- 2.6 a 2.7 – faktické souhrny a tabulky



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Module 2 – typické chyby

- Pozor na zahrnutí základních informací (mode of action, proposed clinical use)
- QOS jen jako „přepis“ m3 bez závěru a bez zdůvodnění
- QOS obsahující tvrzení, které není dohledatelné v m3
- 2.4 a 2.5 bez závěru a bez zdůvodnění

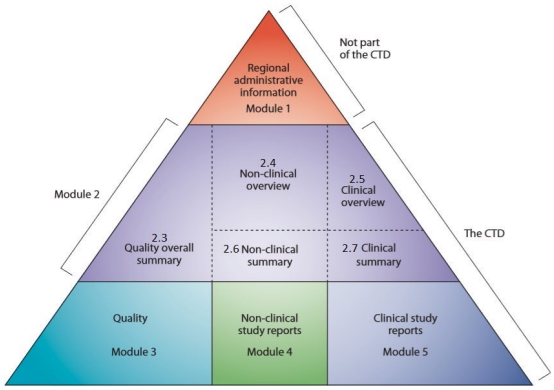
Proč na tom záleží?

Špatně napsané může negativně ovlivnit vnímání jinak solidních dat.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Module 3 – Quality/CMC

- Složení, vývoj a výroba LL i FP
- Prokázání konzistentní kvality
- Doložení kontrolovatelnosti výroby
- Popis řízení rizik v kvalitě
- Reprodukovatelnost šarží
- 3.2.S (API) - je léčivá látka dobře vyrobitelná a kontrolovaná?
  - ASMF versus CEP, Open a restricted par
- 3.2.P (DP) – dá se z API vyrobit hotový produkt konzistentně, bezpečně a dlouhodobě
- 3.2.A
- 3.2.R



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Module 3 – typické chyby

- Nečistoty bez strategie
- Formulace bez zdůvodnění
- Stability versus shelf-life
- Chyby ve specifikacích
- Nevyhovující disoluce
  (dissolution reflection paper)

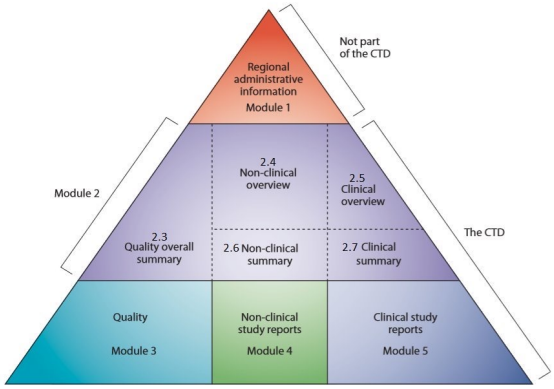
Proč na tom záleží?

Produkt odpovídá tomu, který byl v klinice, každá šarže bude stejná a bezpečná po celou dobu shelf-life.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Moduly 4 & 5 – Nonclinical, Clinical

- Module 4 – Farmakologie, farmakokinetika a toxikologie – kompletní výsledky studií na zvířatech
  - Nutnost jasného prokázání bezpečnostního profilu a farmakologické aktivity před zahájením klinického hodnocení
- Module 5 – Klinické studie



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Pozor na tyto chyby!

Nejčastější pochybení v registrační dokumentaci mají jedno společné: jsou preventabilní. Systematická kontrola a peer-review dokumentace před podáním jsou nejúčinnějšími nástroji prevence.

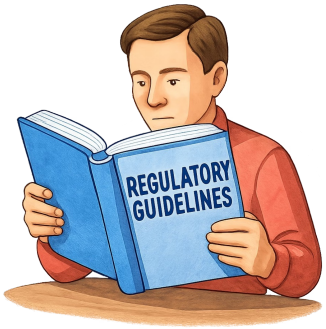
PRO.MED.CS Praha a.s.

Co skutečně rozhoduje o schválení?

5 klíčových faktorů úspěchu

FAKTOR 1

Důkladná znalost legislativy a požadavků



Regulatorní prostředí se neustále vyvíjí. Nové guidelines EMA, revize ICH standardů a národní specifika vyžadují systematické sledování změn.

- Pravidelné sledování EMA a SÚKL webů, HMA newsletterů
- Aktivní zapojení do veřejných konzultací k návrhům guidelines
- Interní systém pro správu regulatory intelligence
- Využití Scientific Advice pro nové nebo nejasné situace

PRO.MED.CS Praha a.s.

FAKTOR 2

Kvalita a komplexnost dat

Robustnost

Data musí pocházet ze správně designovaných studií s jasně definovanými hypotézami a endpointy. Statistická síla není volitelná.

Spolehlivost

GMP, GLP a GCP compliance je základním předpokladem. Datová integrita musí být zajištěna na každém kroku.

Konzistence

Informace ve všech modulech musí být vzájemně konzistentní. Nesoulad mezi SmPC a klinickými daty je závažným nálezem.

PRO.MED.CS Praha a.s.

FAKTOR 3

Proaktivní přístup k rizikům

Identifikujte rizika dříve, než to udělá regulátor

Proaktivní risk management zahrnuje systematické hodnocení potenciálních problémů ve všech fázích vývoje léčiva – od výběru syntetické cesty po design klinických studií.

- Risk assessment pro nitrosaminy a genotoxické nečistoty
- Quality Risk Management (ICH Q9) pro výrobní procesy
- Risk Management Plan (RMP) pro bezpečnostní otázky

Zlaté pravidlo:

Pokud víte o potenciálním problému, regulátor ho také najde. Je vždy lepší problém sami identifikovat, popsat a navrhnout řešení, než čekat na Major Objection.

PRO.MED.CS Praha a.s.

FAKTOR 4

Precizní a bezchybná dokumentace

Interní QC kontrola

Systematická kontrola dokumentace před podáním pomocí předem definovaných checklistů.

Peer review

Nezávislé posouzení klíčových částí dossieru kolegou nebo externím odborníkem.

Consistence check

Ověření souladu informací mezi všemi moduly, SmPC, PIL a obaly.

Finální validace

Technická validace eCTD sekvence před podáním – chybový report musí být čistý.

PRO.MED.CS Praha a.s.

FAKTOR 5

Efektivní komunikace s autoritami

Dialog je silnější než monolog dokumentace

- **Scientific Advice:** Využijte před podáním pro klíčové designové otázky
- **Responses na DL:** Jasné, stručné a přesně adresující konkrétní otázku hodnotitele
- **Clarification meetings:** Nebojte se požádat o setkání při komplexních tématech
- **Transparentnost:** Přiznejte limitace dat a navrhněte podmínky nebo postregistrační studie

PRO.MED.CS Praha a.s.

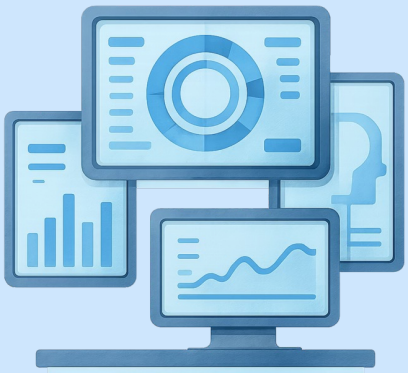
Úspěšná registrace není náhoda.

Je výsledkem systematické přípravy, odbornosti a proaktivní spolupráce s regulačními autoritami na každém kroku procesu.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Aktuální trendy a elektronizace registrace

Registrace léčiv prochází digitální transformací. Nové technologie, globální standardy a bezpečnostní výzvy mění způsob, jakým jsou žádosti připravovány, podávány i hodnoceny.



Nitrosaminy: Skrytá hrozba v léčivech?

Co jsou nitrosaminy?

Nitrosaminy jsou organické sloučeniny nesoucí charakteristickou nitroso skupinu (–N–N=O) navázanou na dusík aminu. Řadí se mezi **genotoxické nečistoty** s prokázaným mutagenním a potenciálně karcinogenním potenciálem.

- Hodnocení rizika pro všechny chemicky syntetizované léčivé přípravky
- Identifikace zdrojů kontaminace v procesu výroby API i přípravku
- Validované analytické metody pro stanovení limitů

⊗ Sartany (valsartan 2019)
Ranitidin
Metformin

⚠ Limity jsou stanoveny na základě genotoxické potence. Překročení limitů – risk assessment – dokumentace opatření.

Přítomnost nitrosaminů nad přijatelným limitem není otázkou výjimek ani odkladů. Každý výrobce musí provést dokumentovaný risk assessment a zavést kontrolní opatření – **nejpozději do termínů stanovených EMA**.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Vyhodnocení rizik přítomnosti nitroso-API

Dle definovaných limitů mohou výrobci vyhodnotit míru rizika a zvolit odpovídající přístup k nastavení následných opatření na základě procentuálního množství detekovaných nitrosaminů.

0 – 10 % LIMITU

Analýza rizik

Postačuje zhodnocení rizik formou **analýzy rizik**. Není vyžadováno testování ani sledování stabilit.

10 – 30 % LIMITU

Skip test + sledování stabilit

Nezbytné nastavení **„Skip testu"** a sledování stabilit. Perioda testování se stanoví dle četnosti vyrobených šarží za rok. Vyžadována analýza rizik a informování autorit.

30 – 100 % LIMITU

Rutinní testování

Nezbytné **rutinní testování** a sledování stabilit. Vyžadována analýza rizik a informování příslušných autorit.

> 100 % LIMITU

Dočasné rozšíření limitů (max. 3 roky)

Možné dočasné rozšíření limitů po akceptaci žádosti autoritou. Výrobce se zavazuje k nastavení a splnění **CAPA** vedoucích k mitigaci rizik a snížení obsahu nitrosaminů v LP. Nezbytné rutinní testování, sledování stabilit, analýza rizik a informování autorit.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Závěr: Bezpečnost na prvním místě

Nová definice čistoty

Nitrosaminová krize ukázala, že čistota API není statická hodnota — musí být průběžně ověřována v kontextu celého výrobního procesu i životního cyklu produktu.

Ochrana pacienta

Neustálá analytická ostražitost, proaktivní řízení rizik a transparentní komunikace s regulátory jsou klíčem k ochraně před neviditelným rizikem.

Farmacie 21. století

Budoucnost spočívá v kontrole, transparentnosti a kultuře bezpečnosti — nitrosaminy se staly katalyzátorem trvalého zlepšení celého odvětví.

Nitrosamine impurities: guidance for marketing authorisation holders | European Medicines Agency (EMA)

Environmentální požadavky ve farmacii

Zelená agenda EU se stále více prolíná s regulatorními požadavky — od environmentálních posouzení (ERA) přes odpovědné zacházení s léčivy v životním prostředí až po klimaticky neutrální výrobní procesy.

Klíčové environmentální regulatorní trendy

Posílené ERA požadavky

Aktualizované pokyny EMA pro environmentální hodnocení rizik (ERA) zpřísňují požadavky na analýzu ekotoxicity a expozice léčiv v životním prostředí pro nové i stávající přípravky.

EU Green Deal & farmacie

Strategie „Farm to Fork" a EU Pharmaceutical Strategy jsou propojeny — od udržitelných obalových materiálů až po snižování emisí CO_2 ve výrobě a logistice léčiv.

Antibiotic Environmental Risk

Zvýšené nároky na hodnocení environmentálního rizika antibiotik v kontextu antimikrobiální rezistence — Evropská komise připravuje specifické pokyny pro tuto skupinu léčiv.

(Digitální) transformace registrace: Přehled nástrojů

PharmaPackage
Zásadní změna farmaceutické legislativy.

IDMP
Globální standardy ISO pro jednoznačnou identifikaci léčiv a interoperabilitu dat.

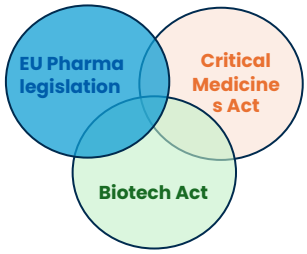
Web-based eAF
Online formulář žádosti s online validací.
Nahrazuje PDF formuláře a snižuje chybovost.

eCTD 4.0
XML-based formát pro kompletní registrační dossier. Standardizace a strojová čitelnost.

PRO.MED.CS Praha a.s.

PharmaPackage

Co PharmaPackage přináší?
Největší reforma od roku 2004 – zásadní změna pravidel pro registrace, ochranu dat a přístup pacientů k inovativním lékům.



Časový horizont implementace

- December 2025
  Political agreement on new pharmaceutical legislation
- 2026
  Adopted acts of the new pharmaceutical legislation enter into force
- 2026-2028
  Transition phase
  -EU Member States update their national laws to reflect the new rules
  -European Commission adopts implementing and delegated acts to help implement the new rules
  -EMA and national competent authorities develop implementation guidance and adapt their procedures and IT systems
- 2028
  New pharmaceutical legislation becomes applicable

PRO.MED.CS Praha a.s.

PharmaPackage – practical examples

Přehled hlavních legislativních změn ovlivňujících ochranu dat, patentová práva, registrační procesy a tržní transparentnost v rámci revize EU farmaceutického rámce.

Ochrana dat a trhu

- **Změna data & market protection** – úprava délky a podmínek ochrany dat pro originální léčivé přípravky
- **Změna v patentech** – revize patentových pravidel s dopadem na inovativní i generické přípravky
- **Transferovatelný voucher** pro datovou exkluzivitu – nový incentiv výhradně pro novel antimikrobiální látky v rámci boje proti antimikrobiální rezistenci

Transparentnost a hlášení

- **Povinnost hlášení finanční podpory** – výrazné zvýšení transparentnosti; firmy budou mít povinnost zveřejňovat přijaté veřejné financování
- **Monitoring výpadků trhu** – nové povinnosti notifikace příslušným autoritám a zavedení plánů prevence výpadků (*shortage prevention plans*)

Registrace a obnovy

- **Zavedení Bolar exemption** – legislativní zakotvení pro usnadnění vývoje generik a biosimilárních přípravků před vypršením ochrany
- **Zjednodušení registrace generik** – snížení administrativní zátěže při podávání žádostí
- **Zjednodušení procesu renewalů** – zefektivnění obnov registrací
- **Zrušení sunset clause** – odstranění povinného stažení přípravku při přerušení uvádění na trh

Bezpečnost a prostředí

- **Risk management plán** – nadále nebude povinně vyžadován jako standardní součást dokumentace
- **Snížení environmentálního dopadu** – vyšší nároky na hodnocení rizik pro životní prostředí (*ERA*)
- **Změny v definicích legal basis** – *Well-Established Use (WEU)* bude striktněji vymezeno; *fixed-dose combinations* podléhají přísnějším podmínkám

Tato legislativní revize představuje nejvýznamnější změnu evropského farmaceutického práva za poslední desetiletí a bude mít zásadní dopad na inovátory, generické výrobce i regulační orgány napříč EU.

IDMP: Globální identifikace léčivých přípravků

ISO normy řady 11238–11239

IDMP (Identification of Medicinal Products) je soubor ISO standardů pro jednoznačnou identifikaci léčiv napříč celým světem. EMA ho implementuje jako povinný požadavek.

- Jednoznačná identifikace substancí, produktů a organizací
- Základ pro interoperabilitu regulatorních databází (SPOR)
- Klíčový pro ePI (electronic Product Information) a farmakovigilanci
- Podpora pro správu dat v reálném čase

PRO.MED.CS Praha a.s.

ECTD 4.0

eCTD verze 4.0: Budoucnost elektronické dokumentace

Web-based eAF

Elektronický formulář žádosti přístupný přes webový prohlížeč – nahrazuje statické PDF formuláře, snižuje chybovost a umožňuje online validaci dat.

XML-based struktura

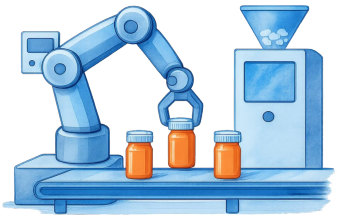
eCTD 4.0 přináší plně strojově čitelný XML formát místo dosavadního folder-based přístupu. Lepší interoperabilita mezi systémy žadatelů a regulátorů.

Efektivita a transparentnost

Automatická validace podání, jednodušší správa životního cyklu dossieru, rychlejší identifikace změn oproti předchozím verzím.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Budoucnost registrace léčiv

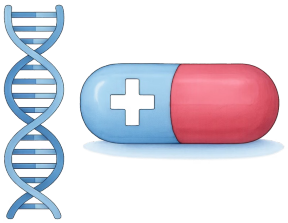


Elektronizace a automatizace

Plná implementace eCTD 4.0, AI-asistované hodnocení dossierů, automatická validace podání a real-time komunikace s regulátory.

Real-World Data (RWD)

Rostoucí role dat z elektronických zdravotních záznamů a registrů pacientů při podpoře registrace i postregistračních závazků.



Personalizovaná medicína

ATMPs, genová terapie a companion diagnostics přinášejí zcela nové regulatorní výzvy a vyžadují adaptaci existujících frameworků.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Přistupujte systematicky

Komplexnost registrace není překážkou – je výzvou, která se dá zvládnout strukturovaným přístupem a dobrými procesy.

Každý detail má váhu

Autorita čte celý dossier. Zdánlivá drobnost v Modulu 1 může odhalit slabinu v Modulu 5. Konzistence je vše.

Učte se od zkušených

Mentoring, peer review a otevřené otázky jsou nejrychlejší cestou k profesnímu růstu. Ptejte se bez obav.

Každý nedostatek prodlužuje čekání pacienta na lék.

Pečlivá příprava dokumentace není jen administrativní povinnost — je to **etický závazek vůči pacientům**.

Závěrečné doporučení

Investujte do vzdělání

Sledujte novinky EMA, SÚKL a ICH. Účastněte se odborných konferencí a workshopů. Regulatorní věda se vyvíjí – vy musíte také.

Budujte vztahy

Silná síť kolegů, mentorů a kontaktů na regulatorních autoritách je neocenitelným zdrojem informací a podpory v náročných situacích.

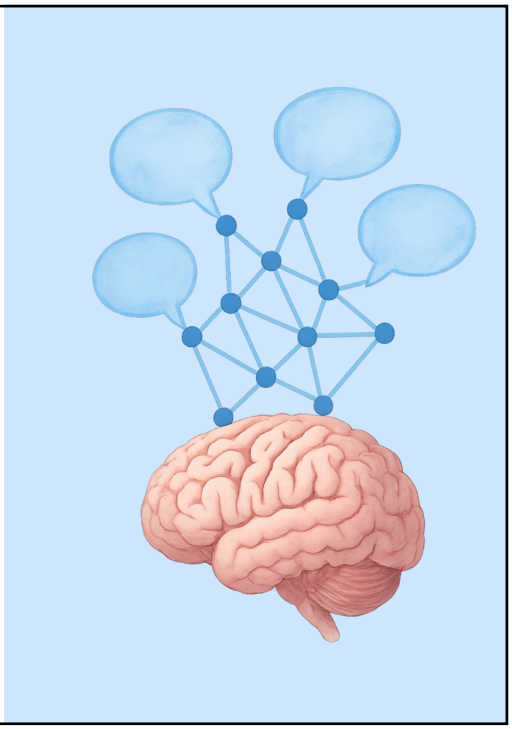
Buďte proaktivní

Nečekejte na problémy – anticipujte je. Proaktivní přístup šetří čas, peníze a přináší rychlejší přístup k léčbě pro pacienty.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Vzdělání je klíčem k inovacím

Nejlepší regulatory profesionálové kombinují hluboké odborné znalosti s kritickým myšlením a ochotou se neustále učit. Investice do vzdělání je investicí do bezpečnosti pacientů.



Otázky?

Diskuze

Nyní je váš čas. Sdílejte své postřehy, zkušenosti nebo pochybnosti. Žádná otázka není příliš základní – registrace léčiv je disciplína, kde se každý neustále učí.

Dagmar.matyiova@promedcs.com