

Αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας

Εισαγωγή

Η διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων είναι μακροχρόνια. Ο απώτερος στόχος κάθε διαδικασίας ανάπτυξης είναι η έγκριση για την εμπορία του νέου φαρμάκου – η άδεια κυκλοφορίας (MA). Στις φαρμακευτικές εταιρείες, τα τμήματα ρυθμιστικών υποθέσεων (PY) αποτελούν (ή θα έπρεπε να αποτελούν) αναπόσπαστο μέρος όλων των σταδίων καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι ρυθμιστικές υποθέσεις είναι υπεύθυνες ιδίως για τις αιτήσεις που πρέπει να υποβάλλονται πριν από κάθε κλινική δοκιμή, την προετοιμασία και την υποβολή του φακέλου για την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και άλλες δραστηριότητες μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, όπως για παράδειγμα η υποβολή αίτησης για μεταβολή της άδειας κυκλοφορίας (τροποποίηση). Οι επαγγελματίες που ασχολούνται με τα ρυθμιστικά θέματα πρέπει να γνωρίζουν σε βάθος όλους τους ισχύοντες κανονισμούς για τα φάρμακα και ολόκληρη τη διαδικασία ανάπτυξης.

Υποβολές για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας (MA)

Η φαρμακευτική εταιρεία πρέπει να αποφασίσει σε πρώιμο στάδιο της ανάπτυξης τι είδους αίτηση θα υποβάλει για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, π.χ.:

- Πλήρης αίτηση - βλ. το τρίγωνο Κοινού Τεχνικού Εγγράφου (CTD) ακολούθως.
- Σύντομη αίτηση (μειωμένη αίτηση).
- Μια βιβλιογραφική εφαρμογή - με βάση την υπάρχουσα

επιστημονική βιβλιογραφία.

Οι αιτήσεις απαιτούν την υποβολή φακέλου τεκμηρίωσης στις αρμόδιες αρχές. Το σχήμα 1 απεικονίζει τη διαδικασία ανάπτυξης ενός νέου, καινοτόμου φαρμάκου. Αυτό το είδος φαρμάκου απαιτεί την υποβολή πλήρους φακέλου, στον οποίο πρέπει να περιλαμβάνονται όλα τα στοιχεία τεκμηρίωσης για το φάρμακο.

Ποια στοιχεία περιλαμβάνει ένας φάκελος;

Στο Σχήμα 2 παρουσιάζονται τα στοιχεία που συνθέτουν το Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (CTD), τον φάκελο που υποβάλλεται στις ρυθμιστικές αρχές ως Αίτηση Άδειας Κυκλοφορίας (MAA) στον Καναδά, την Ευρώπη, την Ιαπωνία, την Ελβετία, τις Ηνωμένες Πολιτείες και άλλες χώρες. Η μορφή του CTD έχει αναπτυχθεί από το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (ICH). Η CTD πρέπει να εφαρμόζεται για όλους τους τύπους MAA στην ΕΕ, ανεξάρτητα από τη διαδικασία (κεντρική διαδικασία CP, διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης MRP, αποκεντρωμένη διαδικασία DCP ή εθνική διαδικασία NP) ή τον τύπο της αίτησης (αυτοτελές φάρμακο, γενόσημο κ.λπ.). Η μορφή της CTD εφαρμόζεται για όλους τους τύπους προϊόντων (νέες χημικές οντότητες, ραδιοφάρμακα, εμβόλια, φάρμακα φυτικής προέλευσης κ.λπ.).

Υπάρχουν πέντε διαφορετικές ενότητες στο CTD.

- Ενότητα 1: Περιφερειακές διοικητικές πληροφορίες.
- Ενότητα 2: Περιλήψεις και επισκοπήσεις.
- Ενότητα 3: Ποιότητα.
- Ενότητα 4: Αναφορές μη κλινικών μελετών.
- Ενότητα 5: Αναφορές κλινικών μελετών.

Οι ενότητες 2 έως 5 του CTD είναι κοινές για όλες τις περιφέρειες, ενώ η ενότητα 1 είναι ειδική για κάθε περιφέρεια και δεν θεωρείται μέρος του CTD. Το μεγαλύτερο μέρος της τεκμηρίωσης που αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την

αποτελεσματικότητα του φαρμάκου βρίσκεται στις ενότητες 3 έως 5. Οι επαγγελματίες ρυθμιστικών θεμάτων διασφαλίζουν ότι η τεκμηρίωση που υποβάλλεται είναι σύμφωνη με όλους τους σχετικούς κανονισμούς, οδηγίες και κατευθυντήριες γραμμές. Αυτοί εκπονούν, επίσης, τις περιλήψεις που περιλαμβάνονται στην Ενότητα 2.

Σχήμα 2: Το τρίγωνο του κοινού τεχνικού εγγράφου.

Ενότητα 1: Περιφερειακές διοικητικές πληροφορίες

Η ενότητα 1 του CTD περιέχει όλες τις διοικητικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες σε περιφερειακό επίπεδο. Η ΕΕ έχει τη δική της εκδοχή της Ενότητας 1. Αποτελείται από τα ακόλουθα 10 στοιχεία:

1.0 Συνοδευτική επιστολή

1.1 Περιληπτικός πίνακας περιεχομένων

1.2 Έντυπο αίτησης

1.3 Πληροφορίες για το προϊόν

Πρόκειται για πληροφορίες που θα χρησιμοποιηθούν τόσο από τους επαγγελματίες Περιλαμβάνει την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) - ένα λεπτομερές έγγραφο για τους επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης, την επισήμανση και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΕΧ). Πρέπει να διενεργείται δοκιμή αναγνωσιμότητας για να αποδειχθεί ότι το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης είναι κατανοητό από τους μη ειδικούς Οι αρμόδιες εθνικές αρχές και ο EMA έχουν δημοσιεύσει υποδείγματα σε όλες τις γλώσσες της ΕΕ για την παρουσίαση των πληροφοριών για το προϊόν, τα οποία ορίζουν λεπτομερώς τη μορφή και το περιεχόμενο.

1.4 Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες

Η ενότητα 2 του CTD περιέχει περιλήψεις και επισκοπήσεις που

έχουν συνταχθεί από εμπειρογνώμονες. Καθένας από αυτούς τους εμπειρογνώμονες θα πρέπει να υποβάλει βιογραφικό σημείωμα και να υπογράψει δήλωση ότι κατά τη δημιουργία των περιλήψεων ακολούθησε τους κανόνες κάθε ισχύοντος κανονισμού ή οδηγίας.

1.5 Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων

Πρόσθετες πληροφορίες που απαιτούνται για ειδικούς τύπους αιτήσεων, όπως βιβλιογραφικές αιτήσεις, αιτήσεις γενόσημων, «υβριδικών» ή βιο-ομοειδών φαρμάκων, (εκτεταμένα) δεδομένα / αποκλειστικότητα στην αγορά, αίτηση υπό εξαιρετικές περιστάσεις ή αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους.

1.6 Εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Όλες οι δραστικές ουσίες των φαρμάκων ενδέχεται να ενέχουν δυνητικό κίνδυνο για το περιβάλλον και όλες οι ουσίες ή οι μεταβολίτες τους θα καταλήξουν τελικά στο περιβάλλον. Η εταιρεία πρέπει να αντιμετωπίσει τις πιθανές περιβαλλοντικές επιπτώσεις που προκαλούνται από τη χρήση, την αποθήκευση και τη διάθεση του φαρμάκου.

1.7 Πληροφορίες σχετικά με την αποκλειστικότητα της αγοράς για ορφανά φάρμακα

Απαιτούνται ειδικές πληροφορίες εάν το φάρμακο έχει χαρακτηριστεί ως ορφανό φάρμακο που προορίζεται για τη θεραπεία σπάνιας νόσου. Εάν ένα άλλο φάρμακο που κυκλοφορεί στην αγορά έχει ήδη αποκλειστικότητα για την ίδια ένδειξη, το νέο φάρμακο μπορεί να εγκριθεί μόνο υπό ειδικούς όρους.

1.8 Πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση

Πρέπει να περιλαμβάνεται περιγραφή των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης και διαχείρισης κινδύνων. Ο αιτών πρέπει να αποδείξει ότι υπάρχει κατάλληλη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και των πιθανών κινδύνων. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει αποδείξεις ότι ο αιτών διαθέτει

εξειδικευμένο άτομο υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση και τα απαραίτητα μέσα για την κοινοποίηση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας που εμφανίζεται είτε στην ΕΕ είτε σε τρίτη χώρα (άρθρο 8 στοιχείο ιδ) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ).

1.9 Πληροφορίες σχετικά με τις κλινικές δοκιμές

Ο αιτών πρέπει να συμπεριλάβει δήλωση ότι τυχόν κλινικές δοκιμές του φαρμάκου που πραγματοποιήθηκαν εκτός της ΕΕ πληρούσαν τις απαιτήσεις της ΕΕ.

1.10 Πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική

Στην ΕΕ, όλα τα νέα φάρμακα πρέπει να εξετάζονται για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Γενικά, θα πρέπει να δοκιμάζονται σε παιδιά. Ωστόσο, μπορεί να χορηγηθεί απαλλαγή από αυτή την απαίτηση εάν η ασθένεια παρατηρείται μόνο σε ηλικιωμένους ή ενήλικες ή εάν το νέο φάρμακο είναι πιθανό να είναι αναποτελεσματικό ή μη ασφαλές σε μέρος ή στο σύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού. Εάν δεν χορηγηθεί απαλλαγή, η εταιρεία πρέπει να υποβάλει σχέδιο παιδιατρικής έρευνας (PIP) - εκτός εάν έχει χορηγηθεί αναβολή, οπότε το PIP μπορεί να υποβληθεί αργότερα. Το τμήμα αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει αντίγραφο της παραίτησης ή της απόφασης σχετικά με το PIP (συμπεριλαμβανομένων των αναβολών, κατά περίπτωση).

Πώς συγκροτείται ο φάκελος;

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υποβολή σε χαρτί δεν είναι πλέον δυνατή, πράγμα που σημαίνει ότι όλη η τεκμηρίωση στο πλαίσιο των πέντε ενοτήτων CTD θα πρέπει να είναι σε τυποποιημένη ηλεκτρονική μορφή: το eCTD. Το eCTD δεν είναι απλώς μια συλλογή εγγράφων PDF, ούτε ένα ενιαίο τεράστιο αρχείο PDF. Αντίθετα, το eCTD είναι ένα πρότυπο που περιγράφει λεπτομερώς τη δομή των φακέλων και των αρχείων που πρέπει να ακολουθούνται, ώστε η εταιρεία και οι ρυθμιστικές αρχές να μπορούν εύκολα να περιηγηθούν στον φάκελο, όπως ακριβώς θα κάνατε σε έναν κανονικό κατάλογο υπολογιστή.

Ποια είναι η διαδικασία υποβολής;

Ο αιτών πρέπει να εξετάσει προσεκτικά όλα τα λογιστικά και κανονιστικά ζητήματα πριν από την υποβολή. Αυτό περιλαμβάνει την επιλογή της διαδικασίας χορήγησης άδειας κυκλοφορίας που πρέπει να ακολουθηθεί: την κεντρική διαδικασία (CP), τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης (MRP), την αποκεντρωμένη διαδικασία (DCP) ή την εθνική διαδικασία (NP).

Απαντήσεις σε πολλά ερωτήματα σχετικά με τις αιτήσεις μέσω της CP είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του EMA.

Συναντήσεις πριν από την υποβολή

Οι συναντήσεις πριν από την υποβολή μεταξύ της εταιρείας και του ρυθμιστικού προσωπικού πραγματοποιούνται συνήθως έξι έως επτά μήνες πριν από την ημερομηνία υποβολής. Οι συναντήσεις αυτές διοργανώνονται έτσι ώστε η εταιρεία να μπορεί να ζητήσει περαιτέρω πληροφορίες και καθοδήγηση πριν από την οριστικοποίηση του φακέλου της αίτησης.

Για τις MAA που ακολουθούν την CP, η ομάδα έργου της εταιρείας θα συναντηθεί με την ομάδα του EMA που θα συμμετάσχει στην αξιολόγηση της αίτησης. Στο πλαίσιο των διαδικασιών MRP, DCP ή NP, είναι δυνατή και εξίσου χρήσιμη η πραγματοποίηση συναντήσεων πριν από την υποβολή με τις σχετικές εθνικές αρμόδιες αρχές.

Υποβολή της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας (MAA)

Στην CP, οι υποβολές στον EMA είναι δυνατές μόνο σε μορφή eCTD, εκτός εάν χορηγηθεί εξαίρεση. Το eCTD υποβάλλεται μέσω μιας ηλεκτρονικής πύλης.

Στην περίπτωση των αιτήσεων που ακολουθούν τις διαδικασίες MRP, DCP ή NP, η κατάσταση είναι πιο περίπλοκη. Στις αιτήσεις αυτές μπορεί να συμμετέχουν έως και 31 διαφορετικοί οργανισμοί. Το δίκτυο HMA (δίκτυο των επικεφαλής των

οργανισμών φαρμάκων, μια συνεργασία μεταξύ όλων των κρατών μελών) προσφέρει τώρα μια παρόμοια λύση για τον EMA: την Κοινή Ευρωπαϊκή Πλατφόρμα Υποβολής (CESP). Η χρήση του CESP σημαίνει ότι η εταιρεία χρειάζεται να μεταφορτώσει έναν φάκελο στο σύστημα μόνο μία φορά- όλα τα εμπλεκόμενα κράτη μέλη μπορούν στη συνέχεια να εξάγουν την υποβολή από το αποθετήριο CESP. Η πλατφόρμα επιτρέπει επίσης την επικοινωνία μεταξύ των οργανισμών και του αιτούντος.

Η φάση επικύρωσης

Όταν ο EMA ή η αρμόδια εθνική αρχή παραλάβει την υποβολή για MAA, ο φάκελος επικυρώνεται πρώτα για να διασφαλιστεί ότι έχει συμπεριληφθεί όλη η απαραίτητη τεκμηρίωση. Σε περίπτωση που υπάρχουν ερωτήσεις, δίνεται η δυνατότητα στον αιτούντα να δώσει τις απαραίτητες απαντήσεις και να προσκομίσει τα απαραίτητα δικαιολογητικά. Μόλις επικυρωθεί η MAA, αρχίζει η αξιολόγηση.

A2-5.11-V1.1