

УПАТСТВО
за изготвување на документација за спроведување на постапката за
надградување (upgrading) на документацијата на лековите што
имаат добиено одобрение за ставање во промет

Во врска со член 161 од Законот за лековите и медицинските помагала („Службен весник на РМ„ бр.106/07) почнувајќи од 01.01.2010 година во Република Македонија во наредниот преоден период потребно е да се отпочне со постапката за надградување на документацијата за лековите кои веќе се наоѓаат во промет (upgrading of dossiers).

Оваа прашање е регулирано во член 10 од Правилникот за обновување на одобрението за ставање на лек во промет („Службен весник на РМ„ бр.65/08), кој вели:

“Ако доставената документација или содржината на документацијата за лековите, што имаат добиено одобрение за ставање во промет, не е во согласност со условите од Законот и Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет („Службен весник на РМ„ бр.29/08), носителот на одобрението, освен документацијата за обновување на одобрението, доставува и:

- документација што недостасува во содржина пропишана со Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет;
- ажурирани податоци за квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот во согласност со новите научни и технички достигнувања и законските барања“.

До **14.09.2017** година сите лекови што се наоѓаат во промет мораат да имаат надградена документација во согласност со важечките барања. На лекот ќе му биде укинато одобрението за ставање во промет ако по 14.09.2017 година нема да има соодветно надградена документација.

Според утврдениот преоден период доставената документација може да биде надградена и во STD - формат.

Без оглед на тоа што барањата во Законот и во Правилникот се напишани јасно и разбирливо, голем е бројот на прашањата што ги поставуваат носителите на одобренијата за ставање на лек во промет. Со цел да се надминат многу веројатни неправилности при изготвувањето на надградената документација, Бирото за лекови го дава ова Упатство за изготвување на документацијата според член 10 од Правилникот за обновување на одобрението за ставање на лек во промет („Службен весник на РМ„ бр.65/08). Насоките содржат предлог како да се планира надградувањето на досието од аспект на правната категорија и регистрацискиот статус на лекот, а истовремено дава појаснување како да се одвива постапката за надградување на документацијата.

Составен дел на ова Упатство е и образецот, што на подносителот на барањето може да му послужи како помош при изготвувањето на

документацијата. Упатството опфаќа и шема на постапките при надградувањето на документацијата, што воедно е и резиме од упатството и го упатува подносителот на барањето како да донесе правилна одлука.

Упатството нуди помош при надградувањето на документацијата за лековите што веќе се наоѓаат во промет, односно, што веќе имаат одобрение за ставање во промет. Доколку подносителот на барањето не се придржува кон ова упатство, тогаш мора да достави стручна аргументација за причините кои го навеле да не се придржува кон упатството.

На носителот на одобрението за ставање на лек во промет се предлага следната постапка:

1.

Носителот на одобрението за ставање на лек во промет изготвува список на сите свои лекови, што се регистрирани пред датумот 29.02.2008 година, односно за кои до тогаш се водела постапката за добивање на одобрение за ставање во промет (29.02.2008 е датум кога е објавен Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет, во кој барањата се хармонизирани со европската правна регулатива). Тоа се лекови за кои треба во помал или во поголем обем да се надгради документацијата.

2.

Носителот на одобрението за ставање на лек во промет самостојно може да одлучи, дали надградувањето на документацијата ќе го направи во рамките на постапката на обновување на одобрението (барање за обновување според член 3 од Правилникот за обновување на одобрението за ставање на лек во промет), или одделно од постапката за обновување на одобрението (барање за надградување на постоечката документација според член 10 од Правилникот за обновување на одобрението за ставање на лек во промет).

3.

Носителот на одобрението за ставање на лек во промет треба да ги распореди своите лекови во следните правни категории, во зависност од видот на документацијата:

а) целосна документација со сопствени фармацевтско-хемишки, биолошки и микробиолошки податоци и

- со сопствени податоци од фармаколошко-токсиколошки (предклинички) и клинички испитувања или
- со библиографски податоци за фармаколошко-токсиколошки (предклинички) и клинички испитувања, доколку е исполнет условот, активната(е) супстанција(и) на лекот да се добро познати и да е прифатлива нивната ефикасност и безбедност, како и лековите што ги содржат тие активни супстанции да се присутни на пазарот во ЕУ и/или Република Македонија најмалку 10 години, или

- со сопствени и библиографски податоци за фармаколошко-токсиколошки (предклинички) и клинички испитувања, што претставува хибридна документација, која е прифатлива, доколку е исполнет условот активната(е) супстанција(и) на лекот да се добро познати и да е прифатлива нивната ефикасност и безбедност, како и лековите што ги содржат тие активни супстанции да се присутни на пазарот во ЕУ и/или Република Македонија најмалку 10 години.

б) скратена документација во согласност со член 22 од Законот со сопствени фармацевтско-хемиски, биолошки и микробиолошки податоци, во која се повикува на фармаколошко-токсиколошките и клиничките податоци на есенцијално сличниот лек (референтен лек). Треба да се достави и доказ за есенцијалната сличност на двата лека.

4.

Носителот на одобрението за ставање на лек во промет го одредува регистрацискиот статус на лекот во ЕУ:

- Ако се работи за лекови што во ЕУ биле регистрирани според централизирана постапка и во Република Македонија не е спроведена постапката за признавање на одобрението за ставање во промет издадено според централизирана постапка за тие лекови, тогаш треба да се спроведе ретроспективна постапка за признавање на одобрението за тие лекови. На тој начин се смета дека лекот е веќе усогласен со важечките барања (документација, SmPC и други релевантни податоци). Лековите од таа група, носителот на одобрението за ставање во промет ги третира приоритетно, бидејќи преодниот период не се однесува на нив.

- Ако се работи за лекови што во ЕУ биле регистрирани според постапка на меѓусебно признавање (MRP) или со децентрализирана постапка (DCP), тогаш треба

а) или да се спроведе ретроспективната постапка за вклучување во постапката за признавање на одобрението за ставање во промет издадено според постапката за меѓусебно признавање или децентрализирана постапка за тие лекови (документација, SmPC и други релевантни податоци)

б) или да се достави документација што недостасува, а што е усогласена со документацијата во референтната земја членка (RMS) на ЕУ и е во согласност со важечката легислатива.

- Ако станува збор за лекови, што во ЕУ биле регистрирани според национална постапка, треба да се достави документацијата што недостасува, а што е усогласена со важечката легислатива. Може да се достави и документација што ја опфаќа целосната документација, врз основа на која е издадено едно од националните одобренија за ставање во промет во ЕУ, доколку е изготвена на англиски јазик во согласност со важечката легислатива.

- Ако станува збор за лекови, што не биле регистрирани во ЕУ, тогаш треба да се достави документацијата што недостасува, а што е усогласена со важечката легислатива.

Носителите на одобренијата за ставање во промет треба најдоцна до **31.05.2010** година да достават писмо за своите намери, во кое ќе бидат содржани податоците од точките 1 и 4 на ова упатство:

- список на сите свои лекови, со посебно означени лекови, што се предмет на надградување на документацијата и ова упатство се однесува на истите,
- категоризација според правните категории од ова упатство, односно, од шемата,
- категоризација според регистрацискиот статус во ЕУ, и како дополние
- предвидениот план за динамиката со која ќе се надградува документацијата.

Од заеднички интерес за Бирото за лекови и за носителите на одобренијата е динамиката на поднесување на документацијата за надградување да ја распределат рамномерно и синхронизирано во рамките на траењето на преодниот период.

Бирото за лекови ќе ги прима барањата за надградување на документацијата до **14.03.2017** година.

Постапката за надградување на документацијата всушност важи за сите лекови и за оние лекови што се издаваат без рецепт во аптека.

5.

Како да се дефинира документацијата што недостасува?

Барањата на важечката легислатива се наведени во Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет (од член 2 - 9). Носителите на одобренијата за ставање на лек во промет треба да изготват за секоја од двете главни правни категории на документацијата од шемата (самостојно или скратено) нацрт-предлог на структурата, односно образец/примерок од бараната документација. Врз основа на тие нацрт-предлози се изготвуваат сите барања за надградување на документацијата за своите лекови од списокот.

Бирото за лекови има предвид дека секој носител на одобрението за ставање на лек во промет располага со копија од документацијата, што во претходните постапки била доставена. Во постапката за оценка на степенот на соодветност на веќе предложената документација како основа за надградување, носителот доставува копија на предложената документација кон барањата од Правилникот и придржувајќи се кон упатството ги предлага деловите што недостасуваат при што дава и образложение/појаснување во пропратното писмо и пополнува соодветен образец (види Прилог 1). Носителот на одобрението може, ако одлучи, во постапката за надградба на документацијата да достави сосема нова документација.

6.

а) При надградување на библиографската целосна документација носителот на одобрението за ставање на лек во промет треба посебно да внимава на следното:

- лекот мора да се наоѓа на пазарот во ЕУ и/или во Република Македонија најмалку 10 години;

- ако библиографските податоци се однесуваат на лек, што се разликува од лекот за кој се дополнува документацијата - разликите мораат да бидат објаснети. Како доказ за поврзаноста на лекот од библиографските податоци и предметниот лек може носителот на одобрението да достави или студија за биеквивалентност или на друг начин да ја дефинира сличноста. Во експертизата треба да се објасни релевантноста на било кој податок, што се однесува на разликата помеѓу лекот што се испитува и предметниот лек. Експертот мора да процени дали разликите се доволно мали, за да може резултатите да се применат за предметниот лек.
- ако сличноста помеѓу лекот од литературните податоци и предметниот лек не е можно стручно да бидат објаснети, тогаш Бирото за лекови може да бара студија за биеквивалентност како дополнение кон документацијата;
- библиографската документација мора формално да ги содржи **СИТЕ** делови, што ги содржи документацијата со сопствени податоци (види, Правилник за добивање на одобрение за ставање на лек во промет (од член 2 - 9). Доколку некои делови недостасуваат, односно не се опишани во литературата, тогаш треба место деловите што недостасуваат да се даде стручна аргументација поткрепена со соодветни референци дека и покрај тоа што одредени податоци не се доставени, квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот се обезбедени. Таквата аргументација мора да ја има во структурата на документацијата во секое поглавје во кое недостасуваат релевантни податоци (на пример: IIIB, IIIC...). **Исто така, таквите појаснувања (аргументации) мора да бидат валоризирани и во експертизата, која мора да се однесува на секој релевантен податок во библиографското барање, а што како податок недостасува.** На експертот при одредувањето на релевантните податоци што недостасуваат може да му бидат од помош Note for Guidance on the Non-clinical Documentation of Medicinal Products with Well Established Use.
- секое поглавје на библиографската документација (IIIA - IIIR: IVA - IVC) во документацијата мора да биде застапено во доволен обем. Доколку сите релевантни податоци за одредени поглавја од документацијата се наоѓаат во еден напис/студија, кој(а) е доставен(а), тогаш останатите релевантни библиографски податоци само се набројуваат според правилата за набројување на литературни податоци. Тоа означува дека за секое поглавје (IIIA - IIIR: IVA - IVC), мора да се поднесе најмалку еден главен напис, односно документ за главните компендуми (*прирачници, потсетници, учебници направени од извадоци* - во продолжение на текстот: главен документ на поглавјето) и список на останатите документи, што се однесуваат на предметното поглавје. Доколку главниот документ на поглавјето не ги покрива сите информации што се потребни за проценка на соодветноста на поглавјето, тогаш треба да се предложи дополнителна литература. Ако главниот документ на поглавјето според својата содржина ја покрива содржината на две или повеќе поглавја, тогаш главниот документ не треба секогаш да се доставува: се доставува само еднаш. **Бирото за лекови го задржува правото**

да побара веднаш или дополнително да му биде доставен било кој од наведените документи во списокот.

б) При надградување на целосната документација со сопствени податоци (оригинален лек) носителот на одобрението треба да обрне посебно внимание на долунаведеното:

Секое поглавје во целосната документација со сопствени податоци (III A - III R: IVA - IVC), мора да биде покриено од стручен аспект. Место целосната студија може носителот на одобрението за ставање во промет да достави нејзин структуриран извод/резиме ("executive summary"), доколку ги содржи сите релевантни податоци. Бирото за лекови го задржува правото да побара веднаш или дополнително да му се достави студијата во целост. Доколку одредени сопствени податоци нема и лекот се наоѓа на пазарот повеќе од 10 години, односно, безбедноста и ефикасноста на лекот е веќе позната, тогаш е целесходно да се применуваат правилата за подготовка на библиографска документација и така се добива хибридна документација, која е опишана под точка в).

в) При изготвување на хибридна документација целесходно е носителот на одобрението да ги земе впредвид правилата за подготвување на библиографскиот дел и делот на документацијата со сопствени податоци. Секое доставување на библиографски податоци наместо сопствени податоци означува дека се почитуваат барањата од аспект на 10 - годишното постоење на лекот во ЕУ и/или Република Македонија.

г) При надградување на документација за генерички лек носителот на одобрението треба посебно да обрне внимание на долунаведеното:

- ако станува збор за генерички лек, за кој на пазарот во Република Македонија немало оригинатор во периодот кога е издадено одобрението за ставање во промет, тогаш надградувањето на документацијата треба да се одвива во правец на изготвување на библиографска целосна документација или хибридна целосна документација. Ако има повеќе такви генерици, доволно е барем за еден да се одлучи за библиографска целосна документација. Оние кои нема за тоа да се одлучат, мораат својата документација за генерички лек да ја надградат така што ќе се повикаат на веќе надградената целосна документација од друг производител, како и со студија за биеквивалентност.

- кога станува збор за генерички лек, тогаш носителот на одобрението при надградување на документацијата може да се повика на документацијата на оригиналниот и есенцијално сличниот лек, што веќе нема важечко одобрение за ставање во промет во Република Македонија (документацијата се уште се наоѓа во архивата на Бирото за лекови), само ако одобрението за ставање во промет не било укинато од безбедносни причини или поради неефикасност на лекот.

7.

При надградување на било кој тип на документација (целосна или скратена) носителот на одобрението мора да го прилагоди

фармацевтско-хемискиот дел на документацијата, односно, да ги достави деловите што недостасуваат или деловите што се несоодветни на начин со кој ќе бидат задоволени барањата од Правилникот за добивање на одобрение за ставање на лек во промет (пр. од IIA - IIQ).
 Експертското мислење, што се однесува на фармацевтско-хемискиот дел на документацијата, мора да ги дефинира сите барани поглавја од документацијата (IIA - IIQ) со посебен акцент врз критичните точки, односно, чекори.

8.

Бирото за лекови дава неколку предупредувања за најчестите грешки на барателите при изготвувањето на надградената документација:

- SmPC и упатството за употреба често се неусогласени од стручен аспект (индикации, контраиндикации, ...);
- SmPC и упатството за употреба за генерички лекови многу често се стручно неусогласени со SmPC-то и внатрешното упатство на референтниот лек. Ако податоците се разликуваат, мора да се достави документација што ќе ги “премости” разликите (на пример: ако генеричкиот лек има индикација, што ја нема кај оригиналниот лек, тогаш таа индикација треба да биде поткрепена со сопствени клинички студии);
- експертското мислење (IC) најчесто не ги содржи причините за деловите од библиографската документација што недостасуваат, како и стручна аргументација дека и покрај тоа што некои податоци не се доставени, квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот се гарантирани;
- кај библиографските документации експертското мислење (IC) често не ги содржи причините за разликите помеѓу предметниот лек и лекот/лековите што се опишани во литературата;
- одделни поглавја во библиографската документација често не се стручно покриени (види точка 6), затоа документацијата формално е нецелосна;
- во SmPC и во внатрешното упатство најчесто се наведуваат индикации, контраиндикации, дозирања и други податоци што не се поткрепени со документација;
- најчести недостатоци на делот на документацијата што се однесува на активната супстанција и на готовиот производ:
 - активна супстанција: мора да бидат опишани чекорите на синтеза, мора да се наведат условите за реакција (на пример: интермедиери, реагенси, катализатори, коефициент на синтезата-степен на искористувања на синтезата). Постапката на производство мора да биде опишана до стапенот, во кој појдовната суровина е некомплексен, комерцијално достапен молекул;
 - недостатоци кај податоците за стабилност на активната супстанција и времето на ре-тест;
 - недостатоци во описот на постапката на производство на готов производ (треба детално да се опише секоја фаза на производство);
 - фармацевтски развој на готовиот производ;

- кога се применува нестандартна постапка на производство на готов производ, треба да се приложи валидација на постапката на производство;
- кај контактното пакување треба да се достават податоци за видот на материјалот (доставување на скица, ако е потребно), составот на материјалот, спецификациите и рутинските тестови како и сертификатите од направените анализи;
- нецелосно наведување на онечистувањата (треба да се почитуваат границите за наведување на онечистувањата, границите на идентификација и границите на квалификација);
- доставување на оправданост на спецификацијата;
- изјава за пост-регистрационо следење на стабилноста.

Ако упатствата не се почитуваат, мора да се достави стручна аргументација за причините поради кои истите не се прочитувани, а таа стручна аргументација треба да биде оценета и во експертското мислење.

9.

Иако Бирото за лекови при надградувањето на документацијата бара да се почитуваат одредбите што според Законот се обврзувачки, во случаите каде што постои стручна аргументација и поради заштитата на јавното здравје, од аспект на природата на лекот, Бирото од носителот на одобрението може да побара дополнување на документацијата во смисла да се почитуваат некои смерници.

10.

Прилог 1 - Образец за надградување на доставената документација

11.

Прилог 2 - Предлог шема