

Vereiste kwaliteitsdocumentatie voor een aanvraag voor een diergeneeskundige klinische proef

Inleiding

Dit document is bedoeld als richtsnoer voor de standaardinformatie die verwacht wordt in het kwaliteitsonderdeel van een aanvraag voor een diergeneeskundige klinische proef. De vereiste documentatie voor producten die gebruikt worden in klinische proeven (zowel diergeneeskundige onderzoeksproducten als controleproducten) heeft voornamelijk betrekking op de risicoaspecten en verwijst naar de aard van het product, de ontwikkelingsfase, de beoogde diersoorten (met inbegrip van eventuele informatie over dieren die bestemd zijn voor de productie van levensmiddelen), de aard en ernst van de ziekte en het type en de duur van de klinische proef zelf. Het is daardoor niet mogelijk om gedetailleerde eisen vast te stellen die algemeen van toepassing zijn op alle diergeneeskundige onderzoeksproducten en controleproducten.

Voor onderzoeksproducten en controleproducten die beschikken over een vergunning voor het in de handel brengen (voor veterinair of menselijk gebruik) in de EU/EER, in een van de VICH-regio's, inclusief nalevende landen (Canada, Nieuw-Zeeland, Australië en Zuid-Afrika) of in Zwitserland, en die uit deze landen afkomstig zijn, volstaat het om de naam van de houder van de vergunning, het nummer van de vergunning en een kopie van de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) of het equivalent ervan, bv. voorschrijfinformatie, te verschaffen. Indien deze echter aangepast worden voor gebruik in de proef, dan is er bijkomende documentatie vereist, zoals verder in dit document uitgelegd wordt.

Chemische, farmaceutische en biologische gegevens die verschaft moeten worden over een diergeneeskundig onderzoeksproduct

2 A Kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van de bestanddelen

- Farmaceutische vorm, sterkte en weg/methode van toediening
- Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het diergeneeskundig onderzoeksproduct en bijhorende verdunners (indien van toepassing), waarbij de functie van elk bestanddeel wordt vermeld, evenals de analytische referentie (bij voorkeur in tabelformaat). Voor eigen geprefabriceerde componenten (bv. capsuleomhulsels), smaken en mengsels van excipiënten (bv. mengsels voor filmlagen) is een kwalitatieve samenstelling voldoende
- Korte beschrijving van het sluitingssysteem van de onmiddellijke verpakking en de toedieningsapparaten (indien van toepassing) van het diergeneeskundig onderzoeksproduct
- Korte beschrijving van de ontwikkeling van de formulering, inclusief een rechtvaardiging van elke nieuwe farmaceutische vorm of excipiënt

2 B Beschrijving van de productiemethode

- Naam, adres en verantwoordelijkheid van elke producent, inclusief onderaannemers, en elke locatie/faciliteit die betrokken is bij de productie, verpakking/assemblage en het testen van het product van de aanvraag voor de klinische proef
- Locatie(s) verantwoordelijk voor de import en/of vrijgave in de EER
- GMP-status van elke producent van de aanvraag voor de klinische proef

- Korte beschrijving en flowchart van de productiemethode van het product van de aanvraag voor de klinische proef, inclusief relevante procesbewaking en met aanduiding van een typische chargegrootte

2 C Controle van grondstoffen

Werkzame stoffen

- Algemene informatie over de werkzame stoffen, d.w.z. nomenclatuur, structuurformule, algemene eigenschappen (inclusief biologische activiteit voor biologische werkzame stof), moleculair gewicht en chiraliteit/stereochemie voor zover deze uitgelegd zijn. Voor biologische werkzame stoffen moet het voorgestelde actiemechanisme besproken worden.
- Naam, adres en verantwoordelijkheid van elke producent, inclusief onderaannemers, en elke locatie/faciliteit die betrokken is bij de productie en het testen van de werkzame stoffen
- Korte beschrijving en flowchart van het productieproces van de werkzame stoffen, met inbegrip van de in de productie van de werkzame stof gebruikte materialen (bv. grondstoffen, oplosmiddelen, reagentia, katalysators, celweekmedia, groeifactoren ...) en de relevante procesbewaking
- Lijst van specificaties (acceptatiecriteria en testmethodes) voor de werkzame stoffen (inclusief tests van de identiteit, kwantitatieve analyse/biologische activiteit, verontreinigingen, microbiologische kwaliteit ...), evenals een korte beschrijving van de gebruikte analyseprocedures. De geschiktheid van de gebruikte analysemethoden moet worden bevestigd/aangetoond. Voor specificaties van de werkzame stof zijn verwijzingen naar monografieën van ofwel de Europese Farmacopee (Ph. Eur.), de farmacopee van een lidstaat van de EU, de Britse Farmacopee, de Farmacopee van de Verenigde Staten (USP) of de Japanse Farmacopee (JP) aanvaardbaar. Bij gebrek aan een monografie uit een compendium, moet de werkzame stof beschreven worden in een eigen monografie van het bedrijf in een vorm die gelijkaardig is aan die van de monografieën in de Europese Farmacopee.
- Beschikbare charge-analysegegevens voor de werkzame stoffen
- *Voor biologische of van bloed afgeleide werkzame stoffen:*
 - Risicobeoordeling met betrekking tot virale veiligheid en TSE in overeenstemming met de toepasselijke EU-richtlijnen en de eisen van Ph. Eur.
 - Herkomst, inclusief geografische regio, en bewerking van de grondstoffen
 - Informatie over de donordieren (herkomst, algemene gezondheid, immunologische situatie ...) indien van toepassing
 - Wanneer celbanken worden gebruikt, moet aangetoond worden dat de celkarakteristieken van de bij de productie en ook daarna gebruikte celpassage onveranderd zijn gebleven.

Opmerkingen:

- ~ *Voor chemische werkzame stoffen: een verwijzing naar een goedkeuringscertificaat van het European Directorate for the Quality of Medicines is aanvaardbaar en kan de hierboven vermelde vereiste documentatie vervangen.*
- ~ *Indien een werkzame stof van de voorgestelde fabrikant gebruikt wordt in een (veterinair of menselijk) geneesmiddel dat vergund is voor het in de handel brengen in de EU/EER, in een van de VICH-regio's, inclusief nalevende landen (Canada, Nieuw-Zeeland, Australië en Zuid-Afrika) of in Zwitserland, kan verwezen worden naar de geldige vergunning. Er moet een verklaring overgemaakt worden van de houder van een vergunning voor het in de handel brengen of van de fabrikant van het geneesmiddel dat de werkzame stof dezelfde kwaliteit heeft als in het goedgekeurde product. De naam van het geneesmiddel, het nummer van de vergunning voor*

het in de handel brengen of het equivalent ervan, de houder van de vergunning en het land dat de vergunning heeft verleend, moeten opgegeven worden.

Excipiënten

- Lijst van specificaties (acceptatiecriteria en testmethodes) voor elke excipiënt. Voor excipiënten die in farmacopeeën vermeld zijn, kan een verwijzing naar Ph. Eur., de farmacopee van een EU-lidstaat, USP of JP volstaan.
- Voor excipiënten die niet in een van de voormelde farmacopeeën vermeld zijn, kan verwezen worden naar de relevante normen inzake voedingsmiddelen en chemische stoffen (bv. FCC). Voor mengsels van excipiënten die bestaan uit stoffen uit een farmacopee, bv. geprefabriceerd droog mengsel voor filmlagen, volstaat een algemene specificatie van het mengsel. Voor excipiënten die niet onder een van de voormelde normen vallen, moet een eigen monografie verschaft worden.

Grondstoffen van biologische (dierlijke/menselijke) oorsprong

- Gegevens (inclusief de bron/herkomst/bewerkingen, de eventueel toegepaste verwerking, zuivering en inactivering en eventueel uitgevoerde verontreinigingstests) over alle grondstoffen van biologische oorsprong die gebruikt worden in de vervaardiging van het diergeneeskundig onderzoeksproduct
- Risicobeoordeling met betrekking tot virale veiligheid en TSE voor elke grondstof van dierlijke/menselijke oorsprong die gebruikt wordt.

Sluitingssysteem van de verpakking

- Korte beschrijving van het sluitingssysteem van de verpakking van de werkzame stof(fen) en het eindproduct en van de toedieningsapparaten van het diergeneeskundig onderzoeksproduct
- Specificaties voor het sluitingssysteem van de verpakking van de werkzame stof(fen) en het eindproduct indien verpakkingsmaterialen worden gebruikt die niet in een compendium voorkomen

2 E Tests op het eindproduct

- Lijst van specificaties m.b.t. vrijgave en houdbaarheidstermijn (acceptatiecriteria en testmethodes) voor het diergeneeskundig onderzoeksproduct (inclusief tests van de identiteit, kwantitatieve analyse/werkzaamheid, verontreinigingen, microbiologische kwaliteit ...), evenals een korte beschrijving van de gebruikte analyseprocedures. De geschiktheid van de gebruikte analysemethodes moet worden bevestigd/aangetoond.
- Beschikbare charge-analysegegevens voor het diergeneeskundig onderzoeksproduct

2 F Houdbaarheid

Werkzame stoffen

- Beschikbare ondersteunende houdbaarheidsgegevens voor de werkzame stoffen, met inbegrip van resultaten voor parameters die relevant zijn voor de houdbaarheid
- Op basis van de beschikbare houdbaarheidsgegevens kunnen een heronderzoekstermijn (chemische werkzame stoffen) of opslagtermijn (biologische werkzame stoffen) en opslagcondities voorgesteld worden
- Indien er voor het geneesmiddel een goedkeuringscertificaat bestaat dat reeds een heronderzoekstermijn bevat, zijn er geen houdbaarheidsgegevens vereist.
- Indien er in het dossier van de aanvraag voor de klinische proef geen heronderzoekstermijn wordt vastgesteld, dan moet een verklaring worden opgenomen dat de werkzame stof onmiddellijk voor de vervaardiging van het eindproduct getest wordt.

Eindproduct

- Beschikbare ondersteunende houdbaarheidsgegevens voor het eindproduct, met inbegrip van resultaten voor parameters die relevant zijn voor de houdbaarheid
- Op basis van de beschikbare houdbaarheidsgegevens kunnen een houdbaarheidstermijn en opslagcondities voorgesteld worden voor het product van de aanvraag voor de klinische proef
- Indien van toepassing moeten een houdbaarheidstermijn tijdens gebruik (en opslagcondities) voorgesteld worden op basis van ondersteunende (houdbaarheids)gegevens

Chemische, farmaceutische en biologische gegevens die verschaft moeten worden over een aangepast vergund onderzoeks- of controleproduct

Bij de voorbereiding van materiaal voor klinische proeven kunnen onderzoekers vergunde geneesmiddelen aanpassen of verwerken om ze te gebruiken als onderzoeks- of controleproduct in geblindeerde studies. Voor deze producten moeten de volgende gegevens worden verschaft/besproken.

2A Kwalitatieve en kwantitatieve gegevens van de bestanddelen

- In het geval van een aanpassing van het vergunde product die verder gaat dan een herverpakking, de volledige kwantitatieve samenstelling van het preparaat
- Alle bijkomende stoffen/materialen die aan het vergunde product worden toegevoegd, moeten vermeld worden, met een verwijzing naar een farmacopee of een eigen monografie. Voor het vergunde product zelf volstaat een verwijzing naar de naam en het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen (VHB), inclusief een kopie van de SPK
- De bij het vergunde product uitgevoerde aanpassingen moeten beschreven worden en de impact ervan op de kwaliteit van het product moet besproken worden.

2 B Beschrijving van de productiemethode

- Naam, adres en verantwoordelijkheid van elke producent, inclusief onderaannemers, en elke locatie/faciliteit die betrokken is bij de aanpassing, verpakking/assemblage en het testen van het aangepaste product
- De formule voor de charge die men wenst te gebruiken tijdens de klinische proef
- Alle stappen van de aanpassing van het vergunde geneesmiddel, met inbegrip van de uitgevoerde procesbewaking

2 C Controle van grondstoffen

Excipiënten

- Er moet verwezen worden naar Ph. Eur., de farmacopee van een EU-lidstaat, USP of JP.
- Voor excipiënten die niet in een van de voormelde farmacopeeën vermeld zijn, kan verwezen worden naar de relevante normen inzake voedingsmiddelen en chemische stoffen (bv. FCC). Voor mengsels van excipiënten die bestaan uit stoffen uit een farmacopee, bv. geprefabriceerd droog mengsel voor filmlagen, volstaat een algemene specificatie van het mengsel. Voor excipiënten die niet onder een van de voormelde normen vallen, moet een eigen monografie verschaft worden.
- Er moet een specificatie worden verschaft van de capsuleomhulsels.

Sluitingssysteem van de verpakking

- Het type onmiddellijke verpakking, materiaal en verpakkingsgrootte(s)

2 E Tests op het eindproduct

- Lijst van gekozen specificaties m.b.t. vrijgave en houdbaarheidstermijn voor het aangepaste vergunde product, evenals een korte beschrijving van de gebruikte analyseprocedures. Algemeen gesproken moeten deze een beschrijving en identificatie bevatten van het geneesmiddel en van de controle van belangrijke farmaceutische en technologische eigenschappen, zoals oplossing. Afhankelijk van de graad van aanpassing van het vergunde product, kan het nodig zijn om bijkomende kwaliteitscriteria te specificeren en te testen.
- Beschikbare charge-analysegegevens voor het aangepaste product

2 F Houdbaarheid

Eindproduct

- Gegevens die aantonen dat het aangepaste product minstens houdbaar is tijdens de verwachte duur van de klinische proef waarin het zal worden gebruikt.
- Indien er slechts kleine aanpassingen zijn gemaakt, kan een rechtvaardiging van de houdbaarheid tijdens de geplande duur van de klinische proef aanvaardbaar zijn