

Pracovní řád mezi farmaceutickým průmyslem, EUCAST a EMA

V rámci centralizovaného postupu pro posuzování a schvalování nových antibakteriálních léčivých přípravků v Evropské unii vypracovali European Medicines Agency (EMA) a European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Standardní Operační Postup (SOP/ H/3043) týkající se stanovení interpretačních kritérií pro testování antimikrobní citlivosti (breakpointy). SOP stanoví podmínky, za kterých budou žadatelé/společnosti, zpravodajové jmenovaní Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use), EMA a EUCAST důvěrně spolupracovat na procesu stanovení interpretačních kritérií pro testování citlivosti (pro podrobnosti, viz SOP).

Konflikt zájmů členů Řídícího výboru EUCAST. Členové Výkonného výboru EUCAST (předseda, vědecký tajemník a koordinátor klinických údajů) nejsou za žádných okolností zaměstnanci ani členy poradních sborů farmaceutických společností nebo průmyslu. Ostatní členové Řídícího výboru EUCAST nemohou být zaměstnanci farmaceutických společností nebo společností vyrábějících zařízení, ale občas mohou být dočasně zaměstnáni jako poradci pro průmysl ve strategických záležitostech během vývoje nových přípravků. Pokud k tomu dojde, není jim povoleno účastnit se jednání nebo rozhodnutí souvisejících s přípravkem a neobdrží žádné materiály poskytnuté společnostmi pro tyto diskuse. Toto pravidlo se nevztahuje na situace, kdy jsou poskytovány rady čistě technické povahy (např. metodika testování citlivosti, modelování populace), protože společnosti jsou vyzývány, aby si takové poradenství vyžádaly.

„Hostující“ členové Generálního výboru se mohou účastnit diskusí, ale během důvěrných prezentací společnosti jsou z jednání omluveni, pokud není uzavřena formální dohoda se společností a není podepsána dohoda o zachování důvěrnosti.

Kterýkoli řádný člen Řídícího výboru nebo „hostující“ člen, který má střet zájmů a/nebo není stranou dohod týkajících se zachování důvěrnosti s prezentující společností, musí opustit zasedání Řídícího výboru EUCAST a neúčastnit se prezentace společnosti ani jednání před a po prezentaci. V žádném případě se neúčastní procesu diskuse nebo rozhodování o breakpointech daného přípravku.

Na základě dohody žadatele s EUCAST o sdílení údajů z dokumentace přezkoumá Řídící výbor EUCAST relevantní údaje týkající se stanovení breakpointů před konečným schválením CHMP. Po souhlasu CHMP budou breakpointy EUCAST zahrnuty do Tabulky breakpointů EUCAST.

Postup EUCAST při stanovení nových breakpointů bude dodržovat dohodnutý harmonogram vypracovaný výše uvedenými orgány pro každý centralizovaný postup. Řídící výbor EUCAST má v tomto procesu klíčovou roli a schází se pětkrát ročně, obvykle v únoru v době konání Evropského kongresu pro klinickou mikrobiologii a infekční nemoci (ECCMID), v březnu až dubnu, červenci, září a listopadu.

Tento dokument byl vyvinut EUCAST pro poskytování praktických rad a informací týkajících se procesu stanovování breakpointů. Farmaceutické společnosti prezentují EUCASTu přípravek v zásadě dvakrát. První prezentace je informativní a společnost má EUCAST představit plány a aktuální údaje a EUCAST má poskytnout společnosti rady a podrobnosti o pokračujícím procesu. Druhá prezentace je formálnější a je naplánována na dobu bezprostředně po podání žádosti u EMA.

1. Informační prezentace EUCAST

EUCAST vybízí farmaceutické společnosti, aby (obvykle 1 - 2 roky) před zahájením centralizované procedury byly připraveny poskytnout první prezentaci přípravku Řídicímu výboru EUCAST. Za účelem zahájení tohoto procesu by měl být předseda a/nebo vědecký tajemník EUCAST kontaktován prostřednictvím oficiální webové stránky EUCAST (www.eucast.org).

Na tomto ani na následujícím zasedání EUCAST breakpointy nenavrhuje.

Pokud je nezbytné pro dohody o zachování důvěrnosti, pak vědecký tajemník EUCAST poskytne kontaktní údaje stávajících členů Řídicího výboru. Farmaceutická společnost by před zasedáním měla informovat vědeckého tajemníka EUCAST o jménech a úloze osob, které ji budou na schůzce zastupovat.

Celková doba první schůzky bude 60 minut. 30minutová prezentace poskytuje čas na komentář a diskusi. Tento proces je nejproduktivnější, pokud členové EUCAST mohou během prezentace klást otázky a komentovat je. V ideálním případě by první prezentace měla obsahovat tyto informace:

- Struktura, způsob účinku, mechanismus vzniku/selektce rezistence
- Klinické indikace a očekávané přínosy proti existujícím přípravkům
- Mikrobiologická aktivita (nezkrácené distribuce MIC, nikoli MIC50/90)
 - distribuce MIC poskytnuté na dostupných šablonách (http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/)
- Podávané formy a dávky
- Farmakokinetické údaje u zdravých dobrovolníků a pacientů
- Aktivita na zvířecích modelech
- Farmakodynamické studie
 - Farmakodynamické indexy a cílové hodnoty získané *in vitro* a/nebo u zvířecích modelů
 - Simulace Monte Carlo pro pravděpodobnost dosažení cíle
- Klinické studie, včetně
 - vztahů mezi režimy dávkování, MIC a klinickými a mikrobiologickými výsledky
- Návrh breakpointů výrobcem
- Breakpointy, o nichž již rozhodly jiné výbory/agentury pro léčivé přípravky
- Plánovaný časový rozvrh studií, regulační schválení
- Návod *Important considerations for breakpoint setting of antibiotic-inhibitor combinations*, zveřejněný EUCAST, je dostupný na http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/
- Cokoli další považované firmou za významné/užitečné.

Je velmi užitečné zaslat kopii prezentace EUCAST nejméně týden před zasedáním. Společnost nemusí v této rané fázi vypracovat „Zdůvodňující dokument společnosti“ (Company Rationale Document), ale je užitečné shromáždit data společnosti v tomto formátu před oficiálním procesem EMA. Není zapotřebí žádná „dokumentace“, ale pokud si společnost přeje poskytnout další informace, může tak učinit. Po zasedání jsou zápisy z diskuse EUCAST se společností sdíleny.

Během procesu by společnost měla co nejdříve informovat Vývojovou laboratoř EUCAST o potřebě stanovení kritérií pro diskovou difúzní metodu včetně obsahu (potence) disků, aby bylo možné stanovit koreláty průměru zón k breakpointům MIC. Kritéria pro diskovou difúzi by neměla být zahrnuta do podání EMA nebo Řídícímu výboru EUCAST a nebudou zahrnuta do souhrnu údajů o přípravku. Pokud kritéria včas schválí agentura CHMP, zveřejní je EUCAST spolu s klinickými mezními hodnotami MIC. Společnosti se proto doporučuje, aby včas kontaktovaly Vývojovou laboratoř EUCAST.

Společnost může zdůvodnit dokument kdykoli během procesu, kdy musí být zvýrazněna změněná (přidaná nebo odstraněná) část a kopie zaslána EUCAST, EMA a zpravodajům.

Zdůvodňující dokument společnosti (Company Rationale Document). EUCAST navrhuje, aby společnosti připravily dokument ve stylu „Zdůvodňující dokument EUCAST-Rationale Document EUCAST“ (viz **dokumenty** a **šablony** na adrese <http://www.eucast.org/documents/rd/>) a co nejdříve jej poskytl EUCAST, nejlépe před nebo nejpozději při podání u EMA. Zdůvodňující dokument společnosti bude jedním z mnoha zdrojů informací pro EUCAST v procesu stanovování breakpointů. Bude s ním zacházeno se stejnou důvěrností jako se všemi ostatními materiály, které jsou součástí procesu. Bude k dispozici pouze pro společnost, EUCAST, EMA a zpravodaje. Existence Zdůvodňujícího dokumentu společnosti však pomůže zdůraznit rozdíly mezi společností a EUCAST, pokud jde o data a interpretaci. Zdůvodňující dokument společnosti může být společností kdykoli v průběhu procesu změněn, přičemž změněná (přidaná nebo odstraněná) část musí být zvýrazněna a kopie zaslána EUCAST, EMA a zpravodajům.

2. Formální prezentace společnosti EUCAST po podání

Jakmile společnost požádá o schválení u EMA, měla by požádat o oficiální setkání mezi společností a EUCAST. Tím se zahájí diskuse o breakpointech. O zahájení diskuse se informuje EMA a zástupci zpravodajských týmů a EMA se mohou případ od případu účastnit zasedání jako pozorovatelé. Na tomto setkání bude mít společnost příležitost oficiálně představit a projednat přípravek a breakpointy. Tento postup bude pravděpodobně nutné zkrátit, pokud výbor CHMP udělí produktu zrychlený proces hodnocení.

3. Klinické breakpointy navržené EUCAST

Bezprostředně po tomto setkání navrhne EUCAST předběžné breakpointy a pokud to bude možné, i hodnoty předběžných epidemiologických předělů (epidemiological cut off) a připraví pro EMA a společnost Zdůvodňující dokument EUCAST s údaji podporujícími breakpointy navržené EUCAST. Navrhované breakpointy a jejich zdůvodnění zašle EUCAST pro komentáře a dotazy agentuře EMA, zpravodajům, národním výborům pro breakpointy (jejichž předsedové tvoří většinu řídicího výboru EUCAST) a společnosti. **Komentáře by měly být poskytnuty písemně.**

4. Oficiální rozhodnutí o navržených breakpointech

Nebudou-li již žádné další dotazy ohledně breakpointů navržených EUCAST, budou finalizovány a předány výboru EMA k posouzení výborem CHMP.

K tomu obvykle dochází v rámci počátečního schvalovacího procesu. Po schválení léčivého přípravku (je-li to relevantní) zveřejní EUCAST breakpointy přípravku na webové stránce EUCAST, buď jako součást stávající tabulky pro stávající skupiny přípravků, nebo jako samostatnou tabulku pro novou skupinu. Z Tabulky breakpointů EUCAST lze získat přístup k Zdůvodňujícím dokumentům EUCAST.

5. Změny po schválení breakpointů

V období po schválení mohou společnosti do EUCAST přinést nové údaje a požádat o revizi breakpointů. Nové údaje mohou podporovat stanovení breakpointů pro druhy, pro které nebyly breakpointy stanoveny během schvalovacího procesu. Nová data (klinická data, různé dávkování nebo způsoby podání, mechanismy rezistence) mohou také podporovat jiný breakpoint, než který byl původně uveden. Je třeba si uvědomit, že EUCAST uváže stanovení breakpointů pouze u druhů relevantních pro již schválené klinické indikace.

Ačkoli EMA/CHMP, EUCAST a průmysl nestanovily žádný oficiální postup, EUCAST zváží revizi breakpointů na základě žádosti kterékoli ze tří zúčastněných stran (EMA / CHMP, EUCAST nebo průmyslu). V případě, že se EUCAST a společnosti dohodnou přidat nebo breakpointy relevantní pro farmakodynamické informace v souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro centrálně schválené léčivé přípravky, může být relevantní změna registrace tohoto přípravku.

Otázky týkající se kteréhokoli z těchto kroků v procesu lze adresovat sekretariátu EUCAST (e-maily dostupné na www.eucast.org).

© The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST May 2019