

HODNOTENIE REGISTRAČNEJ DOKUMENTÁCIE

Mgr. Marie Mlynárová, CSc.
Ing. Elena Malcherová



Diskutované oblasti v súčasnosti

Predmet prednášky :

- vyhlásenie kvalifikovanej osoby - **QP deklarácia**
- vstupná surovina pre syntézu liečiva - „**Starting material**“

QP deklarácia

- Úvod /7/ Smernica 2011/62/EU : **Falšované liečivá a liečivá, ktoré nie sú v súlade s požiadavkami smernice 2011/83/EC** /ustanovuje zákoník spoločenstva o humánných liekoch/, môžu spôsobiť vážne riziká pre verejné zdravie.
- Smernicu 2011/83/EC dopĺňa smernica 2011/62/EU - týka sa vytvorenia zábrany vstupu falšovaných liekov na trh.

Riziká by sa mali riešiť zvýšením požiadaviek na ich prešetrenie, ktoré by mal uplatňovať výrobca lieku.

Je potrebné :

- Čl. 8(3)“ha – dopl Smernica 2011/62/EU : (ha) **Vydá sa písomné potvrdenie, že výrobca lieku si overil súlad výroby liečiva s princípmi SVP vykonávaním auditov v súlade s bodom (f) v čl. 46. Písomné potvrdenie musí obsahovať odkaz na dátum auditu a deklaráciu, že výsledok auditu potvrdzuje, že výroba API je v súlade s princípmi a usmernením o SVP.**

Zákon č. 362/2011 Z.z.

o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov, platné od 29.10.2011

Implementované do zákona o lieku

§48ods.(1),písm.aa)

Žiadosť o registráciu lieku musí obsahovať:

písomné vyhlásenie žiadateľa, že výsledok auditu podľa §15 ods. (1), písm. ab) potvrdil, že výrobca účinnej látky pri jej výrobe dodržiava požiadavky SVP s uvedením dátumu vykonania auditu.

Zákon č. 362/2011 Z.z.

o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov, platné od 29.10.2011

§15, písm. ab)

Povinnosti držiteľa povolenia na výrobu liekov (MAH – výrobca lieku) :

Overiť vykonaním auditu vo výrobných zariadeniach výrobcu liečiva a v distribučných zariadeniach distribútora liečiva, či výrobca liečiva dodržiava požiadavky SVP, a či distribútor dodržiava požiadavky SVDP, vykonaním auditu môže poveriť tretiu osobu.

MAH manufacturing authorization holder /výrobca lieku/

SVDP správna ve+ko distribučná prax

Usmernenie k zmenám

- **Nariadenie EK č. 1234/2008** o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh
- **Nariadenie EK č. 712/2012** — z 3. 8. 2012, ktorým sa mení nariadenie č. 1234/2008
- **Usmernenie EK zo 16.05.2013 C(2013) 2804** o podrobnostiach rôznych kategórií zmien – uvedenú sú podmienky, požadovaná dokumentácia

QP - 3 zmeny:

- A.8
- B.II.b.1.
- B.III.1.

A.8.

Zmena dátumu auditu u výrobcu účinnej látky na overenie dodržiavania správnej výrobnjej praxe (SVP)

Pokiaľ predĺžený termín auditu nie je uvedený a zdôvodnený v QP deklarácii.

- (*) Poznámka: Táto zmena sa neuplatňuje, ak bola takáto informácia odovzdaná orgánom iným spôsobom (napr. prostredníctvom tzv. „vyhlásenia kvalifikovanej osoby“).

B.II.b.1

Nahradenie alebo pridanie výrobného miesta pre časť alebo celý výrobný proces lieku

Dokument číslo 7 ii) :

QP má byť predložený pre miesta, kde sa uskutočňuje výrobná operácia t.j. ak nové výrobné miesto je lokalizované v rámci EU/EEA /European Economic Area/ a používa liečivo na výrobu lieku – treba deklaráciu kvalifikovanej osoby nového výrobného miesta lieku, že liečivo je vyrobené podľa usmernenia o SVP pre liečivo, ako ho adoptovala EÚ.

B.II.b.1

Nahradenie alebo pridanie výrobného miesta pre časť alebo celý výrobný proces lieku - pokračovanie

Poznámka pri zmene ohľadom vyhlásenia kvalifikovanej osoby v súvislosti s účinnými látkami :

Držiteľia povolenia na výrobu sú povinní používať iba tie liečivá, ktoré boli vyrobené v súlade s SVP, takže **očakáva sa QP deklarácia od každého držiteľa povolenia na výrobu lieku, ktorý používa liečivo ako vstupný materiál.**

B.II.b.1

Nahradenie alebo pridanie výrobného miesta pre časť alebo celý výrobný proces lieku - pokračovanie

Poznámka /pokračovanie/ pri zmene ohľadom vyhlásenia kvalifikovanej osoby v súvislosti s účinnými látkami :

V mnohých prípadoch sa vyskytuje iba jeden držiteľ povolenia na výrobu, a preto sa požaduje jedna deklarácia. **Ak je viac výrobcov lieku zahrnutých vo výrobe lieku, je možné namiesto poskytnutia viacerých vyhlásení poskytnúť jediné vyhlásenie podpísané kvalifikovanou osobou (QP).**

Toto vyhlásenie sa bude akceptovať za predpokladu, že vo vyhlásení sa vysvetľuje, že je podpísané v mene všetkých zapojených kvalifikovaných osôb.

B.II.b.1

Nahradenie alebo pridanie výrobného miesta pre časť alebo celý výrobný proces lieku - pokračovanie

Poznámka /pokračovanie/ pri zmene ohľadom vyhlásenia kvalifikovanej osoby v súvislosti s účinnými látkami :

Def.v

Podľa čl. 46a, odseku (1) smernice 2001/83/EC a čl. 50a (1) smernice 2001/82/EC, **výroba zahŕňa kompletnú výrobu, alebo jej časť, dovoz, delenie, balenie, alebo kontrolu, skôr ako sa zabuduje do lieku, vrátane prebaľovania alebo preznačovania u distribútora.**

Pozn.: QP deklarácia nemusí zahŕňať miesto, kde sa iba balí liek a kde sa iba liek kontroluje. „Guidance for the template“

B.II.b.1

Nahradenie alebo pridanie výrobného miesta pre časť alebo celý výrobný proces lieku - pokračovanie

Poznámka /pokračovanie/ pri zmene ohľadom vyhlásenia kvalifikovanej osoby v súvislosti s účinnými látkami :

Deklarácia sa nepožaduje pre krv alebo krvné komponenty, tie sú predmetom požiadaviek smernice 2002/98/EC.

Predloženie **nového** alebo aktualizovaného certifikátu zhody s Európskym liekopisom *pre liečivo*

Dokument číslo 5 :

Vyžaduje sa deklarácia kvalifikovanej osoby od každého držiteľa povolenia na výrobu uvedeného v žiadosti, ktorý používa liečivo s novým alebo aktualizovaným CEP ako vstupnú surovinu pre výrobu lieku.

Pri aktualizácii CEP sa vyžaduje predloženie deklarácie kvalifikovanej osoby len, ak v CEP je zmena výrobného miesta liečiva.

B.III.1

Predloženie nového alebo aktualizovaného certifikátu zhody s Európskym liekopisom .

pokračovanie

Dokument číslo 5, pokračovanie :

Deklarácia má obsahovať stanovisko, že výrobca liečiva beží v súlade s detailným usmernením o SVP pre liečivo.

Výrobca **medziproduktu liečiva musí byť tiež pokrytý** deklaráciou kvalifikovanej osoby

EUDRALEX – Vol. 4, Good Manufacturing Practice Guideline

Part I – Basic requirements for Medicinal Products

Chapter 5: Production

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm;

Chapter 5: Production

- 5.25 Nákup vstupného materiálu je dôležitá operácia, ktorá by mala byť vykonaná zamestnancom, ktorý má špeciálne a dôkladné znalosti o dodávateľoch.
- 5.26 Liečivo by malo byť kupované len od overených dodávateľov menovaných v špecifikáciách a, ak je to možné priamo od výrobcu liečiva. Odporúča sa špecifikácie liečiva požadované výrobcom lieku prediskutovať s dodávateľom.
- 5.27 Pri každej dodávke, nádoby by mali kontrolovať integritu balíčka a tesnenia...

Chapter 5: Production

návrh na aktualizáciu kapitoly

5.27 Pre schválenie dodávateľa liečiva a pomocnej látky sa vyžaduje nasledovné:

- Mala by byť zavedená vystopovateľnosť reťazca dodávateľov a malo by byť posúdené riziko, ktoré je s dodávateľským reťazcom spojené od dodávateľa liečiva až po konečný liek.
- Audity by mali byť vykonané u výrobcov a distribútorov liečiva, aby sa potvrdilo, že pracujú v súlade s požiadavkami SVP a SVDP. Držiteľ povolenia na výrobu by mal overiť tento súlad alebo sám alebo prostredníctvom osoby, ktorá by konala v jeho mene na zmluvu. Pre veterinárne lieky audity by sa mali vykonať na základe posúdenia rizika.
- **Audity by mali mať vhodnú dĺžku a rozsah**, aby sa mohla posúdiť kompletne a jasne SVP; pozornosť by sa mala venovať potenciálnej krížovej kontaminácii inými látkami nachádzajúcimi sa vo výrobnom mieste. **Správa by mala plne odrážať čo bolo vykonané a pozorované v priebehu auditu so všetkými identifikovanými nedostatkami. Mali by byť zahrnuté nápravné a preventívne opatrenia.**
- Nasledujúce audity by mali byť vykonané v intervaloch definovaných procesom posúdenia riadenia rizika kvality, aby sa zabezpečilo dodržiavanie noriem a pokračujúceho používania dodávateľského reťazca.

EMA – Q&A k GMP GUIDELINE (Eudralex, Vol.4)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp#section1

Musí výrobca lieku vykonať audit u výrobcu API, ak už tento výrobca bol inšpektovaný inspektorátom členského štátu EEA?

- Inšpekčná správa je dobrým zdrojom informácie pre držiteľa povolenia na výrobu o výrobcovi API. **Samotná inšpekcia vykonaná autoritou nemôže nahradiť povinnosť pre výrobcu lieku vykonať audit (GMP Guideline 5.25)**

Je možné požiadať o vykonanie dobrovoľnej inšpekcie u výrobcu API kompetentnú autoritu?

- Čl.111 smernice 2001/83/EC (čl.80 Smernice 2001/82/EC –vet) ustanovuje, že **inšpekcia SVP môže byť vykonaná inšpektorátom na požiadanie výrobcu lieku**. Žiadosť MAH doručí inšpektorátu v EEA, alebo autorite v tretej krajine, kde výrobca API sídli, alebo ktorejkoľvek autorite v EEA.
- **Nie je záruka, že požiadavka na inšpekciu bude vybavená v potrebnom termíne**, pretože authority musia brať do úvahy ďalšie úlohy a zvážiť svoje priority.
- **Inšpekcia vykonaná autoritou ale, nenahrádza zodpovednosť MAH pri použití API ako vstupnej suroviny a nebude sa akceptovať ako adekvátne zabezpečenie, že MAH si splnil svoju zodpovednosť.**

Inšpekcie = vykonáva autorita

Kedy sa vykonávajú inšpekcie u výrobcov API , hlavne ak:

- Výrobca API sa **nachádza v EEA**
- O inšpekciu požiada **autorita členského štátu, EMA alebo EK** kvôli **podozreniu na nesúlad s SVP** požiadavkami
- O inšpekciu **požiada EMA alebo EK v mene EDQM**, aby sa **overili údaje predložené so žiadosťou o CEP** certifikát
- O inšpekciu **požiada sám výrobca API**, apod.

Dokument k výkonu inšpekcie(Compilation of Community Procedures

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_ema385898_rev_16.pdf)

Audit = vykoná MAH /QP/ - kde

- Vykoná sa vo všetkých miestach výroby liečiva od „starting material“ až po prvý krok výroby lieku
- Aj u výrobcov medziproduktov
- Aj u výrobcu, ktorý zabezpečuje napr. mikronizáciu liečiva

Kroky syntézy za účelom získania „starting material“ nie sú predmetom inšpekcie SVP, ani auditu

Audit QP - kto

- **Auditori, ktorí majú dostatočné vedecké, technické a iné skúsenosti**, aby boli schopní vykonať primeraný a dokonalý audit podľa plánu auditu. Auditori musia byť trénovaní, ich znalosti a porozumenie **EU GMP Part II** je dokumentované a ich technika auditu musí byť posúdená.
- Kvalifikácia a skúsenosti kontrahovaných auditorov musia byť rovnaké ako vlastných auditorov.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp#section1

- (i) Audit vykonaný **na mieste výroby priamo QP MAH**
- (ii) Audit vykonaný **na mieste výroby tret'ou osobou na základe zmluvy**
- (iii) Súlad s SVP **podložený dokumentami**
 - zhodnotenie na základe predloženia dokumentácie a **napr. dotazníka, podporný materiál (certifikát ISO 9000, „written confirmation“ z tretích krajín)**
 - v prípade **‘atypického liečiva’ alebo netradičného liečiva na základe vedeckých informácií a posúdenia rizika (nevykonania auditu na mieste)**

audit podložený dokumentami

Inšpektoráty EEA v zásade nie sú naklonené auditom založeným iba na dokumentoch ('**paper-based audits**'), pretože nedovolia získať rovnakú úroveň istoty, ako audit na mieste, ale akceptujú, že majú určitú úlohu v stratégii posúdenia rizika.

Audity na podklade dokumentov by mohli byť aplikované vtedy, keď je k dispozícii platná informácia z inšpekcie a keď bol dostatočný audit vykonaný v minulosti.

Nemôžu nahradiť audity na mieste, ale môžu byť užitočným **dočasným opatrením v pláne auditov.**

- Audit vykonávaný **samotným držiteľom** povolenia na výrobu by mal byť **integrálnou súčasťou systému zabezpečenia kvality** MAH. Mal by byť vykonaný podľa schválených postupov MAH (ŠPP) a vhodne dokumentovaný. Tento postup môže byť predmetom inšpekcie u výrobcu lieku kompetentnou autoritou.
- Ak je audit vykonávaný **treťou stranou**, musí byť **na základe kontraktu** (kap. 7 v GMP GUIDELINE Part II. Outsourced Activities)

Musí byť dôkaz, že zadávateľ má vyhodnotenú kvalitu (kvalifikovanosť, skúsenosť, vedeckú odbornosť...) kontrahovaného subjektu.

Tretí subjekt si musí byť vedomý, že záznamy z auditu sú predmetom inšpekcie kompetentnou autoritou. To by malo zabezpečiť, že výsledky z auditu sú dôveryhodné.

Musí byť zreteľne preukázaná absencia konfliktu záujmov.

Konflikt záujmov môže vzniknúť z:

- Obchodných vzťahov medzi organizáciou vykonávajúcou audit a auditovanou stranou
- Osobný konflikt na strane auditora, keď on bol zamestnancom auditovanej organizácie (v posledných 3 rokoch), alebo mal tam finančné záujmy.

Princípy tu načrtnuté dovoľujú zdieľanie správy z auditov medzi držiteľmi povolenia na výrobu, ak sa preukáže, že rozsah auditu je použiteľný pre dané API vo všeobecnom záujme.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp#section1

Audit - ako často

*Odpoveď je v dokumente **Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information** -*

27 June 2013 EMA/385898/2013 Rev 16 **Compliance and Inspection**
Strana 60 a nasledujúce :

Očakáva sa, že MAH postaví QP deklaráciu na základe vykonaného auditu u výrobcu API. Preskúmavanie inšpektormi, programu auditu použitého držiteľom pre povolenie na výrobu **pri pravidelných auditoch (vykonávaných každé 2 – 3 roky)**, tiež prehľad správ z auditov, je jeden z prioritných spôsobov, ktorým kompetentné authority určia, či držiteľ povolenia na výrobu je v súlade s článkom smernice uvedeným vyššie.

Formulár pre QP deklaráciu

Formulár pre QP deklaráciu - EMA/281927/2014 je platný od **21.mája 2014.**

Jednotný formulár uľahčí prácu výrobcovi aj autoritám.

Vo formulári je uvedená **opakovateľnosť auditov po 3 rokoch.**

Následok nevykonávania auditov

- Ak kompetentná autorita usúdi, že si MAH nesplnil povinnosť, tak sa môže proti MAH **viest' aktivita**, a ak je to potrebné tiež **aktivita v spojení s produktom na trhu**.
- Kompetentná autorita **môže vykonať inšpekciu výrobcu API**, aby sa uistila, že MAH si vykonal svoju povinnosť uvedenú v smernici.

Compilation of Community Procedures

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_ema385898_rev_16.pdf

Q&A /EMA/ ku formuláru QP deklarácie

Je potrebné predložiť QP deklaráciu, keď výrobca API je držiteľom CEP certifikátu?

- **Áno**, QP deklarácia sa požaduje pre všetky podania bez ohľadu na to, či je držiteľom ASMF alebo držiteľom CEP, ak výrobca spadá do výrobného reťazca liečiva musí byť pokrytý QP deklaráciou.

Ktoré výrobné miesta musia byť uvedené v časti A QP deklarácie

- **Všetky** výrobné miesta, v ktorých sa uskutočňujú výrobné operácie okrem kontroly a prepúšťania šarží, primárneho a sekundárneho balenia.

Je potrebné predložiť QP deklaráciu pre všetky výrobné miesta liečiva až po prvý krok výroby lieku?

- **Áno**, všetky miesta výroby API musia byť zahrnuté v QP deklarácii, napr. miesto, kde sa vykonáva mikronizácia liečiva

Môže byť ako základ ku QP deklarácii použitá správa z auditu pripravená iným výrobcom?

- **Áno**, zdieľanie správ z auditov sa podporuje, ak je to zdôvodnené

Je možné vykonať (dokončiť) audit u výrobcu API dodatočne po podaní žiadosti do autority?

- **Nie**, nie je možné akceptovať dodatočné vykonanie auditu a predloženie QP deklarácie, QP deklarácia musí byť predložená súčasne so žiadosťou.

Musí byť predložená QP deklarácia ku všetkým registrovaným miestam, aj keď nie sú rutine využívané?

- **Áno**, je potrebné predložiť QP deklaráciu ku všetkým miestam výroby liečiva, bez ohľadu na využívanie tohto zdroja. Všetky miesta výroby liečiva, ktoré sú uvedené v reg. dokumentácii, musia byť pokryté QP deklaráciou.

Vstupná surovina pre syntézu liečiva „Starting material“

EÚ - požiadavky pre liečivo

- ICH Q7 o SVP pre liečivo
- ICH Q11 o vývoji a výrobe liečiva
- Eudralex, Vol. 4, SVP,

Part I: Basic Requirements for Medicinal

Products

Part II: Basic Requirements for Active
used as starting materials

Substances

- „starting material“ **kontra** starting material for
manufacture medicinal product = API

„starting material“

- **„starting material“** – surovina, medziprodukt alebo API, ktoré sa používa pri výrobe liečiva /API/. Východiskový materiál môže byť komerčným tovarom zakúpený od jedného i viac dodávateľov, prípadne vyrobený vnútropodnikovo. **Látka s definovanou chemickou štruktúrou a vlastnosťami.** Neizolovaný medziprodukt nie je zvyčajne považovaný za vhodný vstupný materiál.
- **„starting material“ by mal obsahovať významnú časť štruktúry molekuly liečiva.**

Špecifikácie pre „starting material“

- V **špecifikáciách** vstupného materiálu „starting material“ by mal byť parameter - **limit pre známe, pre neznáme a pre celkové nečistoty, limit pre zvyškové rozpúšťadlo, reagenty, katalyzátory.**
- Žiadateľ by mal predložiť **informácie o schopnosti zvalidovaných analytických metód detegovať nečistoty vo vstupnom materiále.**

Definovanie vstupnej suroviny

Výrobca API by mal zdôvodniť a **zdokumentovať**

- **dôvody bodu, v ktorom výroba API začína**
- **definovať čo je „starting material“ pre výrobu liečiva.**

Usmernenie ICH Q7 o SVP pre liečivo sa nevzťahuje na kroky pred definovaným API „starting material“

Nie je legislatívny rámec pre inšpekcie vykonávané vo výrobe pred vstupnou surovinou na syntézu API „starting material“.

Predefinovanie východiskovej látky

V európskych registračných procedúrach sa často vyskytuje **nesúhlas medzi výrobcami liečiv a autoritami s definíciou vstupnej suroviny „starting material“** pre syntézu liečiva :

- **Zo strany autorít** - vzniká **riziko v posúdení kvality API** – pri **nedostatočnom množstve informácií o syntéze** (posudzovateľ vidí len krátku cestu syntézy)
- **Zo strany priemyslu** – **snaha znížiť** počet výrobných krokov, **náklady na SVP**, redukcia krokov – redukcia záznamov SVP

Diskusia o nečistotách

V syntetickej ceste API by mali byť vždy **zahrnuté kroky kritické pre bezpečnosť** – vznik nečistôt, a **kritické pre účinnosť** – očakávaná štruktúra

- Kritické body, kde vznikajú nečistoty alebo sú vymývané (genotoxické nečistoty),
- Použitie **rozpúšťadla 1. triedy** (benzén), kovové katalyzátory
- Čistiace kroky, podmienky rekryštalizácie – **polymorfné formy**
- Vznik kritických väzieb a parciálnych štruktúr molekuly liečiva

Princípy určenia začiatku syntézy API

Autorita v EU musí vidieť dostatočný počet transformačných krokov ako sa štruktúra API tvorí, ako C-C a C-X väzby vznikajú alebo sa štiepia.

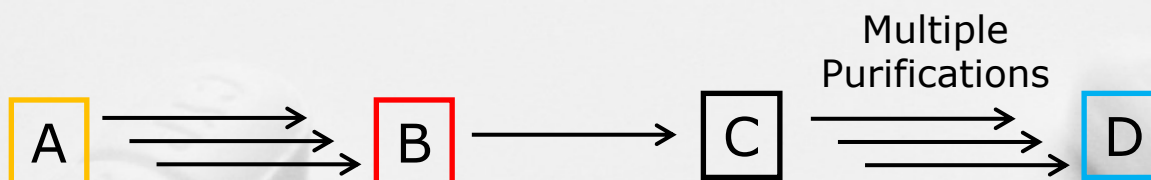
V zásade vlastnosti materiálu alebo podmienky v krokoch syntézy, ktoré sú **d'alej od výsledného liečiva majú menší dopad na kvalitu liečiva**

Riziko delené počtom krokov od výsledného liečiva sa skladá z dvoch položiek: **fyzikálnych vlastností liečiva**, ktoré sa finalizujú v kryštalizácii, mikronizáciou a **chemických vlastností liečiva** → obsah nečistôt, ich tvorba, osud v priebehu syntézy, eliminácia.

Diskusia o nečistotách

- Často býva nedostatočná a odtiaľ smeruje najviac pripomienok k žiadostiam o registráciu
- **Treba diskutovať skutočne zistené nečistoty, ale aj potenciálne nečistoty**
- Pôvod, osud nečistoty, ich eliminácia

Schéma syntézy API



- Cesta syntézy je príliš krátka
- Potenciálne rozdielne cesty syntézy medzi A a B, rôzne profily nečistôt,
- Diskusia k možným nečistotám nie je adekvátna

Potreba predefinovať vstupnú surovinu :

- Stanovisko výrobcu liečiva, že “sľubuje viesť výrobu i vstupnej suroviny v intenciách SVP a, že sú ochotní byť inšpektovaní, je pre autoritu **neprijateľné**.
- Posudzovatelia **nebudú akceptovať** dôverné informácie tretej strany (nie je legislatívna podpora).

Záver

- ***Žiadateľ by mal zdôvodniť*** výber vstupného materiálu pre syntézu API („starting material“).
- ***Žiadateľ /výrobca lieku/ by mal zabezpečiť***, aby sa liečivo kompletne vyrábalo v rámci požiadaviek na SVP, aj keď sám nie je výrobcom liečiva.

Ďakujem za pozornosť!

