

Problematické oblasti pri zmenách z oblasti kvality

Slovak Association of Regulatory Affairs
Professionals SARAP

MODUL 1 – Pharmacovigilance & Regulatory

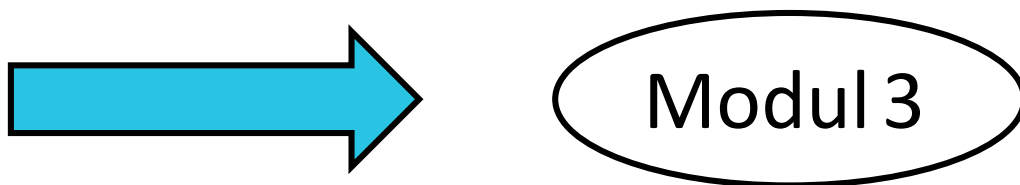
7.4.2017

Mgr. Lýdia Čížeková, PhD.

Oddelenie posudzovania kvality liekov

OPKL

- 8 posudzovateľov
- Úlohy rozdelené podľa indikačných skupín
- Posudzujeme:
 1. Zmeny (IA, IB, II) – národné, RMS
 2. Registrácie – národné, RMS

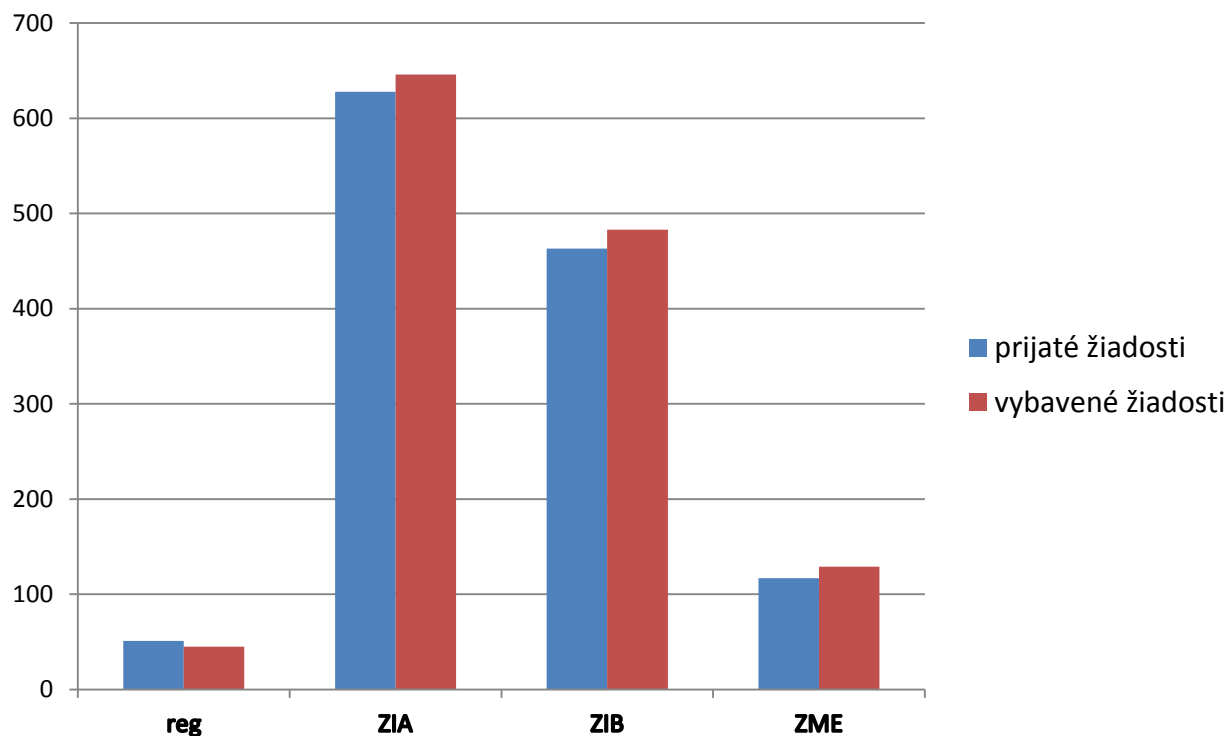


OPKL - Zmeny

Klasifikácia zmien:

- Klasifikačné usmernenie k zmenám zo 16.5.2013
- Klasifikácia podľa ŠÚKL - nezaradené „z“ zmeny, www.sukl.sk
 - **A.4** – zmena mena alebo adresy držiteľa ASMF, dodávateľa starting material...
 - **B.I.** – zmeny v kvalite účinnej látky
 - **B.II.** – zmeny v kvalite hotového lieku
 - **B.III.** – CEP/TSE monografie
 - **B.IV.** – zdravotnícke pomôcky
 - **B.V.** - zmeny vyplývajúce z iných riadiacich postupov (PMF/ VAMF)
 - **Výnimky:** B.II.b.1; B.II.b.2 – posudzuje sekcia inšpekcie
B.II.e.5.a.1; B.II.e.5.a.2; B.II.e.5.b – vybavujú koordinátori

Žiadosti za rok 2016



Prijaté

- ✓ Registrácie 51
- ✓ ZIA zmeny 628
- ✓ ZIB zmeny 463
- ✓ II zmeny 117

Vybavené

- ✓ Registrácie 45
- ✓ ZIA zmeny 646
- ✓ ZIB zmeny 483
- ✓ II zmeny 129

➤ Spolu vybavených žiadostí 1303

Žiadosť

1. slovenská žiadosť
 2. anglická žiadosť
- ✓ **Scope žiadosti** – dôležitá súčasť žiadosti, ktorá jasne definuje, aké zmeny sa predkladajú
 - ✓ **Tabuľka present/proposed** – jednoduchý spôsob uvedenia súčasného a navrhovaného stavu (porovnanie špecifikácií, čísla špecifikácií/analytických metód, podmienok analytických metód, verzie CEP certifikátov, výrobných miest), **pozor** na preklepy hlavne v špecifikačných limitoch = nesúlad žiadosti s dokumentáciou
 - ✓ Editoriálne zmeny – jasne vypísané
 - ✓ Kópia klasifikačného usmernenia príslušnej zmeny – pri jednotlivých požadovaných dokumentoch uviesť, kde sa nachádzajú
- Dôvody pripomienok ešte pred samotným posúdením:
 - Nesúlad slovenskej žiadosti s anglickou žiadosťou (rôzny počet zmien)
 - Nevyplnená alebo nezrozumiteľne vyplnená tabuľka present/proposed
 - **Stručne, jasne a výstižne!!!**

Príklad – pridanie skúšobnej metódy, zmena číslovania metód

| paramter | limit | Skúšobná metóda | parameter | Limit | Sôšobná metóda |
|-----------|----------------|-----------------|-----------|------------------------------|----------------|
| Totožnosť | | | Totožnosť | | |
| Liečivo A | Spíňa štandard | A1234 | Liečivo A | Rt zodpovedá štandardu | AB-5678 |
| | | | Liečivo A | Spektrum zodpovedá štandardu | AB-9075 |
| Liečivo B | Dáva reakciu | B3456 | Liečivo B | Tvorí sa červená zrazenina | BX-9099 |
| | | | Liečivo B | Rt zodpovedá štandardu | BX-6527 |
| Liečivo C | Spíňa štandard | C6789 | Liečivo C | Rt zodpovedá štandardu | CY-8724 |
| | | | Liečivo C | Spektrum zodpovedá štandardu | CY-7243 |

- Ktorá z metód sa pridáva?
- Ktorá je už schválená a došlo len k zmene číslovania?

= pripomenka ešte pred samotným posúdením, keďže nie je jasné, aké zmeny sa predkladajú...

Predložená dokumentácia

- Podľa klasifikačného usmernenia k zmenám
- II zmeny – musí byť predložené QOS 2.3.S/2.3.P

- ❖ **Dôvody pripomienok:**
 - predložená chybná dokumentácia, ktorá nespĺňa požiadavky
 - predložená neaktualizovaná dokumentácia
 - predložená nekompletná dokumentácia
 - textové zmeny – chýba SPC, PIL, obal
- **kvantita neznamená vždy kvalita...**

- ❖ **Odpovede na pripomienky**
 - 1, dok. predložená v papieri/CD = odpovede v papieri/CD
 - 2, dok. predložená v eCTD = odpovede pod novou sekvenciou v eCTD
- **Neúplné odpovede príp. draft odpovede neakceptujeme!**
- **Response dokument – odpoveď na každú otázku**

IA zmeny – „*Do and tell*“

- neposudzujú sa
- je potrebné predložiť kompletnú a správnu dokumentáciu podľa klasifikačného usmernenia = v prípade nepredloženia dôležitých dokumentov sa zmena automaticky zamietá
- ak sa pošle výzva na doplnenie je potrebné obratom reagovať, aby sa zmena uzavrela do 30 dní od prijatia
- ❖ **nečinnosť nie je riešením**

Konkrétne príklady

➤ zlá klasifikácia

- Zmena **skúšobnej metódy** \neq zmena **špecifikačného parametra** = zmena skúšobnej metódy
- Zmena špecifikačných parametrov – **každý parameter = jedna zmena**
- **Jedna metóda – viac parametrov = jedna zmena**

Konkrétne príklady

➤ **B.I.d.1 re-test period účinnej látky**

➤ **B.II.f.1 čas použiteľnosti hotového lieku**

! potrebné sú „real time data“ pokrývajúce celý navrhovaný čas re-analýzy/čas použiteľnosti - extrapolácia pri zmenách nie je možná

! chyba kópia aktuálnych špecifikácií

➤ **B.I.z – aktualizácia ASMF**

! nepredložený Submission Letter podľa usmernenia CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr *, chyba verzia ASMF

! chyba tabuľka/zoznam zmien v jednotlivých kapitolách

! nedoručená RP ASMF od držiteľa príp. predložená neplatná verzia

Konkrétne príklady

➤ **B.I.a.1.b. Zavedenie výrobcu účinnej látky podporenej referenčným spisom účinnej látky**

! LoA neobsahuje údaj o verzii ASMF(dátum), ktorá je predložená výrobcem liečiva

! RP ASMF od držiteľa nedoručená na ŠÚKL

! Nepredložená **QP deklarácia**, prípadne predložená s neplatným auditom

➤ **B.II.d.2.a – Malé zmeny v skúšobnej metóde**

! Konkrétne uvedenie, čo sa mení v metóde

! Chýba porovnanie validačných parametrov

➤ **B.II.a.1, B.II.a.2, B.II.a.3, B.II.e.1, B.II.e.4, B.IV.1** – podľa doc. CMDh/261/2012, Rev 2, September 2013

! SK si môže vyžiadať príslušné **vzorky** pred schválením zmeny – je potrebné poskytnúť vzorky

Ďakujem za pozornosť

