

Zmeny v registračnej dokumentácii



Revízia klasifikačného usmernenia

- ❖ 3.apríla 2012 list na Európsku komisiu s návrhom revidovaného usmernenia na klasifikáciu zmien
- ❖ Dôvod: nová legislatíva v systéme farmakovigilancie a skúsenosti počas 2 rokov fungovania klasifikačného usmernenia + odporúčania podľa článku 5 na nepredvídané zmeny
- ❖ Nasleduje verejné pripomienkovanie
- ❖ Úmysel je publikovať **revidovanú verziu Nariadenia a usmernenia** v priebehu **3.štvrt'roku 2012.**

- ❖ Referencie
- ❖ Revízia - článku 5 Nariadenia 1234/2008 EC
- ❖ Revízia klasifikačného usmernenia
- ❖ Protokol o riadení zmeny
- ❖ Problémy pri podaných žiadostiach o zmenu
- ❖ Postup pri podávaní žiadosti o zmenu

- **Nariadenie 1234/2008/EC**
- Klasifikačné usmernenie pre kategorizáciu zmien
- CMD(h) Procedurálne usmernenie na podávanie a spracovanie zmien v MRP procedúrach
- Otázky a odpovede pre podávanie zmien podľa nariadenia 1234/2008/EC
- Odporúčania CMD(h) podľa článku 5 na nepredvídané zmeny
- Usmernenie ŠÚKL pre podávanie nepredvídaných zmien („z“- zmeny)

Implementácia nariadenia EC 1234/2008

Vstup do platnosti 1. januára 2010.

Platnosť pre čisto národné procesy-

BE, CY, EE, EL, HU, IT, NL, SI, **SK**, UK

Nepredvídané zmeny- článok 5 nariadenia

V súvislosti s revidovaním „klasifikačného usmernenia“, dochádza ku revízii nariadenia 1234/2008/EC

Zmena v nariadení 1234/2008/EC- článok 5

Pred podaním zmeny, ktorá **nie je** klasifikovaná v tomto nariadení, držiteľ môže požiadať o odporúčanie klasifikácie uvedenej zmeny nasledovne:

- ❖ EMA -Európsku liekovú agentúru pre centralizované procedúry
- ❖ Agentúru členského štátu (ŠÚKL) pre národné procedúry
- ❖ Agentúru referenčného štátu pre DCP a MRP procedúry

Nepredvídané zmeny- článok 5 nariadenia

Article 5 is amended as follows: paragraph 1 is replaced by the following:

"1. Prior to the submission of a variation whose classification is not provided for in this Regulation, a holder may request a recommendation on the classification of the variation as follows:

- to the Agency, where the variation refers to a marketing authorisation granted under Regulation (EC) No 726/2004,
- to the competent authority of the Member State concerned, where the variation refers to a purely national marketing authorisation,
- to the competent authority of the reference Member State, in the other cases.

The recommendation referred to in the first subparagraph shall be consistent with the guidelines referred to in Article 4(1). It shall be delivered within 45 days following receipt of the request and sent to the holder, the Agency, and the coordination group referred to in Article 31 of Directive 2001/82/EC or in Article 27 of Directive 2001/83/EC.

The 45-day period referred to in the second subparagraph may be extended by 25 days where the relevant authority deems it necessary to consult with the coordination group ."

Revízia klasifikačného usmernenia

Annex- rozsah zmien:

A- administratívne zmeny

B- zmeny v kvalite

- **I.** Liečivo (doplnený bod **f-** Postregistračný protokol o riadení zmeny)
- **II.** Liek (doplnený bod **h-** protokol o riadení zmeny a bezpečnosť vedľajších zložiek biologických liekov)
- **III** CEP/TSE monografie
- **IV.** Zdravotnícke pomôcky
- **V.** Zmeny vyplývajúce z iných riadiacich postupov (PMF/ VAMF, referal)

C- Bezpečnosť, účinnosť, dohľad nad liekmi

D- PMF/VAMF

Proposal for revision of the guideline, March 2012

Formatted: Centered

Formatted: Font: Bold

Annex

Formatted Table

TOPIC / SCOPE OF CHANGES	VARIATION	Page
A. ADMINISTRATIVE CHANGES	1-7	5 <u>7</u>
B. QUALITY CHANGES		9 <u>11</u>
I. Active Substance		9 <u>11</u>
a) Manufacture	1-5	9 <u>11</u>
b) Control of active substance	1-2	15 <u>19</u>
c) Container closure system	1-3	18 <u>23</u>
d) Stability	1	21 <u>26</u>
e) Design Space	1- 3	23 <u>28</u>
<u>f) Post approval Change Management Protocols</u>	<u>1-4</u>	<u>28</u>
II. Finished Product		25 <u>31</u>
a) Description and composition	1-6	25 <u>31</u>
b) Manufacture	1-5	31 <u>37</u>
c) Control of excipients	1-4	40 <u>47</u>
d) Control of finished product	1-3	44 <u>52</u>
e) Container closure system	1-7	47 <u>55</u>
f) Stability	1	54 <u>62</u>
g) Design Space	1- 2	56 <u>64</u>

Revízia klasifikačného usmernenia

LIEČIVO

B.I.a1 zmena výrobcu vstupných surovín alebo liečiva

bod g- nový výrobca nepodporovaný ASMF a zároveň vyžaduje významnú zmenu modulu 3- 3.2.S- typ II

bod h- doplnené nové miesto sterilizácie- IB

bod i- nové miesto mikronizácie- IA

bod j- Zmena v kontrole kvality testovania pre biologické liečivá typ II

bod k- nové miesto uchovávanía pre Materskú bunkovú banku alebo pracovnú bunkovú banku -IB

Revízia klasifikačného usmernenia

B.I.b 1 zmena parametrov špecifikácie liečiva-doplnený

bod i- ak neexistuje monografia Ph.Eur alebo liekopisu

členského štátu pre liečivo- zmena zo špecifikácie

výrobcu na neoficiálny liekopis alebo liekopis tretích

krajín- IB

a **v bode d**- vynechanie nesignifikantnej skúšky je doplnený

príklad „zápach“

Revízia klasifikačného usmernenia

LIEK

B.II.a 1 Zmena alebo pridanie potlače, reliéfu alebo iných značiek vrátane nahradenia alebo pridania atramentu, použitého na označenie lieku

Doplnená **podmienka 4- nesmie byť odstránené všetko označenie na odlíšenie síl lieku**

Revízia klasifikačného usmernenia

B.II.b.1. zmena alebo nahradenie výrobcu pre časť alebo celý výrobný proces

Doplnené pod bodom c -miesto, kde sa uskutočňuje akýkoľvek výrobný krok okrem prepúšťania a kontroly šarží a sekundárneho balenia biologických a imunologických liekov **alebo liekov vyrobených komplexným výrobným procesom (typ II)**

Revízia klasifikačného usmernenia

B.II.b.2. zmena **v dovoze** prepúšťaní a kontrole kvality lieku

Upravený bod b - nahradenie alebo pridanie miesta kontroly

kvality šarží pre biologické prípravky, kde jedna z metód je

biologická /imunologická/ **typ II**

Doplnený bod c - nahradenie alebo pridanie výrobcu,

zodpovedného za dovoz a/alebo prepúšťanie šarží

1. Nezahŕňa kontrolu šarží **IAin**
2. Zahŕňa kontrolu šarží **typ II**

Revízia klasifikačného usmernenia

B.II.b.3. zmena vo výrobe lieku, zahrňujúca medziprodukt vo
výrobe lieku

**Doplnený bod g - zmena nekritických parametrov procesu, kde bol
proces navrhnutý a optimalizovaný pri použití rozvinutých
prístupov farmaceutického vývoja (DS)- IA**

Revízia klasifikačného usmernenia

B.II.b.4. zmena vo veľkosti šarže lieku,

Bod c- zmena vyžaduje posúdenie porovnateľnosti pre

biologické/imunologické lieky **alebo novú bioekvivalenčnú**

štúdiu- typ II

Bod e- zväčšenie viac ako 10 násobok pre **(perorálne) liekové**

formy s okamžitým uvoľňovaním -IB

Revízia klasifikačného usmernenia

B.II.c.5. zmena výrobcu novej pomocnej látky

- a) Je súčasťou tej istej farmaceutickej skupiny- IAin
- b) nový výrobca novej pomocnej látky, -vyžaduje aktualizáciu dokumentácie- typ II
- c) Nový výrobca novej biologickej pomocnej látky- typ II

Revízia klasifikačného usmernenia

B.II.d.1 zmena špecifikácie lieku

Pod bodom d) odstránenie nesignifikantného parametra-

doplnené **ako napríklad zápach, alebo test totožnosti pre
farbivá a ochucovadlá (IA)**

Doplnené body h)- aktualizácia dokumentácie v súlade s

monografiou Ph.Eur(IAin)

**g) Ph.Eur 2.9.40.-Dávková rovnorodosť nahrádza Ph.Eur
2.9.5, rsp 2.9.6. (IB)**

Revízia klasifikačného usmernenia

B.II.d.2 zmena v testovaní lieku

Pod bodom c) doplnená **podstatná** zmena alebo **nahradenie** biologickej/imunologickej /imunochemickej metódy alebo **nahradenie biologického referenčného štandardu, ktoré nepokrýva schválený protokol (Typ II)**

Doplnený bod e) **aktualizácia metódy v súlade s Ph.Eur (IA)**
f) Zabezpečuje súlad s Ph.Eur a odstráni referenciu na internú metódu a číslo metódy (IA)

Revízia klasifikačného usmernenia

B.II.e.1 zmena v primárnom obale

Pod bodom b) doplnená zmena v type obalu alebo pridanie

nového obalu

Doplnený bod 3) odstránenie primárneho obalu, ktoré nevedie k

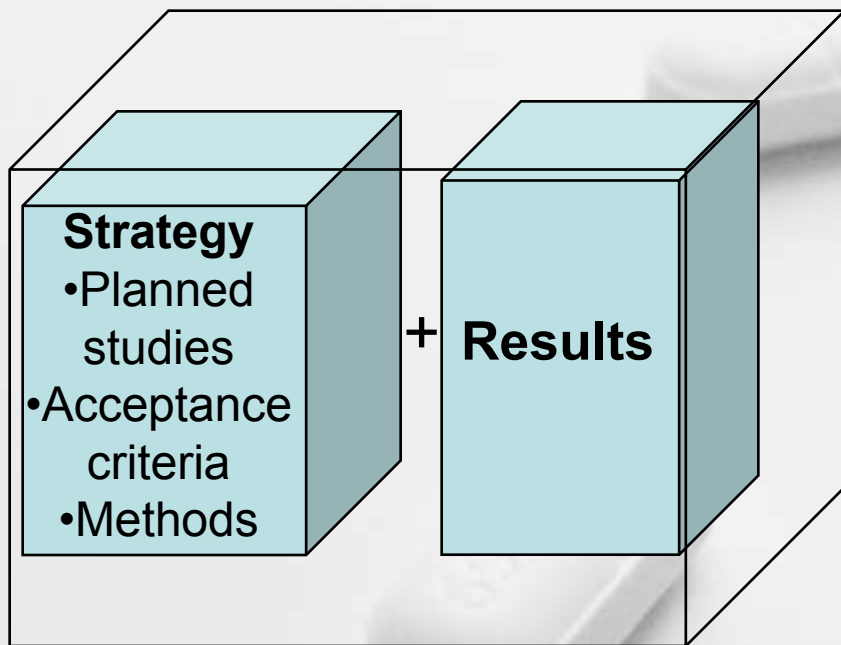
úplnému odstráneniu sily alebo liekovej formy.(IA)

Protokol o riadení zmeny

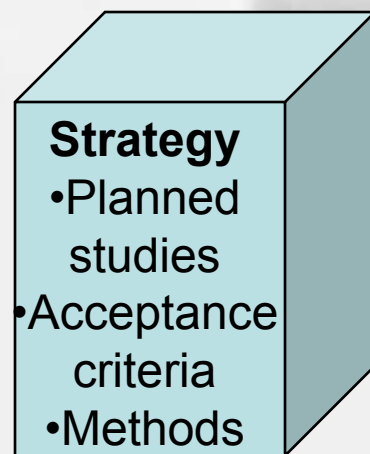
Nový koncept, ktoré prinieslo klasifikačné usmernenie, a zahŕňa zmeny, ktoré by chcel výrobca implementovať počas života lieku a ako takéto zmeny budú pripravené a overené.

Je to postupný proces, ktorý umožňuje v prvom kroku (napr. aj počas registrácie lieku) posúdiť stratégiu, metódy a následne len posúdiť výsledky.

Post approval Change Management Protocols

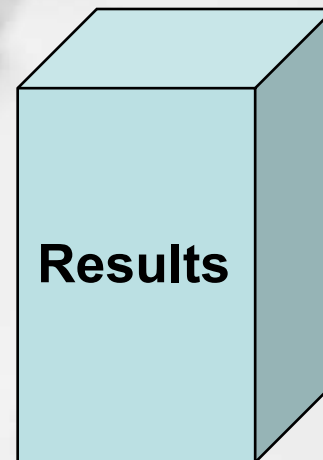


Currently
Evaluation of a proposed variation as a 'whole' (Strategy + Results)



Early Step 1:
Submission of a Change Management Protocol

↓
Type II Variation



Fast Step 2:
Reporting of implementation of a change in accordance with an approved protocol

↓
Type IA or IB Variation

Problémy pri podaniach žiadostí o zmenu

- ❖ Aktualizácia ASMF bez podania skupinovej zmeny so všetkými požadovanými zmenami
- ❖ Zmena špecifikácie lieku, bez požiadavky na zmenu čísla špecifikácie
- ❖ B.II.d.1 odstránenie nesignifikantného parametra špecifikácie- zahŕňa často parametre, ktoré nemožno označiť ako nesignifikantné (limit pre nečistotu)
- ❖ Zmena veľkosti šarže pre biologickú látku vyžadujúce posúdenie porovnateľnosti

Problémy pri podaniach žiadostí o zmenu

- ❖ Sprísnenie limitu špecifikácie (alebo medzioperačnej kontroly)- príklad- pevnosť tabliet zo 60N sa mení na 45 N
- ❖ Zmena špecifikácie pomocnej látky- v skutočnosti sa jedná o zmenu v súlade s revidovanou monografiou Ph.Eur, alebo v súlade s harmonizovanou monografiou na mikrobiologickú čistotu
- ❖ Chýba príslušná dokumentácia ku požadovanej zmene- napr pri zmene metódy, musí byť nová metóda predložená a validovaná

Odporúčaná postup pri podávaní žiadosti o zmenu

1. **Klasifikovať** požadovanú zmenu podľa **platného** klasifikačného usmernenia
2. **Skontrolovať** správne zoskupenie podľa Procedurálneho usmernenia CMDh
3. V prípade, že zmena **nie je klasifikovaná** - pozrieť aktualizovaný zoznam nezaradených zmien „z“ ŠÚKL
4. Ak zmena **nie je v zozname** - návrh „z“ klasifikácie konzultovať s oddelením národných registrácií

Ďakujem za pozornosť!

