

Regulativne zahteve za vrednotenje zdravil

mag. Maja Lušin, mag. farm., spec.

Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)

Fakulteta za farmacijo,
november 2009



Vsebina predstavitve

- Namen vrednotenja zdravil
- Zakonodaja in vodila pri ocenjevanju
- Tehnični vidiki ocenjevanja (obrazci)
- Ugotovljene pomanjkljivosti
- Primer delne ocene dokumentacije o kakovosti

Namen vrednotenja zdravil

Direktiva 2001/83/EC

(2) Osnovni cilj vseh predpisov, ki urejajo izdelavo, promet in uporabo zdravil, mora biti **varovanje javnega zdravja**.

(3) Ta cilj pa je treba doseči s sredstvi, ki ne bodo ovirala **razvoja farmacevtske industrije** ali **prometa** z zdravili v Skupnosti.

Dovoljenje za promet z zdravilom (DzP)

Zdravilo je lahko v prometu, če ima dovoljenje za promet, ki ga je izdal/izdala

- nacionalni organ, pristojen za zdravila
nacionalno dovoljenje za promet na osnovi NP, MRP ali DCP postopka
- Evropska komisija
dovoljenje za promet Skupnosti (CP postopek)

EU pristop k regulativi zdravil

- Dokumentacijo pripravi predlagatelj (podatki izdelovalca zdravila)
- Pristojni organi za zdravila ovrednotijo (ocenijo) predloženo dokumentacijo
- Zdravilo sprostiti na trg (z izjemo rižičnih zdravil) izdelovalec zdravila

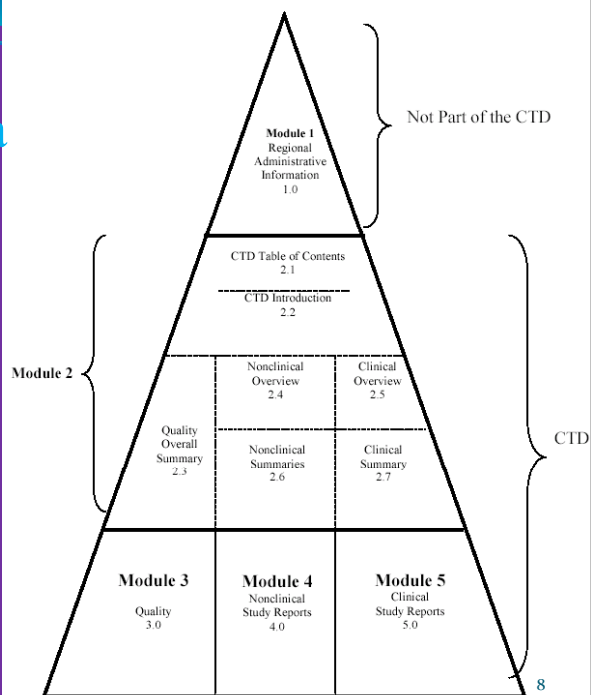
osnova je ZAUPANJE

Vrednotenje zdravil-ocena dokumentacije

- Ocena dokumentacije → poročilo/mnenje o zdravilu
→ izdaja dovoljenja za promet z zdravilom
- Poročilo/mnenje o zdravilu vključuje oceno dokumentacije o:
 - **kakovosti**
 - **varnosti**
 - **učinkovitosti**
 - **podatke o zdravilu (PL, SmPC, označevanje)**
- Poročilo/mnenje o zdravilu navaja razloge za odobritev ali zavrnitev predlaganih indikacij zdravila ob upoštevanju koristi in tveganja uporabe zdravila

Dokumentacija za pridobitev DzP

- CTD format
- EU, USA, Japonska
- le za humana zdravila



Ocena posameznega dela dokumentacije

Ocenjuje se posamezen modul (npr. M 3) in ustrezen povzetek v M 2 (npr. M 2.3)

Modul 2 - povzetki

- so povzetki predlagatelja (izdelovalca), ki pa morajo biti konstruktivno kritični
- navedeni morajo biti podatki o izvedencu, vključno z življenjepisom in opredelitev povezave med izvedencem in naročnikom
- podpisi izvedencev

Ocena dokumentacije-postopki

Ocena dokumentacije je potrebna za:

- pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom
- vzdrževanje dovoljenja za promet z zdravilom:
 - spremembe predložene dokumentacije
 - podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom

Zakonodaja in vodila pri ocenjevanju


Delitev zakonodaje in vodil pri ocenjevanju

direktive, uredbe, Ph. Eur.

smernice, Q/As,
podatkovne baze
EU sodne prakse,
farmakopeje držav
članic,
javno dostopna strokovna
literatura

pravno zavezujoči
akti

pravno nezavezujoči
dokumenti



Pravno zavezujoči akti

- Direktiva 2001/83/EC
- Direktiva 2003/63/EC o spremembi direktive 2001/83/EC
 - Priloga I, ki predpisuje strokovne in tehnične standarde za pridobitev DzP
 - standardi glede kakovosti
 - farmakološko-toksikološki standardi (varnost)
 - klinični standardi in protokoli (učinkovitost)
- Uredba 1234/2008 o spremembah pogojev dovoljenj za promet z zdravili (zamenjala je uredbo 1084/2003)
- Ph. Eur.

Ph. Eur.

- Priloga I (2003/63/EC)-uvod
 - V zvezi z delom dokumentacije o kakovosti se uporabljajo monografije in splošna poglavja Ph. Eur.
- Monografije (posameznih substanc in splošne monografije- npr. farmacevtske oblike) so obvezujoče
- Splošna poglavja (npr. analizni postopki) sama po sebi niso obvezujoča; obvezujoča postanejo, kadar je nanje sklic v posamezni monografiji
 - Uporabljajo se lahko tudi pri substancah za katere ni monografije v Ph. Eur.
- Ph. Eur. monografije/splošna poglavja in EMEA smernice se dopolnjujejo (npr. smernice so reference v Ph. Eur., Q/A glede uporabe Ph. Eur. so objavljena na EMEA spletni strani)

Pravno nezavezujoči dokumenti

Priloga I (2003/63/EC)-uvod

- Pri pripravi dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je potrebno upoštevati znanstvene smernice (guidelines) o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil
- Smernice pripravijo delovne skupine znanstvenih odborov EMEA (CXMP)ali (V)ICH, sprejmejo pa jih znanstveni odbori

Smernice

- Podaja priporočila predlagateljem, imetnikom DzP, pristojnim organom za zdravila kako lahko na najprimernejši način izpolnijo zahteve iz farmacevtske zakonodaje
- So osnova za harmonizacijo na področju zdravil :
 - Uporabljajo se v vseh državah EU
 - Uporabljajo se za vse vrste postopkov (NP, MRP, DCP, CP)
 - Predlagateljem olajšajo in pospešijo pripravo dokumentacije
- Upošteva se jih pri oceni dokumentacije, razen če predlagatelj predloži ustrezno utemeljitev da je predlagan alternativni pristop boljši kot v zadevni smernici
- Smernice za posamezne dele dokumentacije (razdeljene v skupine glede na strukturo CTD) so dosegljive na spletni strani EMEA

Vrste smernic

- Smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti
- Smernice o dobri proizvodni praksi
- Farmakovigilančne smernice
- Smernice o najvišje dovoljenih ostankih zdravil
- Smernice o dobri klinični praksi in izvajanju kliničnih študij
- Smernice o dobri distribucijski praksi
- ...

Maja Lušin, JAZMP

17

Smernice-spletna stran EMEA

European Medicines Agency - Scientific Guidelines for Human Medicinal Products - Quality Guidel - Windows Internet Explorer

http://www.emea.europa.eu/humans/human/guidelines/quality.htm

European Medicines Agency - Scientific guideline for ...

European Medicines Agency

RSS Feed | Home | Sitemap | Links | Help |

All documents Search

Advanced Search | Search Tips

About Us | What's New | Human Medicines | Veterinary Medicines | Inspections | General Reporting

Scientific Guidelines for Human Medicinal Products

Quality Guidelines

Concept Paper | Draft Guideline | Adopted Guideline | Overview of Comments

| Title | Reference Number | Publication Date | Effective Date | Other Remarks |
|--|-------------------------|-----------------------------------|----------------|--------------------------------|
| Active substance | | | | |
| Active Substance Master file procedure | CPMP/QWP/ 227/02 Rev. 2 | Release for consultation Apr 2006 | | Deadline for comments Aug 2006 |
| Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier | CPMP/QWP/297/97 Rev. 1 | Jun 2004 | Feb 2005 | |
| Active Substance Master File Procedure | CPMP/QWP/227/02 Rev. 1 | Apr 2005 | Aug 2004 | |
| Chemistry of New Active Substances | CPMP/QWP/130/96 Rev. 1 | Dec 2003 | Feb 2004 | |
| Investigation of Chiral Active Substances | 3CC29A | Oct 1993 | Apr 1994 | |
| Chemistry of Active Substances | 3AQ5A | | Oct 1987 | |
| Manufacturer of the medicinal product | | | | |

Maja Lušin, JAZMP

18

Priprava smernic CXMP

- Transparentnost priprave (možnost pripomb, usklajeno stališče vseh pristojnih organov držav članic EU)
- Potek
 - Priprava vsebinske predloge (concept paper)
 - ✓ Uvrstitev v program ustrezne delovne skupine
 - ✓ Določitev poročevalca
 - Sprejem “concept paper” in javna razprava (navadno 3 mesece)
 - Sprejem osnutka smernice (draft guideline) in ponovna javna razprava (navadno 6 mesecev)
 - Zbiranje pripomb in sprejem smernice (final guideline) ter njena objava

Priprava smernic (V)ICH (1/2)

- Namen ICH: harmonizacija zahtev za pridobitev DzP v EU, USA in Japonski
 - Problematika: npr. smernice o kakovosti le za nove učinkovine/zdravila, ne pa tudi za generike
- Cilj: bolj ekonomična uporaba človeških, živalskih in materialnih virov ter odprava nepotrebnih zakasnitev pri prihodu novih zdravil na trg (vendar ne na račun zmanjšanja varovanja javnega zdravja)
- Udeleženci v procesu:
 - EU: Evropska komisija in European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
 - Japonska: Ministry of Health, Labor and Welfare, JP(MHLW) in Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)
 - USA: US Food and Drug Administration (FDA) in Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (Pharma)
 - opazovalci: Canada, WHO, Eur. Free Trade Ass. International Federation of Pharmaceutical manufacturers & Associations

Priprava smernic (V)ICH (2/2)

Petstopenjski proces

1. Priprava osnutka smernice (draft guideline), sodelujejo izvedenci vseh 6 udeležencev
2. Soglasje vseh 6 udeležencev (podpis osnutka)
3. Regulativna posvetovanja (na vseh 3 agencijah) usklajevanje pripomb
4. Sprejem smernice
5. Implementacija (v EU sprejem smernice s strani CXMP)

EMA “Questiones/Answers”

- Stališče EU pristojnih organov glede pomembnih/pogostih vprašanj
- Dokumente pripravijo delovne skupine EMA, sprejme jih CXMP
- Za razliko od smernic niso v javni razpravi
- Q/A dokumenti so objavljeni na spletni strani EMA

Podatkovne baze

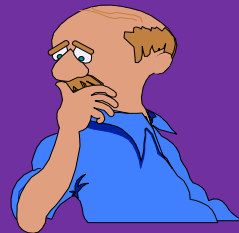
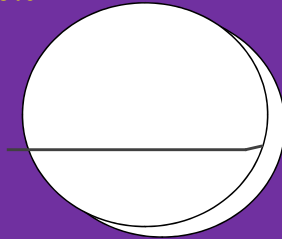
- Posamezne delovne skupine EMEA (npr. QWP) vodijo podatkovne baze s stališči delovne skupine glede vprašanj, ki niso vključena v smernice ali glede razlage smernic
- Dostopne so ocenjevalcem-izvedencem pristojnih organov, ne pa predlagateljem (industriji)
- Pripomorejo k harmonizaciji pri ocenjevanju (v istem primeru enake odločitve različnih pristojnih organov)

Namen zakonodaje in vodil za ocenjevanje ^{1/3}

- Ocena dokumentacije v ustreznem roku
- Transparentnost poročil
 - Uporaba obrazcev
 - Ocena ne sme temeljiti zgolj na povzetkih (M 2), poudarjene morajo biti prednosti in pomanjkljivosti
 - Razlaga glede skladnosti z zakonodajo, smernicami
 - Jasen zaključek (ustrezno ali pomanjkljivosti)
 - Ocenjevalec se mora zavedati, komu so poročila namenjena (drugim ocenjevalcem, industriji, zdravstvenim delavcem, pacientom-ocena je osnova za pripravo Evropskega javnega poročila o zdravlju, EPAR)

Namen zakonodaje in vodil za ocenjevanje 2/3

- Pristop, ki temelji **na oceni tveganja** (ocena razmerja med koristjo in tveganjem)
 - povezava med ocenami posameznih delov dokumentacije , npr.
 - ✓ nečistote
 - ✓ BEQ



too large to swallow

Namen zakonodaje in vodil za ocenjevanje 3/3

- Doslednost pri izdelavi poročil
 - Upoštevanje zakonodaje, smernic, Q/A
 - Enaka odločitvev kot v podobnih primerih v prejšnjih ocenah
- **Harmonizacija** vrednotenja med državami članicami
 - medsebojno priznavanje mnenj/poročil o zdravilu
 - CMS paralelno ne ocenjuje dokumentacije
 - Racionalna izraba izvedenskih potencialov v EU

Pristop k harmonizaciji I



Maja Lušin, JAZMP

27

Pristop k harmonizaciji II

- enotni obrazci
- skupni treningi izvedencev (ocenjevalcev)
- podatkovne baze ocenjevalcev



Maja Lušin, JAZMP

28

Tehnični vidiki ocenjevanja (obrazci)

Obrazci

Različni za različne vrste postopkov:

- CP → spletna stran EMEA
- MRP, DCP → spletna stran vodij agencij za zdravila (HMA)
- NP → nacionalne agencije

Različni glede na vrste vlog:

- za zdravila z lastno dokumentacijo: ločeni obrazci za oceno kakovosti, nekliničnega in kliničnega delala ter obrazec za povzetek
- za generična zdravila : ločena obrazca za oceno kakovosti, BEQ ter obrazec za povzetek
- za različne faze ocenjevanja (npr. D80, D120, D150...)

Obrazec-ocena posameznega dela dokumentacije

Administrativni podatki:

- Časovni potek postopka in datum poročila
- Država poročevalka oz. RMS in vključene CMS
- Predlagatelj in podatki o zdravilu (vključno referenčno zdravilo pri generičnih vlogah)
- Izvedenci (ocenjevalci) in kontaktna oseba

Strokovna ocena:

- Zahteva za GXP inšpekcijski nadzor
- Ocena posameznih poglavij glede na strukturo CTD
- Pripombe na PL, SmPC in označevanje
- Zaključek ocene
- Vprašanja-ugotovljene pomanjkljivosti

Primer obrazca-ocena kakovosti



Dokument
ma Microsoft Office

Obrazec-povzetek

- Administrativni podatki-enako kot za oceno posameznega dela dokumentacije
- Predlog za izdajo/zavrnitev DzP
- Zaključek in ocena razmerja med koristjo in tveganjem
- Vprašanja-ugotovljene pomanjklivost:
 - kakovost
 - neklinični podatki
 - klinični podatki
- Pogoji za izdajo DzP in ocena PI (PL, SmPC in označevanje, vključno z oceno preverjanja berljivosti PL)
- Priloge, če so potrebne (npr. vprašanja na zaprt del ASMF)

Primer obrazca - povzetek



Dokument
ma Microsoft Office

Ugotovljene pomanjkljivosti

Vprašanja za predlagatelja

Ocenjevalec mora presoditi:

- ali je za vprašanje podlaga v zakonodaji/smernicah
- kaj bo odgovor doprinesel k oceni kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila (izogniti se nepotrebnim vprašanjem)

Delitev vprašanj:

- bistvene pomanjkljivost oz. možno resno tveganje za javno zdravje (major objections-potential serious risk to public health)
- druga vprašanja (other concerns-points for clarification)

Resno tveganje za javno zdravje (1/2)

- V direktivi 2001/83/EC ni natančne definicije
- Smernica “Guideline on the definition of a potential serious risk to public health”
 - namen: definirati izjemne primere, ko CMS zavrne RMS poročilo/oceno o zdravilu
 - CMS mora podati podrobno razlago razlogov
- Definicija: primeri, ko obstaja velika verjetnost, da bo predlagana uporaba zdravila povzročila resno nevarnost za zdravje ljudi
- Resno tveganje “lahko povzroči smrt, ogroža življenje, povzroči hospitalizacijo ali jo podaljša, povzroči trajno ali znatno invalidnost ali nezmožnost ali prirojeno anomalijo/prirojeno napako”

Resno tveganje za javno zdravje (2/2)

- Ocena resnega tveganja za javno zdravje mora vedno biti povezana s celotno oceno razmerja med koristjo in tveganjem
- Primeri resnega tveganja za javno zdravje:
 - Kakovost: predlagani postopki izdelave in kontrole ne zagotavljajo, da ne bo prišlo do večjih odstopanj v kakovosti zdravila
 - Varnost: pomanjkanje dokazil o vseh vidikih varne porabe zdravila pri ciljni populaciji
 - Učinkovitost: predloženi podatki za predlagane indikacije, ciljne populacije in odmerjanje ne zadoščajo za dokaz učinkovitosti zdravila ali v primeru generikov, če BEQ ni dokazana

Primer delne ocene dokumentacije o kakovosti

Stabilnostna študija, raztopina za injiciranje (ampule), generik

Maja Lušin, JAZMP

39

Stabilnostna študija, raztopina za injiciranje

| | čas (meseči) | vsebnost (mg/ml) | Nečistote (%) | pH | izgled |
|----------------|--------------|------------------|---------------|-----|---------|
| 5 °C | 0 | 0.99 | 0.1 | 4.7 | ustreza |
| | 3 | 1.00 | 1.2 | 4.7 | ustreza |
| | 6 | 0.97 | 2.0 | 4.6 | ustreza |
| | 12 | 0.95 | 3.0 | 4.5 | ustreza |
| | 18 | 0.94 | 4.0 | 4.5 | ustreza |
| | 24 | 0.92 | 5.5 | 4.4 | ustreza |
| 25° C/60 % RH | 0 | 0.99 | 0.1 | 4.7 | ustreza |
| | 3 | 0.95 | 3.2 | 4.3 | ustreza |
| | 6 | 0.94 | 5.5 | 4.4 | ustreza |
| | 12 | 0.88 | 10.5 | 4.2 | ustreza |
| Svetloba, 5° C | 0 | 0.99 | 0.1 | 4.7 | ustreza |
| | 1 | 0.95 | 2.0 | 4.4 | ustreza |
| | 3 | 0.95 | 5.8 | 4.1 | ustreza |
| | 6 | 0.84 | 13.2 | 3.9 | ustreza |

Maja Lušin, JAZMP

40

Kaj je potrebno oceniti?

- Rok uporabnosti
- Specifikacijska meja za vsebnost ob izteku roka uporabnosti (ob sproščanju je 95 – 105 %)
- Pogoji shranjevanja
- Označevanje

Zadevne smernice

- Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products
- Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances
- Evaluation of Stability Data (ICH Q1E)
- Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products (ICH Q1B)

Smernica: Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products 1/2

- Pogoji testiranja naj zadostijo pogojem shranjevanja, transporta in uporabe
- Stabilnostne študije - izhodišče
 - **Realni testi stabilnost**
 - $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ ali $30 \pm 2^\circ\text{C}/65 \pm 5\% \text{RH}$, najmanj 6 mesecev
 - **Vmesni pogoji:**
 - $30 \pm 2^\circ\text{C}/65 \pm 5\% \text{RH}$, najmanj 6 mesecev
 - **Pospešeni testi stabilnosti**
 - $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$, najmanj 6 mesecev
- Stabilnostne študije za shranjevanje v hladilniku:
 - **Realni testi stabilnost**
 - $5 \pm 3^\circ\text{C}$, najmanj 6 mesecev
 - **Pospešeni testi stabilnosti**
 - $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$, najmanj 6 mesecev

Maja Lušin, JAZMP

43

Smernica: Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products 2/2

- In general, “significant change” for a finished product is defined as:
 - A 5 % change in assay from its initial value;
 - Any degradation product exceeding its acceptance criterion;
 - Failure to meet the acceptance criteria for appearance, physical attributes, and functionality test (e.g., colour, phase separation, resuspendibility, caking, hardness, dose delivery per actuation);
- And, as appropriate for the dosage form:
 - Failure to meet the acceptance criterion for pH; or
 - Failure to meet the acceptance criteria for dissolution for 12 dosage units.

Maja Lušin, JAZMP

44

Smernica: Declaration of Storage Conditions 1/2

| Testing conditions | Required labelling | Additional labelling * |
|--------------------|---|------------------------|
| 5°C ±3°C long term | Store in a refrigerator or Store and transport refrigerated ****, ** | Do not freeze |

* A risk of deterioration due to physical changes if subjected to low temperatures.

** The SPC and PL should include the temperature range (2°C to 8°C)

**** Data at 25°C/60%RH (AC) should be taken into account when deciding whether or not transport under refrigeration is necessary.

Maja Lušin, JAZMP

45

Smernica: Declaration of Storage Conditions 2/2

| | Storage problem | Additional labelling statements |
|---|------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Sensitivity to light** | Store in the original package |
| 2 | Sensitivity to light** | Keep container*** in the outer carton |

** Details of evaluation are included in the CPMP/ICH Guideline on photostability testing.

*** The actual name of the container should be used, e.g. bottle, blister

Maja Lušin, JAZMP

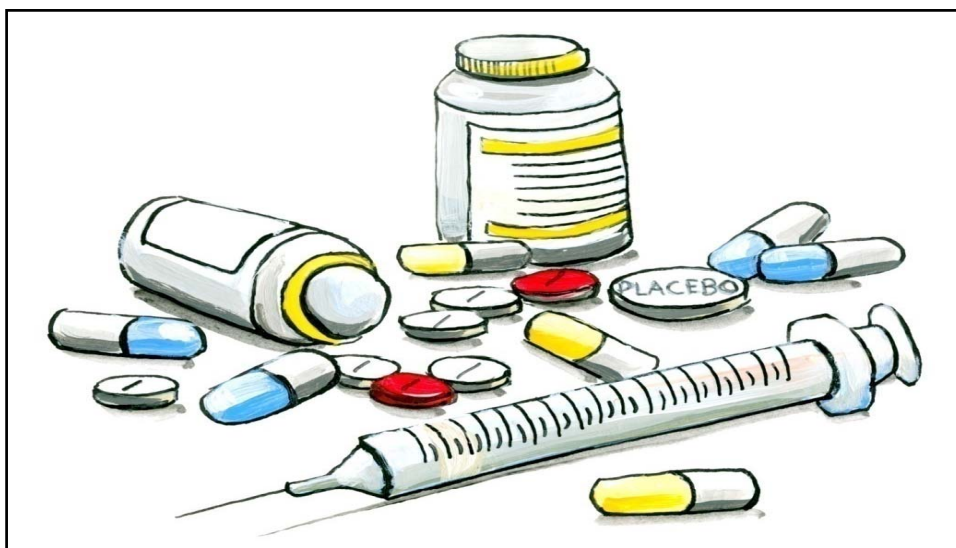
46

Uporabljene okrajšave

| | |
|----------|---------------------------------------|
| ASMF | glavni dosje o učinkovini |
| BEQ | bioekvivalenca |
| CMS | zadevna država članica |
| CP | centralizirani postopek |
| DCP | decentralizirani postopek |
| DzP | dovoljenje za promet z zdravilom |
| EMA | Evropska agencija za zdravila |
| EU | Evropska unija |
| ICH | Mednarodna konferenca o harmonizaciji |
| MRP | postopek z medsebojnim priznavanjem |
| NP | nacionalni postopek |
| Ph. Eur. | Evropska farmakopeja |
| PI | informacije o zdravilu |
| PL | navodilo za uporabo |
| Q/A | vprašanja/odgovori |
| RMS | referenčna država članica |
| SmPC | povzetek glavnih značilnosti zdravila |

Maja Lušin, JAZMP

47



Vprašanja?

Maja Lušin, JAZMP

48