



NOVÉ POKYNY TÝKAJÍCÍ SE KVALITY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Chemické léčivé látky a přípravky je obsahující

Mgr. Kristýna Průchová

Oddělení posuzování farmaceutické dokumentace

OBSAH

- 👁 Pojmy týkající se pokynů
- 👁 Léčivá látka
- 👁 Výroba
- 👁 Nečistoty
- 👁 Analytické metody
- 👁 Pomocné látky
- 👁 Stabilita
- 👁 Farmaceutický vývoj
- 👁 Specifické typy přípravků

POJMY TÝKAJÍCÍ SE POKYNŮ

- ☞ Concept paper = návrh změny, revize nebo vytvoření dokumentu
- ☞ Reflection paper = vědecký podklad, který vysvětluje a upřesňuje pohled evropských agentur na určitou problematiku
- ☞ Draft guideline = návrh pokynu
- ☞ Adopted guideline = schválený pokyn

LÉČIVÁ LÁTKA

- 🌀 **Reflection Paper on requirements for selection and justification of starting materials for the manufacture of chemical active substances, EMA/448443/2014, přijato 09/2014**
- 🌀 Doplnuje a vysvětluje část 5 pokynu ICH Q11 (Development and manufacture of drug substances)
- 🌀 Dostatečně popsaná syntéza LL
- 🌀 Kritické kroky – použití/vznik genotoxických látek, rozpouštědla 1. třídy, těžké kovy
- 🌀 Komerčně dostupný vstupní materiál – profil nečistot, specifikace
- 🌀 Meziprodukt nelze označit za vstupní materiál
- 🌀 SVP

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500175228.pdf

🌀 Reflection Paper on the use of cocrystals and other solid forms of active substances in medicinal products, CHMP/CVMP/QWP/136250/2014, konec konzultace 31.10.2014

- 🌀 Kokrystaly = nová možnost volby pevné formy sloučeniny pro léčiva
- 🌀 postavení kokrystalů v legislativě a vztah mezi kokrystaly a dalšími pevnými formami LL

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500170467.pdf

🌀 Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template", EMA/334808/2014, pokyn z 21. 5. 2014, platný od 07/2014

Léčivá látka – k připomínkování

- ☞ Reflection paper on the chemical structure and properties criteria to be considered for evaluation of New Active Substance (NAS) status of chemical substances, EMA/CHMP/QWP/104223/2015, komentáře do 7/2015

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/04/WC500186193.pdf

- ☞ Draft of Guideline on the chemistry of active substances, EMA/CHMP/QWP/96664/2015, komentáře do 10/2015

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/04/WC500186194.pdf

Guideline on Process Validation for Finished Products - information and data to be provided in regulatory submissions, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, platnost od 08/2014

- ☞ Tradiční proces validace - aktualizace
- ☞ Kontinuální proces validace (CPV=continuous process verification)
- ☞ Kombinace tradičního a CPV
- ☞ Přepřerování Anexu I s ohledem na CPV
- ☞ Anex II = standard/non-standard process
 - (vysoce) specializované postupy, které mohou být komplexní a je třeba se jim zvlášť věnovat (přidáno zpracování za aseptických podmínek)
 - Nestandardní metody sterilizace (terminální sterilizace – vlhkým teplem, ozáření)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162136.pdf

Výroba – rozpracované dokumenty

- 🌀 Concept paper on the need for revision of the note for guidance on manufacture of the finished dosage form, EMA/CHMP/QWP/324350/2013, konec konzultace 31.12.2013

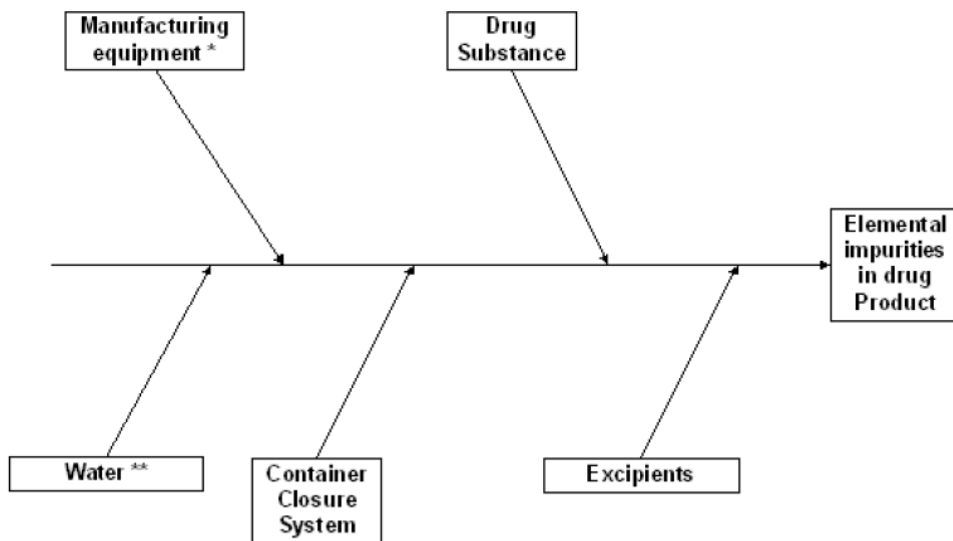
http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500145287&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

NEČISTOTY

ICH guideline Q3D on elemental impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, 12/2014

Platnost pro nové žádosti o registraci od 6/2016, pro dříve registrované přípravky od 12/2017

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf



***Risk reduced through process understanding, equipment selection & qualification and GMP**

****Risk reduced by complying with compendial standards for water quality**

ANALYTICKÉ METODY

- 🕒 **Guideline on Use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations – Revision 2, EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 2, platnost od 12/2014**
- 🕒 Návod pro použití NIRS techniky, vývoj, kalibrace a validace, použití chemometrických statistik pro kvalitativní a kvantitativní analýzu a využití v PAT (Process Analytical Technology) a RTRT (Real Time Release Testing strategy)
- 🕒 Změny v rámci schváleného rozsahu a postupu NIRS (např. upgrade softwaru, náhrada vybavení stejným) → pod GMP
- 🕒 Změny mimo schválený rozsah a postup NIRS (např. změna limitu specifikace, změna typu spektrofotometru) → žádost o změnu v registraci

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167967.pdf

POMOCNÉ LÁTKY

Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use, CPMP/463/00 rev. 1

-  Revize pokynu CPMP/463/00 rev. 1, 7/2003
-  Z hlediska bezpečnosti zaměřeno na např. pediatrickou populaci, těhotné ženy, atd.
-  Přidání dalších cest podání
-  Úprava prahových hodnot pro nutnost uvedení pomocné látky v textech
-  Přeformulování a aktualizace informací uvedených v příbalové informaci
-  Přidání nových pomocných látek
-  Návrhy změn publikovány jako Q&A (možnost komentovat)
-  PROZATÍM STÁLE PLATNÝ CPMP/463/00 rev.1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf

Příklad: kyselina benzoová a benzoáty v současném pokynu

Přidání cesty podání

Úprava prahových hodnot

Informace pro pacienta

Další informace pro zdravotnické pracovníky

Name	Route of Administration	Threshold	Information for the Package Leaflet	Comments
Benzoic acid and benzoates: for example: E210 benzoic acid E211 sodium benzoate E212 potassium benzoate	Topical	Zero	Mildly irritant to the skin, eyes and mucous membranes.	
	Parenteral	Zero	May increase the risk of jaundice in newborn babies.	

Příklad: kyselina benzoová a benzoáty po revizi pokynu

Name	Route of Administration	Threshold*	Information for the Package Leaflet	Comments (for health care professionals)
Benzoic acid and benzoates: for example: E210 benzoic acid E211 sodium benzoate E212 potassium benzoate	Parenteral, oral	Zero	The amount of <benzoic acid /benzoate salt> per each <volume/unit> is xx mg.	The amount of <benzoic acid /benzoate salt> in mg per <volume> should be also stated in the SmPC.
			May increase jaundice (yellowing of the skin and eyes) in pre-term and full-term jaundiced neonates.	Increase in bilirubinaemia following its displacement from albumin may increase neonatal jaundice which may develop into kernicterus (non-conjugated bilirubin deposits in the brain tissue).
	Topical	Zero	The amount of <benzoic acid /benzoate salt> per each <volume/unit> is xx mg.	
			May increase jaundice (yellowing of the skin and eyes) in pre-term and full-term jaundiced neonates because of its absorption through the skin.	Absorption through the immature skin of neonates is significant. Increase in bilirubinaemia following its displacement from albumin may increase neonatal jaundice which may develop into kernicterus (non-conjugated bilirubin deposits in the brain tissue).
			May be irritant to the skin, eyes and mucous membranes.	May cause non-immunologic immediate contact reactions by a possible cholinergic mechanism.

STABILITA

- 🕒 **Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation, EMA/CHMP/CVMP/QWP/441071/2011- Rev.2, platnost od 10/2014**
- 🕒 Revidována v souladu s nařízením Komise č. 1234/2008
- 🕒 Týká se chemických účinných látek, rostlinných látek a přípravků, které je obsahují
- 🕒 Obecné požadavky na testování stabilit při změnách v registraci typu IA, IB a II
- 🕒 Požadavky na předkládané stabilitní údaje, které by měly být součástí dokumentace u jednotlivých změn typu II (viz pokyn část 6)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500164972.pdf

FARMACEUTICKÝ VÝVOJ

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2, platnost od 15.2.2014

“The principles of this guideline should be considered during the pharmaceutical development of all paediatric medicines as proposed in marketing-authorisation applications (MAAs) or applications to extend or vary marketing authorisations to the paediatric population (MAVs). Depending on the phase of the development, the principles of this guideline should also be considered for the purpose of the paediatric investigation plan (PIP) applications. While taking into account that the regulation of medicinal products must be fundamentally aimed at safeguarding public health, it is important to realize that this aim must be achieved by means that do not impede the free movement of safe medicinal products within the Union”.

→LEPŠÍ PŘÍPRAVKY PRO DĚTI

Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2

- ☞ Poskytuje další „nadstavbové“ informace a požadavky k vývoji přípravků pro děti od narození do 18 let.
- ☞ Tento pokyn je třeba číst spolu se všemi ostatními příslušnými právními předpisy EU a pokyny (viz část 3 pokynu – Legal basis).
- ☞ Forma účinné látky, pomocné látky, léková forma, zajištění správného dávkování → co je pro děti vhodné, vlastnosti přípravku, potřeba dalšího vývoje, sdílení zkušeností v oblasti přípravků určených dětem, atd.

Farmaceutický vývoj - rozpracované

- 🌀 Concept paper on the need for a reflection paper on quality aspects of medicines for older people, EMA/165974/2013, konec konzultace 13.6.2013

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500141560.pdf

- 🌀 Concept paper on the establishment of a guideline on the selection of sterilisation processes for drug products, EMA/CHMP/CVMP/QWP/128000/2014, konec konzultace 9.7.2014

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500164971.pdf

SPECIFICKÉ TYPY PŘÍPRAVKŮ

Rozdělení pokynu Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms (CPMP/QWP/604/96) na 3 samostatné (lékové formy s prodlouženým uvolňováním, transdermální náplasti a farmakokinetika)

Guideline on quality of transdermal patches, EMA/CHMP/QWP/608924/2014, platnost od 17. 06. 2015

-  Zahrnuje nové registrace a změny v registraci
-  Transdermální náplasti se systémovým účinkem
-  Požadavky na informace v modulu 3.2.P
-  Zejména diskuze o in-vitro testování – uvolňování LL, přilnavost a pronikání látek do kůže v závislosti na in-vivo chování

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179071.pdf

Guideline on quality of oral modified release products, EMA/CHMP/QWP/428693/2013, platnost od 31.01.2015

- ☞ Zahrnuje perorální lékové formy s prodlouženým a zpožděným uvolňováním založené na gastro-rezistenci X Lékové formy s pulsním a zrychleným uvolňováním pokyn nezahrnuje
- ☞ Zvážit fyziologické podmínky (př. interakce s jídlem), dělicí rýha (nedoporučuje se, ale pokud je, čím doložit)
- ☞ Vývoj disoluční metody: změna rozsahu pH medií z 1-6.8 na 1-7.5, použití enzymů musí být odůvodněno, jak doložit diskriminační sílu disoluční metody, jak popsat bioekvivalenční studii – výsledky, farmakokinetické parametry, šarže
- ☞ Porovnání disolučních profilů, in-vitro a in-vivo porovnání - vazba mezi výsledky in-vitro a farmakokinetickými parametry
- ☞ Nastavení specifikací
- ☞ Další změny v části 3 = lékové formy se zpožděným uvolňováním – nastavení specifikací, strategie kontroly

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500170465.pdf

Specifické typy přípravků – k připomínkování

- 🌀 Concept paper on development of a guideline on quality and equivalence of topical products
EMA/CHMP/QWP/558185/2014, konec konzultace 22.07.2015

http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500186088&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

- 🌀 Concept paper on Need for revision of the guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials, EMA/CHMP/QWP/126334/2015, konec konzultace 6/2015

http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500184944&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

AKTUALIZOVANÉ POKYNY EMA TÝKAJÍCÍ SE KVALITY BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A PŘÍPRAVKŮ

Ing. Dagmar Pospíšilová

Aktualizované pokyny EMA

Název	Působnost od
Guideline on the declaration of the quantitative composition / labelling of biological medicinal products that contain modified proteins as active substance EMA/CHMP/BWP/85290/2012	Září 2014
Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products EMA/CHMP/BWP/814397/2011	Září 2014
Guideline on influenza vaccines - Quality module EMA/CHMP/BWP/310834/2012	Listopad 2014
Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues EMA/CHMP/BWP/247713/2012	Prosinec 2014

Guideline on the declaration of the quantitative composition / potency labelling of biological medicinal products that contain modified proteins as active substance

- Modifikované proteiny – konjugované, pegylované, modifikace post-translační nebo aminokyselinové
- Odlišné vlastnosti, stejná nebo jiná funkce

Vyjádření obsahu a účinnosti:

Jednotky obsahu – hmotnostní,

Jednotky atributu jakosti – specifická aktivita

„in-house“ jednotky

IU – mezinárodní jednotky

Doplnuje další platné pokyny týkající se značení přípravků

Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products

- Proteolytický enzym extrahovaný ze slinivky prasat, vedlejší produkt potravinářství
- Použití např. při výrobě vakcín, specifických proteinů, přípravků moderní terapie
- Důvodem zavedení pokynu byl výskyt DNA sekvencí prasečích virů v živých atenuovaných rotavirových vakcínách

Při použití je třeba zvážit:

-  Zdrojová zvířata
-  Testování cizorodých agens
-  Výroba – kroky k odstranění virů
-  Validace inaktivace nebo odstranění virů
-  Kontrola kvality – požadavky Ph.Eur
-  Použití alternativních reagensů
-  Posouzení rizik

Guideline on influenza vaccines - Quality module

Pokyn nahrazuje

- ☞ Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96)
- ☞ Cell culture inactivated influenza vaccines - Annex to note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96)
- ☞ Points to consider on the Development of Live Attenuated Influenza Vaccines (EMA/CPMP/BWP/2289/01)
- ☞ Procedural advice on the submission of variations for annual update of human influenza inactivated vaccines applications in the centralised procedure (EMA/CHMP/BWP/99698/2007 Rev. 1)
- ☞ Annex I variation application(s) content for live attenuated influenza vaccines (EMA/CHMP/BWP/577998/2010)
- ☞ Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application (EMA/CPMP/VEG/4717/03 rev. 1)
- ☞ Guideline on Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure (EMA/CPMP/4986/03)
- ☞ Guideline on Influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context (CHMP/VWP/263499/06)
- ☞ Guideline on quality aspects on the isolation of candidate influenza vaccine viruses in cell culture (EMA/CHMP/BWP/368186/2011)

Guideline on influenza vaccines - Quality module

- 👁 Poskytuje návod pro dokumentaci potřebnou k žádosti o registraci chřipkových vakcín a pro každoroční změnu kmenů sezónní chřipky
- 👁 Vztahuje se na vakcíny inaktivované, bez adjuvantů nebo s adjuvanty založenými na squalenu, živé atenuované vakcíny
- 👁 Nevztahuje se na rekombinantní konstrukty kombinující více různých chřipkových epitopů v jednom produktu exprese, nebo na vakcíny založené na nukleových kyselinách
- 👁 Doplnuje další relevantní pokyny a monografie Evropského lékopisu

Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues

- Biosimilar - „podobné“ biologickému přípravku, který je již registrovaný
 - Na rozdíl od generik není srovnání s veřejně dostupným standardem dostatečné
- 👁 Definuje aspekty kvality nutné k prokázání biosimilarity pro biosimilar přípravky obsahující proteiny vyrobené pomocí rekombinantní DNA a jejich deriváty:
- volba referenčního přípravku, analytické metody,
 - charakterizace, biologická aktivita, čistota, specifikace přípravku
- 👁 Doplnuje další pokyny týkající se biosimilars a dalších biologických a biotechnologických přípravků

Připravované aktualizace pokynů EMA

Název	Publikováno k diskuzi
Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission EMA/CHMP/BWP/187338/2014	Duben 2014
Reflection paper: Viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus EMA/CHMP/BWP/78086/2014	Květen 2014
Revision of guideline on epidemiological data on blood transmissible infections EMA/CHMP/BWP/295676/2014	Srpen 2014



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz