

Kvalita liekov z hľadiska posudzovania

PharmDr. Dorota Distlerová

Oddelenie posudzovania kvality liekov

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

dorota.distlerova@sukl.sk

Registrácia liekov SR, 1. apríl 2025



Konflikt záujmů

„Tejto konferencie sa zúčastňujem ako individuálny expert a nereprezentujem HMPC ani QWP. Prezentované sú moje osobné názory, ktoré sa nesmú chápať ani citovať ako stanoviská HMPC/QWP.“

Declaration of Interests

“I attend this conference as an individual expert, and do not represent the HMPC/QWP. The views expressed here are my personal views, and may not be understood or quoted as being made on behalf of the HMPC/QWP or reflecting the position of the HMPC/QWP.”

Kvalita liekov z hľadiska posudzovania

- Predkladanie certifikátov CEP
- Aktuálne témy
 - Nitrozamíny
 - Oxid titaničitý

CEP

- **Certificate of suitability** to the monographs of the **European Pharmacopoeia**

→ **C-EP**

- Certifikát vhodnosti
- Vydáva EDQM
- Potvrďuje, že látku možno kontrolovať v súlade s požiadavkami monografie Európskeho liekopisu (EP)
- Kvalita farmaceutickej látky zodpovedá kvalite definovanej liekopisom
- Látka: liečivo, vstupná surovina v syntéze liečiva, excipient

CEP

- Resolution AP-CSP (07) 1 on the 'Certification of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia (Revised Version, adopted in February 2007)'
- CEP procedúra implementovaná v 1994
- Smernice 2001/82/EC a **2001/83/EC**
- *ak je liečivo predmetom monografie EP – je možné požiadať o CEP – CEP vydaný EDQM sa predloží v dokumentácii – nahrádza údaje v (určitých) kapitolách modulu 3*
- Predloženie dokumentácie k liečivu v rámci registrácie
 - **CEP**
 - ASMF
 - kompletný modul 3.2.S
- Výhody procesu pre výrobcov API, držiteľov registrácií, authority

CEP

- Chemical CEP
- Herbal CEP
- TSE CEP
 - súlad so všeobecnou monografiou EP
č. 1483 *Products with risk of
transmitting agents of animal
spongiform encephalopathies*
- Kombinované certifikáty
 - Chemical + sterility
 - Chemical + TSE

Predloženie CEP v rámci registrácie

- Kópia CEP
 - Modul 1: Annex 5.10
 - Modul 3.2.R
- Letter of Access (modul 1: Annex 5.10, resp. 5.11)
- QP deklarácia (modul 1: Annex 5.22)
- Konsolidovaná špecifikácia 3.2.S.4.1, ktorú využíva výrobca lieku (subdossier 3.2.S-dpm)
- Konsolidovaná kapitola výrobcov 3.2.S.2.1, Annex 5.8
- Kapitoly v súlade s obsahom CEP a v súlade s účelom použitia liečiva (napr. kontrola veľkosti častíc (PSD), kontrola polymorfizmu, sterilita)
- Opis metód, verifikácia metód, v prípade in-house metód ich validácia (S.4.2, S.4.3 v 3.2.S-dpm)
- Analýza šarží výrobcom lieku (S.4.4 v rámci 3.2.S-dpm)
- Informácia o referenčných štandardoch (S.5 v rámci 3.2.S-dpm)
- Stabilitné údaje, ak nie je uvedený re-test
- Validáčné údaje o procese sterilizácie, ak ide o sterilné liečivo

Predloženie CEP v rámci zmeny

- Zmeny B.III.1 (IA, IB)
- Kópia CEP
 - Modul 1: Annex 5.10
 - Modul 3.2.R
- Letter of Access (modul 1: Annex 5.10, resp. 5.11)
- Zmenené kapitoly
 - Konsolidovaná špecifikácia 3.2.S.4.1, ktorú využíva výrobca lieku (subdossier 3.2.S-dpm)
 - Konsolidovaná kapitola výrobcov 3.2.S.2.1, Annex 5.8 v prípade zmeny výrobcov
 - Ak zmena výrobcov → QP deklarácia (modul 1: Annex 5.22)
 - Údaje o referenčných štandardoch (3.2.S-dpm)
 - Analýza šarží výrobcom lieku (3.2.S-dpm)
- Kapitoly v súlade s obsahom CEP a v súlade s účelom použitia liečiva (napr. kontrola veľkosti častíc (PSD), kontrola polymorfizmu, sterilita)
- Present-proposed tabuľka, čo presne je zmenené

CEP 2.0

- Výsledok projektu *CEP of the Future*
- Elektronický dokument s digitálnym podpisom
- Novinky:
 - Uvádzajú sa OMS SPOR Org ID a Loc ID čísla pre všetky výrobné miesta
 - Prílohou je kompletná schválená špecifikácia liečiva (3.2.S.4.1)
 - In-house metódy sú naďalej súčasťou CEP (3.2.S.4.2)
 - Vypustil sa „declaration of access“ box → nahradil ho **Letter of Access** (modul 1: Annex 5.11, resp. 5.10)
 - templát je dostupný na webe EDQM
- Zmena číslovania: **R1**-CEP YEAR-123 Rev 05 → CEP YEAR-123 Rev 05

CEP 2.0

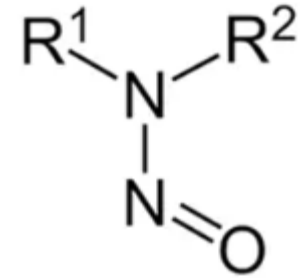
- Zníženie frekvencie revízií
- CEP sa nereviduje, ak sa nemení jeho obsah
- Renewal sa zachováva, ale nový CEP sa vydá, len ak sa mení jeho obsah
- Postupná implementácia od septembra 2023
 - CEP 2.0: nové a predĺžené certifikáty
 - Hybridný CEP: revidované certifikáty, ak sa nemení obsah
 - „starý“ CEP: platné certifikáty
 - možná dobrovoľná revízia na CEP 2.0 (špecifická revízia)
- Od implementácie (09/2023) sa všetky certifikáty vydávajú vo formáte CEP 2.0

Aktuality

- Nitrozamínové nečistoty
- Oxid titaničitý

Nitrozamíny

- Nečistoty sa objavili v 2018
- Call for review od 2019
- Termíny pre Step 1, 2, 3 uplynuli
- Ak výsledok prehodnotenia nebol oznámený autorite, je potrebné oznámiť bezodkladne → nitrosamines@sukl.sk
- Potrebné sledovať pokyny
- Zoznam AI hodnôt nečistôt v Appendixe 1
- Na základe novej/zmenenej hodnoty AI je potrebné predložiť aktualizované prehodnotenie Step 2, resp. aktualizovať dossier (Step 3)
- *AI: acceptable intake*
- EMA/409815/2020: Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/referral-procedures-human-medicines/nitrosamine-impurities>



$$\text{limit} = \frac{\text{AI}}{\text{MDD}}$$

Nitrozamíny v rámci životného cyklu lieku

Registrácia

- kompletne hodnotenie rizika prítomnosti nitrozamínov sa predkladá v **3.2.P.5.6**
- vyhodnotenie sa na úrovni lieku zahŕňa
 - syntézu liečiva (vyhodnotenie na úrovni liečiva je bežne súčasťou vyhodnotenia lieku)
 - pomocné látky
 - proces výroby
 - materiály obalu a proces balenia
 - hodnotenie v rámci stability lieku
- Pri decentralizovanom a národnom postupe registrácie sa predkladá CMDh formulár (CMDh/439/2022 (May 2022))
- [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/Nitrosamins/CMDh_439_2022_Rev.0_03_2022_clean - Template for nitrosamine risk evaluation.docx](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/Nitrosamins/CMDh_439_2022_Rev.0_03_2022_clean_-_Template_for_nitrosamine_risk_evaluation.docx)
- <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/nitrosamine-impurities.html>

Nitrozamíny v rámci životného cyklu lieku

Zmeny

- v prípade zmeny syntézy liečiva (výrobcov liečiva), pomocných látok, procesu výroby je potrebné prehodnotiť riziko nitrozamínových nečistôt
- závisí na závažnosti zmeny
- ak sa riziko prehodnocuje v súvislosti so zmenou → prehodnotenie má byť súčasťou dossieru
- ak prehodnotenie nesúvisí (len pripojené do dossieru) → prehodnotenie treba zaslať aj na nitrosamines@sukl.sk

MRP/RUP

- pred spustením MRP/RUP
- odporúča sa zopakovať analýzu rizika podľa aktuálnych požiadaviek (ak je potrebné, podať zmeny)

Požiadavky Q&A dokumentu

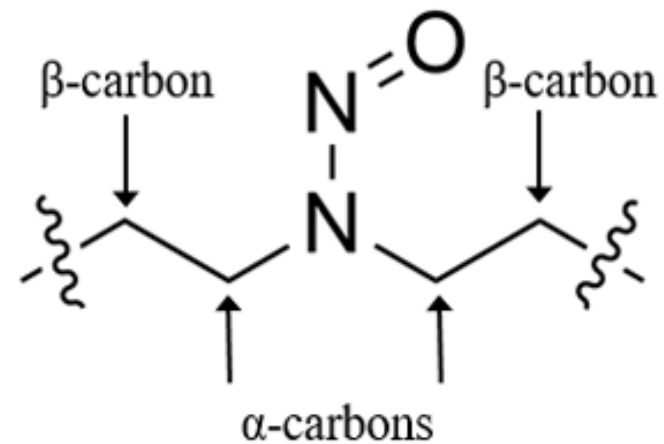
- Výpočet limitu
$$\text{limit} = \frac{\text{AI}}{\text{MDD}}$$
- analytická metóda na stanovenie nitrozamínov má byť vyvinutá v súlade s limitom podľa AI

testovanie	výsledky analýzy	metóda spĺňa požiadavky
rutinný test v rámci špecifikácie	< AI	LoQ ≤ limit podľa AI
nerutinné testovanie	< 30% limitu podľa AI	LoQ ≤ 30% limitu podľa AI
bez testovania	< 10% limitu podľa AI	LoQ ≤ 10% limitu podľa AI

- ak je nitrozamínové nečistota klasifikovaná ako nemutagénna, nie je potrebné prekladať výsledky testovania, platia požiadavky ICH Q3A/Q3B
- všetky Ames testy musia spĺňa požiadavky enhanced Ames test (EAT)
 - Ames test vyvinutý špeciálne pre nitrozamíny
 - opísaný v appendixe 3

CPCA kategórie

- Kategorizácia nitrozamínov podľa ich karcinogénneho potenciálu (Carcinogenic Potency Categorization Approach, CPCA)
- Na základe vlastností určitých štruktúrnych prvkov molekuly nečistoty
- Potency score = skóre podľa počtu alfa-uhlíkov + deaktiváčne skóre + aktivačné skóre
- Limitácie CPCA
 - Nie je možné využiť pre molekuly, ktoré nemajú priamo viazané dva atómy uhlíka na atóm dusíka
 - Atóm uhlíka sa nemôže viazať na iný heteroatóm dvojitou väzbou
 - Nitrózo-skupina sa nesmie viazať na atóm dusíka, ktorý je súčasťou aromatického kruhu



CPCA kategórie

- Hodnoty stanovené pre známe nečistoty sú v Appendixe 1

kategória	acceptable intake (AI)	komentár
1	18 ng/day	class-specific AI, vysoký karcinogénny potenciál
2	100 ng/day	karcinogénny potenciál blízky NDMA
3	400 ng/day	podobné ako kat. 2, ale v štruktúre sú deaktivované skupiny
4	1500 ng/day	nízky karcinogénny potenciál, možná metabolická aktivácia, limit TTC podľa ICH M7
5	1500 ng/day	nízky karcinogénny potenciál, nepravdepodobná metabolická aktivácia, limit TTC podľa ICH M7

Scenáre pre step 2

- **Scenár A**

- nitrozamín na úrovni $> AI$
- MAH predkladá správu:
 - limit podľa AI a MDD
 - výsledky testovania šarží
 - opis a validácia metódy
 - skúmanie príčiny vzniku nitrozamínu (root cause)
 - navrhované CAPA
- je možné požiadať o dočasný limit (tAI) podľa prístupu LTL na max. 3 roky – Q. 22
- hodnotiacu správu vypracúva Lead MS, o tAI rozhoduje každý MS samostatne
- je nutné informovať každý MS, ak MAH plánuje dovoz šarží s vyšším obsahom $> AI$ (podľa tAI)

- **Scenár B**

- nitrozamín $> 10\% AI$
- potrebné implementovať kontrolnú stratégiu – podať zmenu v registrácii

- **Scenár C**

- nitrozamín $< 10\% AI$

Scenáre pre step 2

- **Scenár D**

- nový nitrozamín bez stanoveného AI
- MAH predkladá správu
 - štruktúra nečistoty, chemický názov
 - skúmanie príčiny vzniku nečistoty (root cause)
 - stanovenie AI podľa CPCA, výpočet limitu podľa AI a MDD
 - výsledky analýzy šarží, opis a validácia metódy
 - ak je nečistota pod limitom, postupuje sa scenármi B alebo C
 - ak je nad limitom, je možné navrhnúť tAI podľa prístupu LTL na max. 3 roky – Q. 22
 - ak je nad limitom, je tiež možné testovať EAT a podľa výsledku aplikovať limit 1500 ng/deň
 - limit možno navrhnúť podľa výsledkov read across štúdie alebo in vivo štúdie
 - návrh CAPA
- je nutné informovať každý MS, ak MAH plánuje dovoz šarží s vyšším obsahom > AI (podľa tAI)

Prístup *less-than-lifetime* (LTL)

- Prístup je možné využiť len pre už registrované lieky
- LTL vychádza z požiadaviek ICH M7
- Limit sa násobí konzervatívnym faktorom podľa dĺžky trvania liečby

Dĺžka trvania liečby	Menej ako 12 mesiacov	Viac ako 12 mesiacov
Temporary AI (tAI)	13,3 x AI	6,7 x AI

- Pre kategórie 1 – 4 nesmie limit presiahnuť 1500 ng/deň
- Navrhuje MAH spolu s CAPA
- Možné aplikovať maximálne 3 roky (implementácia CAPA)
- Limit sa neimplementuje do špecifikácie lieku
- Použitie tAI musí žiadať MAH u každého MS samostatne
- Účelom prístupu LTL je zamedzenie nedostupnosti liekov

Oxid titaničitý TiO_2 / E171

- Na základe záverov EFSA (máj 2021): nie je možné vylúčiť genotoxicitu TiO_2
- EMA prehodnotila využitie TiO_2 na žiadosť EC
- Nariadenie (EU) 2022/631 z apríla 2022 prechodne povoľuje použitie TiO_2 v liekoch a žiada preskúmať možnosti nahradenia v termíne troch rokov (apríl 2025)
 - Použitie TiO_2 ako pomocnej látky je kritické
 - Nie je možné plošné odstránenie
 - Hrozia výpadky
 - Len EÚ problematika

Ďakujem za pozornosť

dorota.distlerova@sukl.sk / +421 902 485 201