

Курсы для производителей Украина/Россия – апрель 2011



ППК Новое руководство по качеству

1 | Lynda Paleshnik | April 2011



World Health
Organization

Обзор

- Предыстория (ППК руководство по качеству)
- Процесс разработки руководства
- Введение к двум документам:
 - I: руководство по подготовке
 - II: руководство по качеству
- Ключевые отличия от предшествующего руководства ППК по качеству

2 | Lynda Paleshnik | April 2011



World Health
Organization

Новые руководства

Руководство - **“Подготовка”**. Это руководство по представлению документации на готовый фармацевтический препарат (ГФП), выпускаемый многими производителями (генерик). *Оно описывает подготовку досье препарата (ДП) в формате Нормативно-технической документации (НД);*

Руководство **“Качество”**. Это руководство по представлению документации на готовый фармацевтический препарат (ГФП), выпускаемый многими производителями (генерик). *Часть посвященная качеству.*



Предыстория

- **Предшествующее руководство по генерикам:** “Руководство по представлению документации на преквалификацию готового фармацевтического препарата (ГФП), выпускаемого многими производителями (генерика), используемого в лечении ВИЧ/СПИД, малярии и туберкулёза”
- **Опубликовано в 2005 г:** политика/подходы к оценке со временем изменяются благодаря усилиям по гармонизации, научным достижениям и новым подходам
 - например, валидация процессов (≈2002), - подходы к фармацевтической разработке за последние 10 лет изменились решительным образом.





The screenshot shows the ICH website header with the logo 'ICH harmonisation for better health' and 'OSEM' branding. A navigation menu includes 'About ICH', 'Work Products', 'Meetings', 'Training', and 'Newsroom'. A search bar is present with the text 'Search Our Site'. Below the header, the text 'Welcome to ICH' is followed by the main title 'МКГ: Международная конференция по гармонизации'. Three bullet points describe the initiative, the release of a harmonized standard (M4Q), and its adoption by regulatory authorities. The footer of the screenshot includes the page number '5', the author 'Lynda Paleshnik', the date 'April 2011', and the World Health Organization logo.

МКГ: Международная конференция по гармонизации

- ▶ совместная инициатива промышленников и контрольных органов по гармонизации директивных требований.
- ▶ выпустили Нормативно-техническую документацию (НД) «Качество» (МКГ М4Q) – руководство, в значительной степени, гармонизировавшее структуру *Модуля по Качеству*, относящегося к регистрационной документации.
- ▶ формат НД был принят контрольными органами во многих регионах, как принимающих участие в МКГ, так и не входящих в неё.

5 | Lynda Paleshnik | April 2011



World Health Organization

Предыстория

Общий формат (НД) по представлению досье в официальные инстанции затрагивает:

- оценочный доклад – на основе типовой схемы досье (ОРК).
- материалы досье; удалось организовать материалы логичным образом и оформлять одинаковое досье для различных организаций.

Было необходимо создать руководство, обновляемое в соответствии с современными требованиями и представленное в формате НД.



Процесс разработки руководства

- Руководство спланированное в формате НД (изготовление подготовительного документа, и форматирование документа по качеству) → эскиз
- Руководство, наполненное качественными техническими рекомендациями:
 - обновляемыми в соответствии с современной практикой,
 - включающими дополнительную информацию, по способам достижения соответствия предъявляемым требованиям→ новый эскиз

Ясность и прозрачность требований позволяет значительно улучшить качество досье и эффективность процесса оценки для Преквалификации качественных лекарств.



Процесс разработки руководства

- Процесс консультаций заявителей ПК со старшими экспертами ППК → новый эскиз
- Процесс внешних консультаций (формальный документооборот ЕС) → окончательный эскиз
- Презентация для ЕС Спецификации фармацевтических препаратов
- **В настоящее время:**

Руководство по Подготовке: принято ЕС

Руководство по Качеству: временно одобрено для пилотного использования в ППК

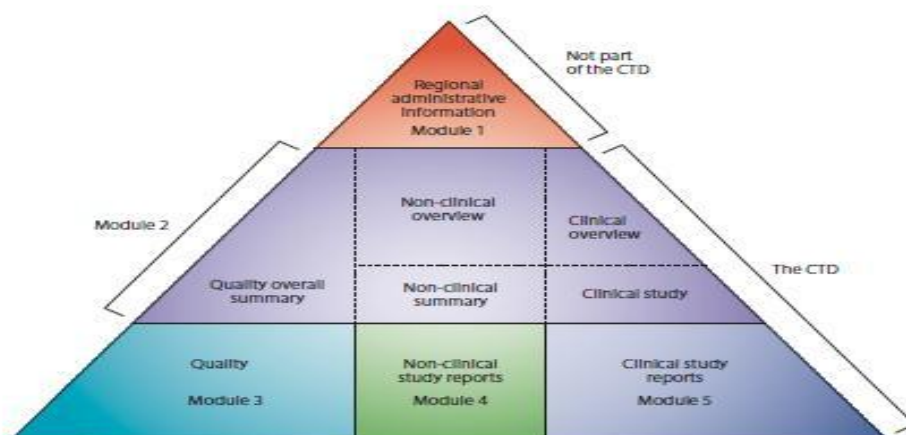


Введение к двум документам I: Руководство по Подготовке

- Помогает заявителям составить досье на препарат (ДП), для препаратов выпускаемых многими производителями, путём предоставления общего руководства по **формату** таких досье;
- **Описывает и принимает** модульный формат НД в том виде как он разработан МКГ;
- Обеспечивает руководство, по выяснению **региональной** информации (модуль 1) и другим общим требованиям к материалам.
- В первую очередь, обращается к **организации** информации, а не к материалам предусмотренных исследований.



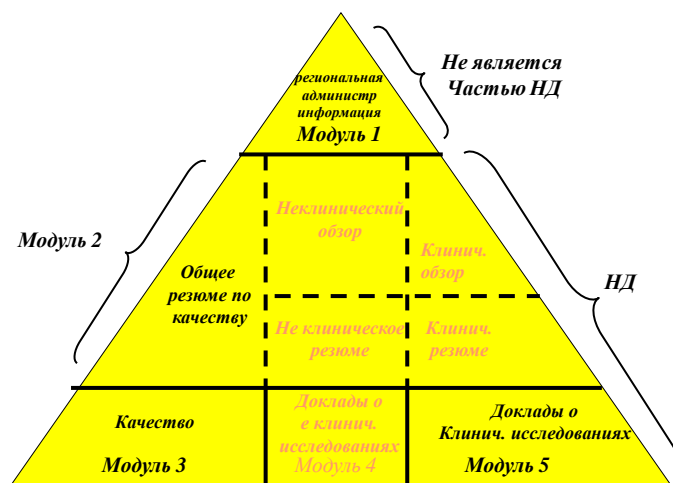
CTD Triangle



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.



Адаптация НД (нового препарата) к НД (генерика)



Введение к двум документам II: Руководство по Качеству

Данное руководство:

- Помогает заявителям с подготовкой Модуля по качеству в ДП для генериков, путём предоставления общих наставлений по данному формату;
- утверждает модульный формат НД;
- предоставляет руководство по техническим и другим требованиям к общим материалам, включая подготовку Общего резюме по качеству -Досье препарата (ОРК-ДП).



Ключевые изменения по сравнению с предшествующим руководством

- Одобрен формат НД
- Обновлены требования
- Разработаны рекомендации, как достичь требуемого качества, включая полную разработку трёх вариантов представления материалов по АФИ:
 - ССЕ
 - АФИ-МФ
 - досье с полным набором данных по АФИ



Ориентация в руководстве по качеству

- Текст включает, **выделенные полужирным шрифтом части относящиеся к МКГ М4Q** и, невыделенный текст добавленный ВОЗ
- МКГ М4Q пересмотрен с целью включения терминологии ВОЗ:
 - ▶ АФИ/ГФП, ФДК, ДП
 - ▶ Обычно обращается к БЭ, а не к клиническим сериям.



Документ по качеству: резюме по качеству РИК-ДП /ОРК-ДП (QIS/QOS)

Раздел 3: вводит **РИК-ДП** (резюме информации по качеству-досье препарата)/**ОРК-ДП** (общее резюме по качеству-досье препарата)

- Инструкции ОРК-ДП пронизывают всё Руководство по качеству
- Инструкции РИК-ДП находятся в Разделе 3.2 и во вводной части типовой схемы РИК



Документ по качеству: Раздел 4 – модуль 3

Раздел 4: МАТЕРИАЛЫ по КАЧЕСТВУ в формате НД

Раздел 4 делится (согласно структуре НД) на:

3.2.S Лекарственную субстанцию (или АФИ), и

3.2.P Лекарственный препарат (или ГФП)



Разработка требований

- Установление специальных требований для каждого из вариантов представления материалов по АФИ
- Критерии приемлемости по предельным нормам распределения размеров частиц
- Варианты по квалификации примесей
- Верификация компендиальных методов
- Информация по приготовлению и анализу первичного эталонного стандарта
- Стресс-тестирование
- Установление пригодности системы закрывания контейнера для ГФП.

17 | Lynda Paleshnik | April 2011



World Health
Organization

Курсы для производителей Украина/Россия – апрель 2011



РИК / ОРК :
Новые
типовые
схемы для
ППК

18 | Lynda Paleshnik | April 2011



World Health
Organization

Обзор



- Введение в две типовые схемы:
 - I: **ОРК** - Общее резюме по качеству
 - II: **РИК** - Резюме информации о качестве
- **РИК** - применение/советы



ОРК - сравнение с РИК

- ППК перешла на формат МКГ НД, который стал общепринятым форматом представления ДП в агентство.
- **ОРК** является частью структуры **МКГ НД** досье препарата (ДП). В качестве части НД, ОРК существует с ноября 2000 (действует версия от сентября 2002 г).
- **ОРК-ДП** базируется на НД ОРК, измененной/расширенной с целью наибольшего соответствия задачам ВОЗ.



 World Health Organization Organisation mondiale de la santé																				
MODULE 2.3 QUALITY OVERALL SUMMARY – Product Dossier (QOS-PD)																				
<i>(draft, 2010-09-13)</i>																				
<p>See sections 1.5, 3 and 4 of "Guideline on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product (FPP): quality part" for general and detailed instructions on the completion of this template.</p>																				
INTRODUCTION																				
(a) Summary of product information:																				
<table border="1"> <tr> <td>Non-proprietary name of the finished pharmaceutical product (FPP)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proprietary name of the finished pharmaceutical product (FPP)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>International non-proprietary name(s) of the active pharmaceutical ingredient(s) (API(s)), including form (salt, hydrate, polymorph)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Applicant name and address</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dosage form</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Reference Number(s)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Strength(s)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Route of administration</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Proposed indication(s)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Contact information</td> <td>Name:</td> </tr> </table>	Non-proprietary name of the finished pharmaceutical product (FPP)		Proprietary name of the finished pharmaceutical product (FPP)		International non-proprietary name(s) of the active pharmaceutical ingredient(s) (API(s)), including form (salt, hydrate, polymorph)		Applicant name and address		Dosage form		Reference Number(s)		Strength(s)		Route of administration		Proposed indication(s)		Contact information	Name:
Non-proprietary name of the finished pharmaceutical product (FPP)																				
Proprietary name of the finished pharmaceutical product (FPP)																				
International non-proprietary name(s) of the active pharmaceutical ingredient(s) (API(s)), including form (salt, hydrate, polymorph)																				
Applicant name and address																				
Dosage form																				
Reference Number(s)																				
Strength(s)																				
Route of administration																				
Proposed indication(s)																				
Contact information	Name:																			
 World Health Organization																				

ОРК - сравнение с РИК

- **РИК** представляет собой **региональный** документ. Он не является частью НД.
- **РИК** это мини-ОРК, вобравший в себя **ключевые данные по качеству**.
- Обратите внимание, что в РИК имеется вводная страница. В ОРК-ДП вводной страницы нет, и инструкции к ОРК **распределены по всему руководству**.

ОРК (все разделы) сравнение с РИК (выделено полужирным шрифтом)

2.3.S Лекарственная субстанция (АФИ)

2.3.S.1 Общая информация

2.3.S.2 Производство

2.3.S.3 Квалификация

2.3.S.4 Контроль лекарственной субстанции

2.3.S.5 Эталонные стандарты или материалы

2.3.S.6 Система закрывания контейнеров

2.3.S.7 Стабильность (контейнер/условия хранения /только повторное тестирование)



ОРК (все разделы) сравнение с РИК (выделено полужирным шрифтом)

2.3.P Готовый препарат (ГФП)

2.3.P.1 Описание и состав лекарственного препарата

2.3.P.2 Фармацевтическая разработка (только резюме по сериям)

2.3.P.3 Производство

2.3.P.4 Контроль вспомогательных веществ

2.3.P.5 Контроль лекарственного препарата

2.3.P.6 Эталонные стандарты или материалы

2.3.P.7 Система закрывания контейнеров

2.3.P.8 Стабильность (протоколы, контейнер/хранение /повторное тестирование))



Введение в типовую схему ОРК-ДП

- Заполняется заявителем в качестве части ДП
- Становится основой оценки доклада по качеству
 - ▶ Материалы суммированные в ОРК-ДП сверяются с официальными документами в ДП, например, со спецификациями, оригиналами производственных записей, записями проведенных биосерий, докладами по валидации процесса/протоколами.
 - ▶ К этому добавляются замечания/вопросы/выводы экспертов, что и позволяет сформировать оценочный доклад.



Введение в типовую схему ОРК-ДП

ОРК начинается ссылками на руководство по Качеству (1.5, 3 и 4), на общие / детальные инструкции.

Вводная информация

Перекрестные ссылки

Компендиальные ссылки



Вводная информация Перекрёстные ссылки

(b) Other Introductory information:

Related dossiers (e.g. FPP(s) with the same API(s) submitted to the Prequalification Programme by the applicant):

Reference number (eg HA998)	Prequalified (Y/N)	API, strength, dosage form (eg. Abacavir (as sulphate) 300 mg tablets)	API manufacturer (including address)



Вводная информация Компендиальные ссылки

Identify available literature references for the API and FPP:

Publication(s)	Most recent edition/volume in which API/FPP appears	Most recent edition/volume consulted
API status in pharmacopoeia and forum:		
Ph.Int.		
Ph.Int. monograph development (through www.who.int)	<e.g. monograph under development or draft/final published>	
USP		
Pharmacopeial Forum		
Ph.Eur.		
Pharmeuropa		
BP		
Other (e.g. JP)		



Вводная информация Компендиальные ссылки

Компендиальные ссылки

- напоминания компендиума, которые не следует забывать

- ссылки на доступные монографии являются важной частью оценки качества; стандарты монографий считаются **минимальными** требованиями по АФИ/ГФП



Введение в типовую схему ОРК-ДП

ОРК-ДП подразделяется (в соответствии со структурой НД) на:

2.3.S Лекарственную субстанцию (или АФИ), и

2.3.P Лекарственный препарат (или ГФП)



Введение в типовую схему ОРК-ДП

Некоторые расширения НД ОРК:

добавление таблиц (растворимость, спецификации и т.п.)

Разделы протоколов стабильности могут быть расширены с целью включения различных дополнительных категорий стабильности: данных по первичным сериям, производственным сериям, текущим (произведенным в данном году) сериям.

Резюме по изучению серий см. в Разделе Р.2.2.1 Разработки формулы (стр. 14-15 из 26).



Batch Summaries

Component and quality standard (e.g. NF, BP, Ph.Eur, in-house)	Relevant batches							
	Comparative bioavailability or biowaiver		Stability		Process validation		Commercial (2.3.P.1)	
	<Batch nos. and sizes>		<Batch nos. and sizes>		<Batch nos. and sizes>		<Batch nos. and sizes>	
	Theor. quantity per batch	%	Theor. quantity per batch	%	Theor. quantity per batch	%	Theor. quantity per batch	%
<complete with appropriate title e.g. Core tablet, Contents of capsule, Powder for injection>								



Введение в типовую схему ОРК-ДП

Рассмотрим разделы АФИ/ГФП:

- Региональная информация 2.3.R включает указания куда направлять биосерию и проект оригиналов производственных протоколов
- Дополнительные стандартные типовые схемы для суммирования данных хроматографических методов и их валидации.



Метод/Резюме по Валидации

ATTACHMENT NUMBER:			
HPLC Method Summary		Volume/Page:	
Method name:			
Method code:	Version and/or Date:		
Column(s) / temperature (if other than ambient):			
Mobile phase (specify gradient program, if applicable):			
Detector (and wavelength, if applicable):			
Flow rate:			
Injection volume:			
Sample solution concentration (expressed as mg/ml, let this be termed "A"):			
Reference solution concentration (expressed as mg/ml and as % of "A"):			
System suitability solution concentration (expressed as mg/ml and as % of "A"):			
System suitability tests (tests and acceptance criteria):			
Method of quantification (e.g. against API or impurity reference standard(s)):			
Other information (specify):			



Введение в типовую схему РИК

- Заполняется заявителем как часть ДП
- РИК, в основном, представляет «вырезанную и вставленную» информацию из ОРК-ДП, поэтому большую его часть не приходится специально готовить.
- Включает согласованные обязательства сделанные заявителем.

Окончательный вариант РИК представляет собой утвержденный вариант материалов по качеству в составе ДП.



Назначение типовой схемы РИК

- Представляет резюме ключевых данных по качеству
- Для вариаций, - утвержденные материалы легко найти для сопоставления
- Упрощает оценку переквалификации (ОРК или ИФФК в этом случае не требуются)
- Инструмент для инспекторов (производственные участки, коды протоколов валидации процессов, обязательства)



Вступление в действие ОРК/РИК и НД формата для досье

ДП в формате НД может быть подано и в настоящее время, но это **не является обязательным**.

Для всех ДП подаваемых после **1 марта 2011 г**, ОРК-ДП и РИК становятся **обязательными**.

Представление досье в формате НД в настоящее время приветствуется, а после **1 сентября 2011** для ППК это станет **обязательным**.



?Вопросы?

