

Критичні показники якості та їх потенційний вплив на безпеку лікарського засобу

Семенюк О.В.

ДП «Державний експертний Центр» МОЗ України

Зміст презентації

1. Критичні аспекти експертизи матеріалів реєстраційного досьє:
Модулю 3. Якість.
2. Проблематика взаємозв'язку між матеріалами реєстраційного досьє щодо якості лікарських засобів та матеріалами інших розділів реєстраційного досьє
3. Аспекти регуляторної політики стосовно експертизи Модулю 3. Якість:
ключові зміни та тенденції
4. Загальні висновки та рекомендації.

Визначення якості та цільового профілю якості

Якість - ступінь, до якої сукупність невід'ємних властивостей продукту, системи чи процесу відповідає вимогам.

Якість лікарського засобу або АФІ – відповідність діючої речовини або лікарського засобу його призначенню. Це поняття включає такі показники, як ідентичність, сила дії та чистота

Перед початком фармацевтичної розробки повинен бути визначений цільовий профіль ЛЗ (quality target product profile — QTPP), під яким розуміють попередній набір показників якості ЛЗ, який повинен бути досягнутий для гарантії бажаної якості з урахуванням безпечності та ефективності цього ЛЗ.

Підходи до фармацевтичної розробки

Емпіричний підхід:

Дослідження з однією перемінною.

- Виробничий процес незмінний, валідація перших промислових серій (акцент на оптимізацію та відтворюваність).
- Контроль в процесі виробництва (відповідає/не відповідає).
- Специфікація: основні засоби контролю, основані на даних, наявних на момент реєстрації
- Стратегія контролю - контроль вихідних матеріалів, проміжної продукції, ГЛЗ
- Управління життєвим циклом: реагуюче

Підходи до фармацевтичної розробки

- Систематизований підхід (QbD): експерименти з багатьма перемінними; встановлення Простору проектних параметрів (ППП), використання інструментів процесно-аналітичних технологій (PAT)
- Виробничий процес (ВП): регулюється в межах PPP; безперервна верифікація ВП; стратегія контролю на стійкість; використання статистичних методів контролю;
- Контроль процесу: використання PAT
- Специфікації ГЛЗ: частина загальної стратегії контролю якості; функціональні характеристики ГЛЗ;
- Стратегія контролю: Якість ГЛЗ гарантована стратегією контролю, заснованою на оцінці ризиків для повного розуміння препарату і процесу; випробування при випуску в реальному часі;
- Управління життєвим циклом: запобіжні дії; постійне поліпшення, управління полегшене.

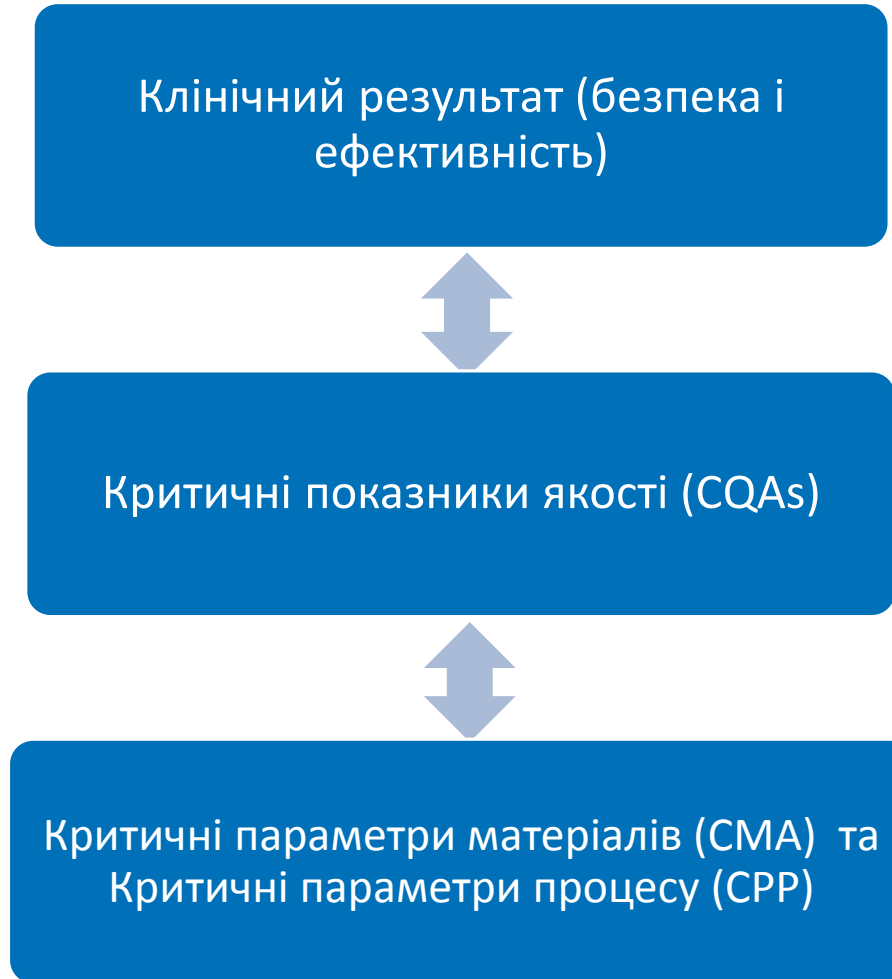
Критичні показники якості

Цільовий профіль якості препарату формує основу для планування розробки препарату.

Критичний показник якості (CQA) – це фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

Критичні показники якості (CQAs), як правило, пов'язані з лікарською речовиною, ДР, проміжною продукцією (матеріалами в ході процесу) та лікарським препаратом.

процесу та готового продукту



Взаємозв'язок між критичними параметрами матеріалу, процесу та готового продукту



Можливі ризики пов'язані з АФІ

Приклад «сартанової» проблеми

I етап (виявлення проблеми)

05.07.2018

EMA ініційовано процес перегляду лікарських засобів, які містять в якості АФІ: валсартан, виробництва компанії «Zhejiang Huahai Pharmaceuticals», яка розташована в місті Лінхай (Linhai), Китай.

(EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity (https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan-zhejiang-huahai-following-detection-impurity_en.pdf))

Можливі ризики пов'язані з АФІ

V етап (публікація ЕМА фінальних рекомендацій для виробників щодо необхідності визначення вмісту нітрозамінів у складі АФІ, які містять блокатори рецепторів ангіотензину II)

21.09.2018 ЕМА, а саме комітет CHMP, опублікував рекомендацію виробникам стосовно перегляду виробничого процесу з метою уникнення можливих домішок нітрозамінів в АФІ які входять до складу лікарських засобів, що містять блокатори рецепторів ангіотензину II (сартани).

Фінальне рішення ЕМА від 01.02.2019 з оновленнями від 17.04.2019 та 29.05.2019

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valsartan-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid_en.pdf

Шляхи вирішення ризиків пов'язаних з АФІ на прикладі «сартанів»

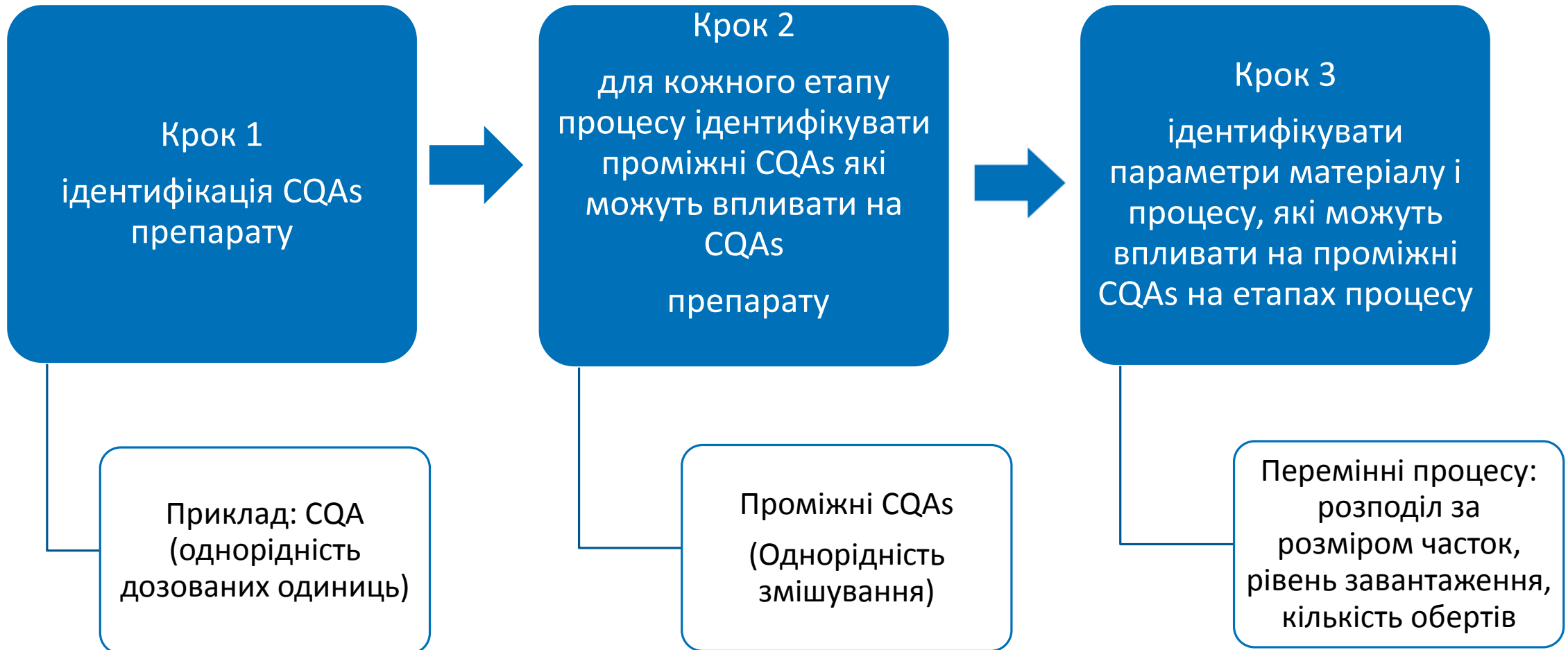
Процес наукового дослідження триває як в рамках процедур ЕМА так і в рамках процедур FDA.

Визначення нітрозамінів у складі лікарських засобів є необхідним зі сторони виробників згідно сучасних наукових даних та рекомендацій провідних регуляторних агенств.

В процесі проведення спеціалізованої експертизи необхідно брати до уваги статус CEP виробників АФІ на сайті EDQM, у разі подання матеріалів щодо АФІ у вигляді ДМФ, виробник повинен навести дані щодо оцінки ризиків та контролю вмісту нітрозамінів у відповідності до загальних вимог керівництва ІСН М7 та актуальних рекомендацій ЕМА/FDA

Позиція щодо відкликання лікарських засобів з ринку стосовно даної проблеми визначається в кожному з випадків національним регулятором.

Взаємозв'язок між критичними параметрами матеріалу, процесу та готового продукту



Взаємозв'язок між критичними параметрами якості, та специфікаціями



Взаємозв'язок між критичними параметрами якості та специфікаціями

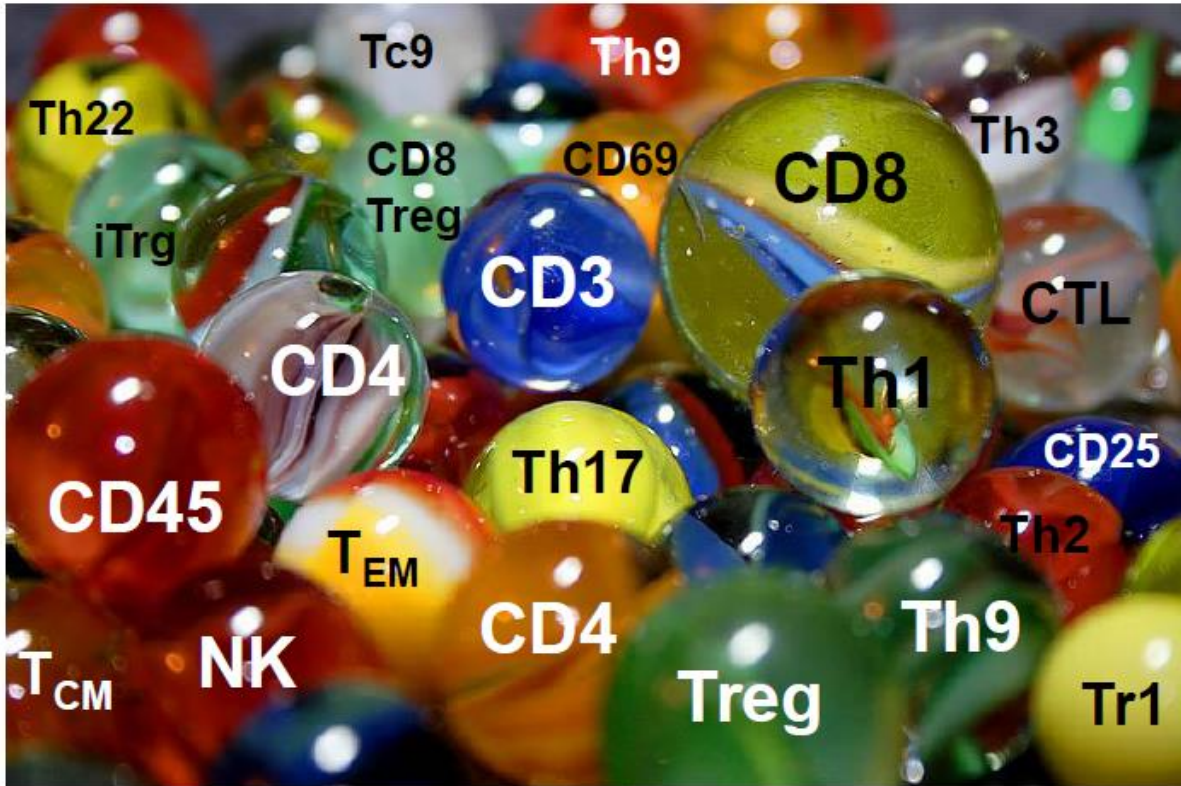
- Специфікації – сукупність критичних характеристик якості (CQAs), які запропоновані і обгрунтовані виробником і затверджені регуляторним органом.
- Специфікації обираються виробником для підтвердження якості АФІ або ГЛЗ, а не для встановлення повної характеристикації, і повинні фокусуватись на тих характеристиках які забезпечують впевненість в безпеці та ефективності АФІ та/або ГЛЗ.

ICH Q6B and Q11

- Запропонований механізм дії
- Які властивості чи характеристики ГЛЗ (тобто характеристики якості) ймовірно спричинять вплив на передбачувану дію ГЛЗ на пацієнта
- Які стадії виробничого процесу є критичними і як вони можуть бути проконтрольовані з метою забезпечення прийнятних результатів (ідентифікувати параметри процесу)
- Які фактори безпеки можуть бути критичними у відношенні до даного ГЛЗ.
- Яких небажаних властивостей передбачається уникнути?
- Які вимоги до маркування необхідно передбачити спираючись на визначені параметри якості та/або параметри виробничого процесу
- Параметри кількісного визначення, його прийнятність та кваліфікація

Представлення коректного рівню характеристикації ГЛЗ для забезпечення його якості

Надмірний рівень



Недостатній рівень
характеризації

Недоцільний рівень



Прийнятні характеристики але
низькі критерії

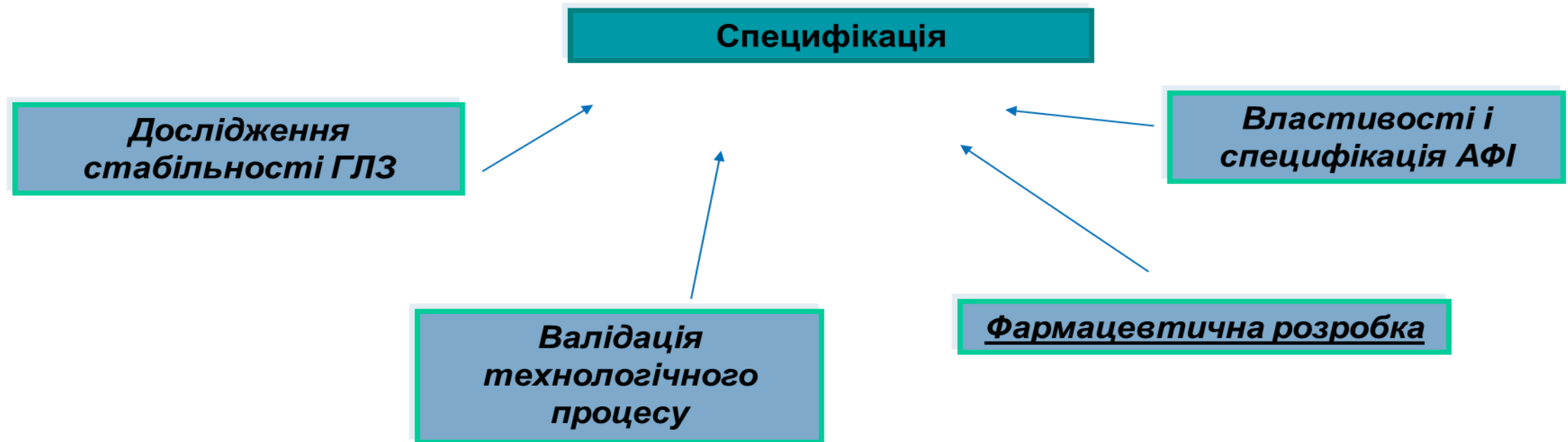
Надмірне акцентування на
одному параметрі



Прийнятні характеристики і
критерії

Специфікації та їх обґрунтування

- Взаємозв'язок загальних фармакопейних статей і внутрішніх методик виробника
- Особливості застосування монографій і представлення даних, які стосуються валідації/верифікації аналітичних методик
- Регламентація використання стандартних зразків (CRS, BPRS, USP RS, ФСО ДФУ, робочі стандартні зразки)



Типові проблеми, які виникають при виборі специфікації для ГЛЗ

- Специфікації не охоплюють ключові характеристики ГЛЗ
- Встановлені критерії не послідовні по відношенню до досвіду виробництва
- Недостатність обґрунтувань або даних досліджень на підтримку певних критеріїв
- Характеризація ГЛЗ не включає в себе оцінку можливих біологічних джерел домішок, що може впливати на ефективність або безпеку ГЛЗ
- Встановлені критерії мають занадто широкий діапазон, що може спричинити варіабельність по відношенню до результатів отриманих на стадії клінічних досліджень
- Невірна оцінка або переоцінка отриманих даних

Варіабельність для кількісних тестів при розробці методик і встановленні критеріїв

Кількісні тести іноді валідуються/кваліфікуються в «ідеальних» або найкращих умовах з оцінкою однієї змінної для кожного виду валідаційних досліджень. Це може спричинити надмірну впевненість в результатах аналізів, що на практиці не відповідає дійсності.

На практиці, наступні фактори чи їх комбінація можуть відігравати значну роль:

- різні аналітики
- різні серії реактивів
- різне обладнання
- зберігання зразків протягом різних проміжків часу
- різна інтерпретація процедур, спричинена нечіткими СОП
- Суб'єктивні параметри (статистичні аспекти обробки результатів, підстави для виключення певних даних, розведення, і т.п.)

Така варіабельність методик для кількісних тестів може звести нанівець всі зусилля стосовно розробки, валідації процесу чи досліджень стабільності

Систематизований підхід з метою забезпечення якості, безпеки та ефективності ГЛЗ

Заздалегідь визначена мета розробки	Встановлений цільовий профіль якості ГЛЗ (QTPP) Ідентифіковані критичні параметри якості (CQA)
Розуміння продукту (ГЛЗ) і процесу його виробництва	Ідентифікувати критичні параметри матеріалів (CMA) і критичні параметри процесу (CPP) Встановити функціональні взаємозв'язки між CMA/СРР та CQA
Контроль процесу	Створити прийнятну стратегію контролю включаючи необхідні обґрунтування
Науковий підхід	Розробка з використанням наукового підходу (наукова попередні знання, належний дизайн досліджень (DOE))
Система управління ризиками щодо якості	Розробка заснована на оцінці ризиків (ICH Q9)

- Систематичний підхід, з урахуванням очікуваного кінцевого результату на теоретичному рівні
- Ідентифікація критичних параметрів якості базуючись на потребах пацієнта (безпека та ефективність)
- Використання наукового підходу і підходу з управління ризиками для ідентифікації критичних параметрів матеріалів і процесів та їх взаємозв'язку з критичними характеристиками якості.
- Пріоритетний підхід до досліджень на етапі розробки з приділенням основної уваги на зменшення життєвоважливих, потенційно-високих ризиків для критичних параметрів матеріалів та процесу.
- Встановлення належної стратегії контролю
- Врахування та обговорення плану життєвого циклу ГЛЗ

...and a last word

Fragmentation, duplication and inefficiency are undermining progress.

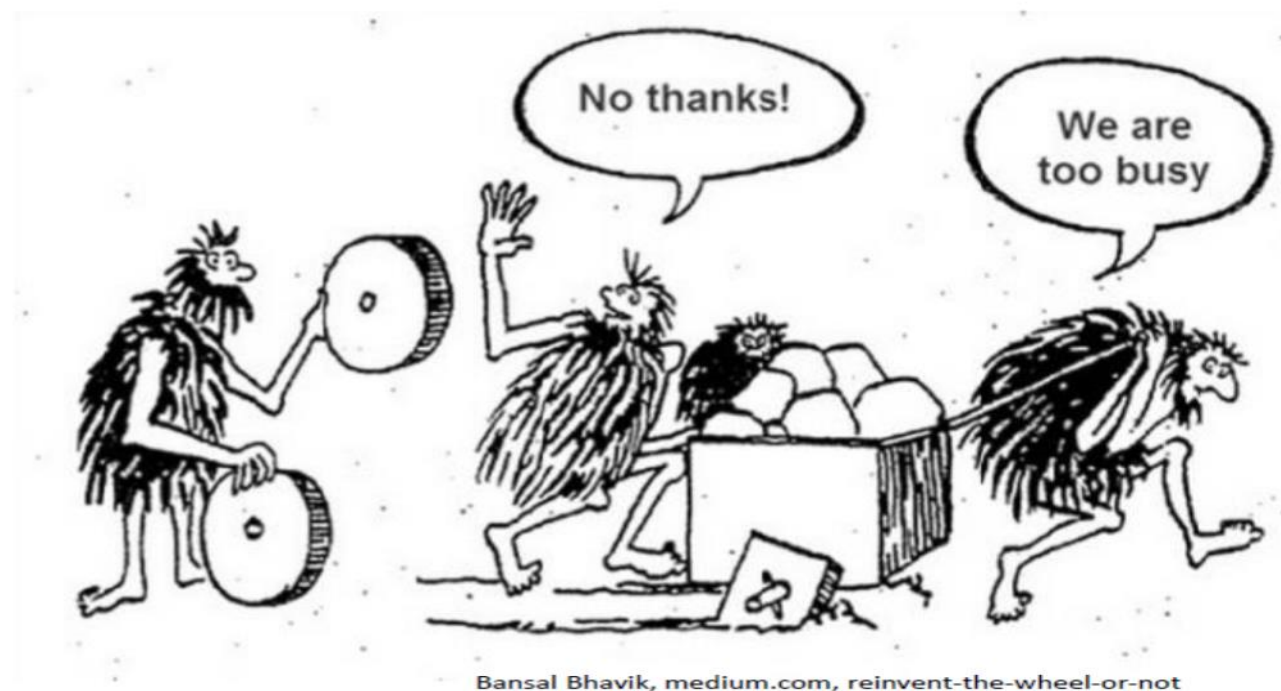
....

So we have choice: we can keep doing what we're doing. But we must accept that the outcomes will be the same.

*Let me remind you that **the definition of insanity is to keep doing the same thing and expect a different result.***

We must do something different.

We need innovation and disruption – not just for developing new products, but for developing new ways of delivering those products and new ways of working together to deliver results.



Bansal Bhavik, medium.com, reinvent-the-wheel-or-not

Thomas Schreitmueller Co-chair FIFARMA Regulatory WG

Дякую за увагу!

Семенюк О.В.

ДП “Державний експертний центр
МОЗ України”

SEMENJUK@DEC.GOV.UA,

044-202-17-00 (3100)