

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ROK MILOŠIČ

MAGISTRSKA NALOGA  
ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ROK MILOŠIČ

**REGULATORNI VIDIKI UVAJANJA OPTIMIZACIJ IN  
IZBOLJŠAV V ČASU UPRAVLJANJA ŽIVLJENJSKEGA  
CIKLA FARMACEVTSKEGA PROIZVODA**

**REGULATORY VIEW OF IMPLEMENTING  
OPTIMISATIONS AND IMPROVEMENTS DURING A  
LIFECYCLE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT**

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljal na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof.dr.dr.h.c. Stanka Srčiča in s pomočjo somentorice mag. Maje Hočevnar.

### **Zahvala**

Mentorju prof. dr. Stanku Srčiču in somentorici mag. Maji Hočevnar se iskreno zahvaljujem za strokovno pomoč in spodbudo med pisanjem magistrske naloge.

Posebna zahvala gre mojim staršem, ki so mi omogočili pot do univerzitetne izobrazbe ter me podpirali.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom prof.dr.dr.h.c. Stanka Srčiča in somentorstvom mag. Maje Hočevnar.

Rok Milošič

---

Ljubljana, 2018

## KAZALO VSEBINE

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| UVOD.....                                                                     | 1  |
| 1 ŽIVLJENJSKI CIKEL GENERIČNEGA ZDRAVILA .....                                | 3  |
| 1.1 FAZA RAZVOJA.....                                                         | 3  |
| 1.2 FAZA PREDLOŽITVE.....                                                     | 4  |
| 1.3 FAZA KOMERCIALIZACIJE .....                                               | 5  |
| 2 STALNE IZBOLJŠAVE PROCESOV IN KAKOVOSTI.....                                | 6  |
| 2.1 QBD IN PAT .....                                                          | 6  |
| 2.2 FARMACEVTSKI SISTEM KAKOVOSTI.....                                        | 8  |
| 3 REGULATORNI VIDIK UPRAVLJANJA S SPREMEMBAMI.....                            | 11 |
| 3.1 EVROPSKA UNIJA.....                                                       | 12 |
| 3.2 KANADA.....                                                               | 14 |
| 3.3 REPUBLIKA JUŽNA AFRIKA .....                                              | 15 |
| NAMEN IN CILJ NALOGE.....                                                     | 16 |
| MATERIALI IN METODE .....                                                     | 17 |
| 4 REZULTATI .....                                                             | 18 |
| 4.1 PRIMERJAVA UVRSTITVE SPREMEMB IN ZAHTEVANE PODPORNE<br>DOKUMENTACIJE..... | 19 |
| 4.2 PRIMERJAVA SPLOŠNIH POGOJEV .....                                         | 31 |
| 5 RAZPRAVA.....                                                               | 35 |
| 5.1 PRIMERJAVA UVRSTITVE SPREMEMB IN ZAHTEVANE PODPORNE<br>DOKUMENTACIJE..... | 37 |
| 5.2 PRIMERJAVA SPLOŠNIH POGOJEV .....                                         | 38 |
| 5.3 PREDLOGI IZBOLJŠAV .....                                                  | 39 |
| ZAKLJUČEK.....                                                                | 44 |
| LITERATURA .....                                                              | 46 |

## KAZALO SLIK

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Slika 1: Sestava Skupnega tehničnega dokumenta.....             | 4  |
| Slika 2: Nivoji farmacevtskega sistema kakovosti .....          | 9  |
| Slika 3: Predlagano povečanje serije za 10% .....               | 19 |
| Slika 4: Uvedba novega liofilizatorja .....                     | 24 |
| Slika 5: Procesna analiza obstoječega cikla liofilizacije ..... | 26 |
| Slika 6: Ideja skrajšanja cikla liofilizacije .....             | 27 |
| Slika 7: Primerjava liofilizacijskega cikla A in B .....        | 28 |

## KAZALO TABEL

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Povečanje velikosti serije, primerjava uvrstitev .....              | 20 |
| Tabela 2: Povečanje velikosti serije, zahtevana dokumentacija.....            | 21 |
| Tabela 3: Uvedba alternativnega vira učinkovine, primerjava uvrstitev .....   | 22 |
| Tabela 4: Uvedba alternativnega vira učinkovine, zahtevana dokumentacija..... | 23 |
| Tabela 5: Uvedba novega liofilizatorja, primerjava uvrstitev .....            | 25 |
| Tabela 6: Optimizacija cikla liofilizacije, primerjava uvrstitev .....        | 28 |
| Tabela 7: Optimizacija cikla liofilizacije, zahtevana dokumentacija .....     | 30 |
| Tabela 8: Primerjava časovnic sprememb .....                                  | 34 |

## SEZNAM OKRAJŠAV

|                 |                                                                                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>GMP</i>      | Dobra proizvodna praksa (ang. »Good Manufacturing Practice«)                                 |
| <i>FDA</i>      | ang. »Food and Drug Administration«                                                          |
| <i>EU</i>       | Evropska unija                                                                               |
| <i>EMA</i>      | Evropska agencija za zdravila (ang. »European Medicines Agency«)                             |
| <i>CTD</i>      | Skupni tehnični dokument                                                                     |
| <i>DzP</i>      | Dovoljenje za promet z zdravilom                                                             |
| <i>MAH</i>      | Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom<br>(ang. »Marketing Authorization Holder«)          |
| <i>QbD</i>      | ang. »Quality by Design«                                                                     |
| <i>QTPP</i>     | Tarčni profil kakovosti izdelka (ang. »Quality Target Product Profile«)                      |
| <i>CQA</i>      | Kritični atributi kakovosti (ang. »Critical Quality Attributes«)                             |
| <i>PAT</i>      | Procesno analizna tehnologija (ang. »Process Analytical Technology«)                         |
| <i>ICH</i>      | Mednarodna konferenca o harmonizaciji<br>(ang. »International Conference on Harmonization«)  |
| <i>PQS</i>      | Farmacevtski sistem kakovosti (ang. »Pharmaceutical Quality System«)                         |
| <i>Ph. Eur.</i> | Evropska farmakopeja                                                                         |
| <i>CAPA</i>     | Sistem za korektne in preventivne ukrepe<br>(ang. »Corrective Action and Preventive Action«) |
| <i>RMS</i>      | Referenčna država članica (ang. »Reference Member State«)                                    |
| <i>CMS</i>      | Zadevna država članica (ang. »Concerned Member State«)                                       |
| <i>JAZMP</i>    | Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke                                          |
| <i>HC</i>       | Health Canada                                                                                |
| <i>MCC</i>      | Medicines Control Council                                                                    |
| <i>FD</i>       | Liofilizator (ang. »Freeze Dryer«)                                                           |
| <i>CEP</i>      | ang. »Certificate of Suitability«                                                            |
| <i>CMC</i>      | ang. »Chemistry, Manufacturing and Controls«                                                 |
| <i>EC</i>       | ang. »Established Conditions«                                                                |
| <i>PACMP</i>    | ang. »Post-Approval Change Management Plan«                                                  |

## UVOD

Skozi življenjski cikel zdravila je njegovo dovoljenje za promet skoraj zagotovo predmet različnih sprememb. Lahko gre bodisi za korektivne spremembe, ki so odziv nepričakovanih dogodkov ali pa načrtovane, s katerimi stalno izboljšujemo oziroma harmoniziramo izdelek in procese z veljavnimi predpisi. Glede na to, v kateri fazi življenjskega cikla se uvajajo, je odvisna tudi formalnost njihovega poročanja. V naši nalogi se bomo posvetili tistim spremembam, ki se uvajajo po odobritvi in prejemu dovoljenja za promet z zdravilom in so predmet poročanja regulatornim agencijam na trgih, kjer je zdravilo registrirano.

V skladu s tem, da je naš obravnavani farmacevtski izdelek generičnega tipa, se bomo skozi nalogo osredotočali tudi na specifične generične farmacevtske industrije. Za boljše razumevanje aktivnosti v obdobju, ko je zdravilo na trgu, bomo v uvodnem delu predstavili pot od njegove zasnove do prihoda na trg. Že od razvojne faze naprej je zdravilo vpeto v sistem kakovosti, katerega delovanje je pomembno izpostaviti prav zaradi dejstva, da so stalne izboljšave in druge spremembe, ki se tičejo zdravila, njegov pomemben del.

Kakovost zdravil se praviloma preizkuša na vzorcu enot serije ob sproščanju. Na podlagi analiz teh vzorcev lahko serijo sprostimo na trg ali pa v primeru odstopanj zadržimo, dokler ni odkrit vzrok odstopa in v skrajnem primeru takšno serijo tudi zavržemo oz. uničimo. Na podlagi kontrole kakovosti, ki se osredotoča le na gotovo zdravilo, le stežka ugotovimo primarne razloge za morebitne odstopa. Da bi bolje razumeli vse vplive na kakovost zdravila, se je razvil princip »Quality by Design«, s pomočjo katerega naj bi jo vgradili tekom razvoja. Boljše razumevanje procesov, materialov in njihovega vpliva na kakovost nam lahko teoretično povečajo možnosti za tehtno odločanje pri spremembah po končanem razvoju. V nalogi se bomo tudi dotaknili odnosa med regulativo in tem principom ter predstavili procesno analizo tehnologijo (PAT), to je eno izmed orodij za pridobivanje podatkov o procesih in njihovo kontrolo.

Ta naloga je rezultat sodelovanja z generičnim farmacevtskim podjetjem Lek d.d., članom skupine Sandoz. Naslov naloge nakazuje, da se bomo posvetili določenemu izdelku v njegovi proizvodnji ter poskušali ugotoviti, kako skozi regulatorne poti uvajamo določene spremembe v času življenjskega cikla zdravila (v nadaljevanju Izdelek A). Izdelek A je sterilni izdelek, proizveden s postopkom liofilizacije in je v komercialni fazi proizvodnje, poimenovani tudi po-odobritvena faza.

Izdelek A je na trgu v številnih državah, mi pa smo se odločili, da se posvetimo trem izbranim trgom: Evropska unija, Kanada in Republika Južna Afrika. Razlog za to odločitev je lažja dostopnost v angleščino prevedenih smernic in zakonodaj. Ko govorimo o evropskem trgu, se nanašamo na zakonodajo harmonizirano v Evropski uniji, znotraj katere za regulacijo zdravil skrbijo nacionalne regulatorne agencije. Poleg njih pa ima določene pristojnosti tudi Evropska agencija za zdravila (EMA). Agencija, s katero vodimo korespondenco glede dovoljenja za promet, je odvisna od postopka, po katerem ga pridobimo. V Kanadi trg zdravil nadzira agencija Health Canada, v Republiki Južni Afriki pa Medicines Control Council.

Skozi retrospektivno analizo sprememb na omenjenih trgih želimo poiskati dejavnike, ki vplivajo na uspešno upravljanje s spremembami v komercialni fazi življenjskega cikla zdravila. Dejavniki so lahko notranji in zunanji. Notranji bi lahko bili pridobljeno znanje o izdelku, finančni viri, osebje, delovni procesi, interna komunikacija, naklonjenost izboljšavam, časovne omejitve itd. Kot zunanje dejavnike pa bi opredelili zakonodajo oziroma smernice dotične regulatorne agencije, stroški sprememb, časovnice agencij.

Glavni namen naloge je poiskati možne sistemske izboljšave področja upravljanja s spremembami v življenjskem ciklu zdravila. To bomo opravili na podlagi rezultatov primerjave veljavne zakonodaje na izbranih trgih na primerih sprememb iz proizvodnje Izdelka A.

# 1 ŽIVLJENJSKI CIKEL GENERIČNEGA ZDRAVILA

Termin *generično zdravilo* uporabljamo, kadar govorimo o zdravilih, ki so razvita na način, da so enaka že odobrenemu, ki ga imenujemo referenčno zdravilo. Pravimo, da mora biti generično zdravilo bioekvivalentno referenčnemu. To pomeni, da imata enak učinek in biološko enakovrednost, nista pa nujno identične sestave. Obe morata ustrezati zahtevanim standardom kakovosti, varnosti in učinkovitosti, ki jih predpisujejo zakonodaje držav, v katerih se proizvajalec zdravilo odloči registrirati. Prednost generičnih zdravil je predvsem v njihovi nižji ceni na račun manjšega vložka v razvoj in raziskave. Tako omogočajo državam razbremenitev izdatkov v njihovih javnih zdravstvenih sistemih in financiranje novih dražjih ali zahtevnejših zdravljenj [1].

## 1.1 Faza razvoja

Pot do končnega zdravila se začne z naborom zdravilnih učinkovin, ki jim bo v prihodnosti potekla patentna zaščita. Razvoj se običajno začne 5-6 let pred potekom patenta. Od tega so približno 2-3 leta namenjena razvoju ter 2-3 leta za regulatorno odobritev. Po identifikaciji za podjetje najbolj primernih učinkovin glede na analizo trga in njihove kompetence, se izbere zdravilo, ki se bo razvijalo. Pogosto se zgodi, da potek osnovnega patenta zdravila ni dovolj za svobodno formulacijo zdravila, saj originatorji na različne načine zaščitijo tudi lastnosti pomožnih snovi, učinkovine ali pa proces v poteku izdelave. Zato je vstop generičnim proizvajalcem zdravil vedno otežen, prav tako pa proizvajalci generičnih zdravil uporabljajo enake pristope za oteževanje vstopa konkurenci na trg [2].

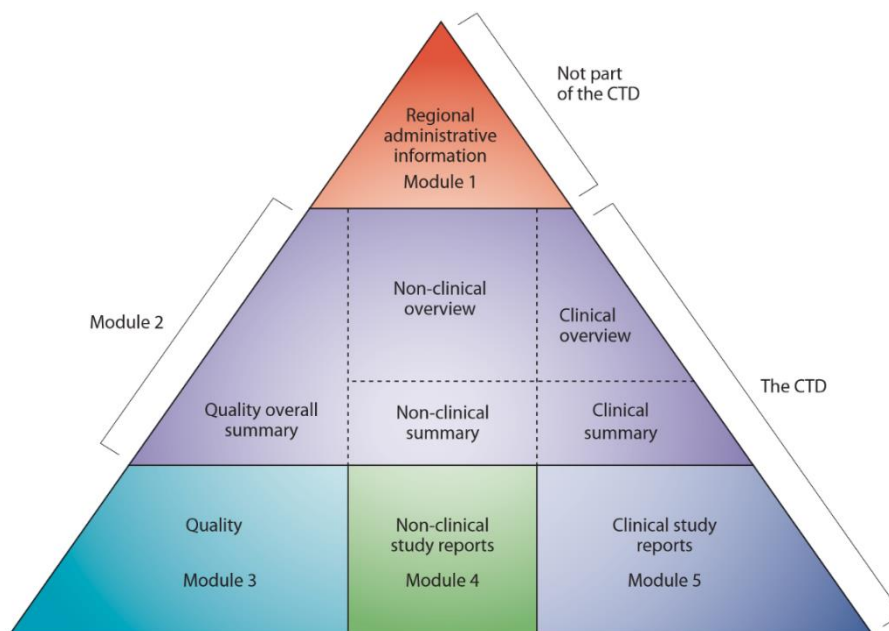
Ob začetku razvoja novega zdravila je potrebno določiti vire učinkovine. Zaradi številnih regulatornih zahtev je ta korak skrbno načrtovan in se začne tudi do enega leta pred začetkom ostalega razvoja. V tej fazi se podjetje tudi odloči ali bo učinkovino pridobivalo iz zunanjih virov, ali pa jo bo sintetiziralo samo. Slednje je nujno za popolno vertikalno integracijo izdelka. Izbor je odvisen od zahtevnosti za sintezo, morebitnih patentov, cene in števila kakovostnih dobaviteljev [2].

Iz učinkovine in pomožnih snovi se v fazi predformulacije razvije prototip zdravila na laboratorijskem nivoju. Glavni namen te faze je optimizirati sestavo in način formulacije generičnega zdravila. Prototipom se analizirajo fizikalne (polimorfizem, topnost, velikost delcev, gostota, pretočne lastnosti), kemijske (npr. pKa) in farmakokinetične lastnosti. V tej

fazi želimo ugotoviti morebitne inkompatibilnosti ter preučiti stabilnost v različnih pogojih. Ko z izpolnjenim prototipom dosežemo primerljive lastnosti in profile raztapljanja z referenčnim zdravilom, izdelamo pilotno serijo. Ta se izdelava v pogojih, ki morajo ustrezati dobri proizvodni praksi (GMP). Serija lahko služi kot osnova za registracijo zdravila.

## 1.2 Faza predložitve

Predlagatelj vloge dovoljenja za promet z zdravilom se odloči, po katerem postopku bo registriral zdravilo. V Evropski uniji (EU) ga lahko pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) registrira po centraliziranem postopku<sup>1</sup>, sicer pa v posameznih EU državah po decentraliziranem postopku, postopku z medsebojnim priznavanjem ali nacionalnem postopku. Pripraviti mora kompletno dokumentacijo po zahtevah CTD-ja (Skupni tehnični dokument), ki vsebuje 5 modulov. Modul 1 je namenjen administrativnim podatkom ter podatkom o predpisovanju in je specifičen za vsako državo. Modul 2 povzema kakovostne, neklinične in klinične podatke, ki so sicer navedeni v moduli 3, 4 in 5. V najobširnejšem modulu 3 se nahajajo kemijski, farmacevtski in biološki podatki, ki se predložijo za zdravilno(-e) učinkovino(-e), ekscipiente in za končni izdelek. Vključujejo pa vse



Slika 1: Sestava Skupnega tehničnega dokumenta

<sup>1</sup> Centralizirani postopek je mogoč za določene skupine zdravil. Natančne pogoje opredeljuje Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta[28].

pomembne informacije o razvoju, postopku proizvodnje, opisu lastnosti in lastnostih, postopkih in zahtevah kontrole kakovosti, stabilnosti ter opisu sestave in oblike pakiranja končnega zdravila. Modul 4 vsebuje izide nekliničnih, modul 5 pa izide kliničnih testiranj oziroma bioekvivalenčne študije pri generičnem zdravilu [3].

Slika 1 prikazuje sestavo Skupnega tehničnega dokumenta »Common Technical Document« ali CTD. Modul 1 sicer ni del CTD-ja in je specifičen za vsako državo, kjer želimo zdravilo registrirati.

Regulatorni organ v predvidenem roku pregleda vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Ko je dokumentacija v vlogi popolna in regulatorni organ poda pozitivno mnenje, dobi proizvajalec dovoljenje za promet z zdravilom (DzP).

### **1.3 Faza komercializacije**

Prenos tehnologij med razvojnim oddelkom in (pol)industrijsko proizvodnjo, ki se lahko začne že v fazi razvoja, se tukaj konča. Lokaciji razvoja in proizvodnje sta lahko v neposredni bližini, v isti ali pa tudi različnih državah. Cilj vseh aktivnosti je vzpostavitev učinkovite proizvodnje, kar med drugim zajema:

- zagotovitev prostorov, opreme in medijev,
- pridobivanje in kontrola materialov,
- načrtovanje in izvedba pakiranja in označevanja,
- kontrola in zagotavljanje kakovosti,
- sproščanje,
- shranjevanje,
- distribucija.

Že pred proizvodnjo se začne strokovna promocija izdelka, ki se po pridobitvi dovoljenja za promet še dodatno intenzivira. Kot v prejšnjih fazah, je tudi v tej pomemben sistem stalnih izboljšav, pri katerem se pokaže pridobljeno znanje v razvojni fazi izdelka. Imetnik DzP (Marketing Authorisation Holder - MAH) naj bi upošteval vse znanstvene in tehnične napredke ter tako uvajal spremembe, da se omogoči proizvodnja in preverjanje zdravila po splošno sprejetih znanstvenih postopkih [4]. Vse relevantne spremembe v informacijah, podanih v vlogi za dovoljenje za promet z zdravilom, je MAH dolžan v skladu

z uredbo EU 1234/2008/ES prigrasiti regulatornemu organu, ki je izdal dovoljenje za promet z zdravilom [5].

MAH v tej fazi izvaja marketinške aktivnosti z namenom povečanja ali ohranjanja tržnega deleža zdravila. Prav tako pa je odgovoren za vodenje sistema farmakovigilance, ki zagotavlja zbiranje in vodenje dokumentacije o domnevnih neželenih učinkih zdravila v državah, kjer je registrirano. Veljavnost dovoljenja za promet z zdravilom po začetni odobritvi v Evropski uniji velja 5 let. Odgovoren regulatorni organ lahko po oceni tveganja in koristi na podlagi farmakovigilancijskih podatkov izdelku dovoljenje podaljša za nedoločen čas oziroma 5 let v primeru pomislekov. Regulatorni organ nad izdelkom izvaja nadzor in lahko iz različnih razlogov po uradni dolžnosti spremeni ali dokončno oziroma začasno odvzame dovoljenje za promet z zdravilom [6].

## **2 STALNE IZBOLJŠAVE PROCESOV IN KAKOVOSTI**

### **2.1 QbD in PAT**

FDA je v svojih smernicah leta 2002 predstavila iniciativo, s katero je želela izboljšati in modernizirati regulacijo farmacevtske industrije in s tem kakovosti njenih izdelkov, tj. zdravil [7].

Pri FDA so zaznali, da je večina prvih vlog za registracijo in nato tudi sprememb predvsem osredotočenih na podatke kemijskega dela CTD. Manj pozornosti pa v le teh proizvajalci posvečajo prav tako pomembnim vidikom proizvodnje, npr. razvoj formulacije, substituciji eksipientov, spremembi proizvodne opreme in analiznim metodam. Potrebni je vse več kontrol za potrditev ustreznosti proizvodnega procesa, učinkovitega proizvoda ter boljšega regulatornega odločanja. Kot ukrep je agencija leta 2005 začela spodbujati nekatere proizvajalce, da v novih vlogah za dovoljenje za promet opišejo, kako so implementirali »Quality by Design« (v nadaljevanju QbD) za ta izdelek<sup>2</sup> [8].

QbD je sistemski pristop, katerega cilj je, da kakovost v izdelek vgradimo že v razvojni fazi in ne z modificiranjem izdelka. Opira se na statistične in analizne metode ter na

---

<sup>2</sup>Od januarja 2013 je začela FDA opozarjati generike o pomanjkljivosti vloge, v kolikor niso v tej opisali implementacije QbD. [8]

upravljanje s tveganjem v načrtovanju, razvoju in proizvodnji zdravil. Njegovo zasnovo opisujejo smernice ICH Q8 (Farmacevtski razvoj), Q9 (Upravljanje s tveganjem) ter Q10 (Farmacevtski sistem kakovosti). V ospredju pristopa je varnost bolnikov in učinkovitost zdravila, katerega razvoj podpira znanstveno razumevanje farmacevtskih procesov in metod [8], [9]. V nadaljevanju je povzet postopek razvoja farmacevtske oblike v skladu s QbD.

Na začetku razvoja se sestavi tarčni profil kakovosti izdelka (Quality Target Product Profile – QTPP). Opredeli se: namen uporabe, način aplikacije, farmacevtsko obliko, jakost odmerka, sistem za zapiranje vsebnika, lastnosti, ki vplivajo na farmakokinetične lastnosti in kriterije kakovosti zdravila (sterilnost, čistota, stabilnost in sproščanje) [9].

Kritični atributi kakovosti (Critical Quality Attributes – CQA) so fizikalni, kemijski, biološki in mikrobiološki parametri, ki morajo biti znotraj ustreznih meja ali distribucij, da zagotovimo kakovost zdravila. CQA-ji so povezani z lastnostmi zdravilne učinkovine, pomožnih snovi in končnega zdravila. Izhajajo iz QTPP-jev in predhodnega poznavanja procesov in materialov. Ti atributi vodijo razvoj procesov in izdelave zdravila. Za prioritizacijo CQA-jev se lahko uporabi pristop ocenjevanja tveganj pri zagotavljanju kakovosti (Quality Risk Management) [9].

S pomočjo ocene tveganja (Risk Assessment), ki je del upravljanja tveganja v kakovosti, se identificirajo in razvrstijo lastnosti materialov in procesni parametri, ki vplivajo na CQA-je zdravila. S pomočjo analize večdimenzijske kombinacije vhodnih parametrov ter spremenljivk (npr. lastnosti materiala) definiramo meje, s katerimi zagotovo dobimo izdelek z ustreznimi CQA-ji. Ta prostor imenujemo »Design Space«, spreminjanje (nihanje) parametrov znotraj njega pa ni predmet poročanja regulatornim agencijam [9].

QbD pristop je tako pomemben tudi s stališča zniževanja regulatorne obremenitve, saj omogoča širše razpone procesnih parametrov in mej, to pa temelji na razumevanju procesov. Na ta način lahko namesto le striktnega kontroliranja števil, regulatorne agencije v vlogi za dovoljenje za promet z zdravilom ali ob poročanju sprememb preučijo, kako je MAH implementiral QbD pristop skozi zasnovano procesov, prenosom znanja iz razvoja v proizvodnjo, farmacevtskega sistema kakovosti, postavljenih kontrolnih strategij itd. [8].

Procesno analizna tehnologija (PAT) je pomembno orodje za implementacijo QbD. Uporabi se lahko za nadzorovanje in kontrolo različnih proizvodnih procesov. Kot orodje za sledenje in razumevanje procesov podpira stalne izboljšave [10].

Iniciativa za vpeljavo PAT je prišla s strani ameriške regulatorne agencije FDA, ki je leta 2004 v sodelovanju s CDER (Center for Drug Evaluation and Research) izdala smernice, ki opisujejo ogrodje PAT. FDA PAT definira kot sistem za zasnovno, analizo ter kontrolo proizvodnje skozi medprocesne meritve kritičnih kakovostnih in procesnih vrednosti surovih materialov, polizdelkov in procesnih parametrov. Njen cilj je boljše razumevanje in kontrola proizvodnje, kar se sklada s ciljem QbD [11].

Vzrok za omenjeno iniciativo s strani regulative je v spoznanju, da tradicionalni postopki odobritve lahko zavirajo inoviranje in druge spremembe v proizvodnji. Medtem ko je farmacevtska panoga v preteklosti prisegala na konzervativne pristope glede implementiranja optimizacij in posodobitve opreme, se časi spreminjajo. Pomembnost finančnega uspeha podjetij je vedno večja. Prihranki, ki jih lahko doseže proizvajalec z učinkovito rabo virov, zmanjšanjem izgub, hitrejšim postopkom odobritve ter nižjim tveganjem za odstopne in odpoklice odtehtajo ceno implementacije PAT [12].

## **2.2 Farmacevtski sistem kakovosti**

Mednarodna konferenca za harmonizacijo (ICH) je leta 2008 v smernici Q10 postavila model Farmacevtskega sistema kakovosti (Pharmaceutical Quality System – PQS) [4]. Njegov namen je pomoč industriji pri vzpostavitvi učinkovitega sistema za upravljanje kakovosti. Temelji na konceptih kakovosti Mednarodne organizacije za standardizacijo (ISO), vključuje zahteve Dobre proizvodne prakse (GMP) ter dopolnjuje smernici ICH Q8 o farmacevtskem razvoju in ICH Q9 o obvladovanju tveganja v kakovosti. Večina vsebine smernice je vključena v regionalne zahteve GMP. Implementira se ga lahko skozi celoten življenjski cikel zdravila, kar praviloma spodbuja inovacije, stalne izboljšave ter okrepi povezavo med razvojem in proizvodnimi aktivnostmi.



Slika 2: Nivoji farmacevtskega sistema kakovosti

Glavni **cilji** modela so:

1. **Doseganje realizacije produktov:** zastaviti in implementirati sistem, ki omogoča izdelavo zdravil, katerih kakovost dosega zahteve pacientov, zdravstvenih delavcev in regulatornih organov.
2. **Zastaviti in vzdrževati stanje kontrole:** razviti in uporabljati učinkovite sisteme za spremljanje učinkovitosti procesov in kakovosti produktov.
3. **Podpirati stalne izboljšave:** identificirati in implementirati primerne izboljšave v procesih, zmanjševanje variabilnosti, inovacije ter izboljšave v farmacevtskem sistemu kakovosti.

Slika 2 predstavlja model farmacevtskega sistema kakovosti. Njegov obseg zajema celoten življenjski cikel zdravila, od tehnološkega transferja naprej pa temelji na regionalnih GMP zahtevah.

Prva vodoravna linija predstavlja pomembnost **odgovornosti upravljanja** (Management Responsibilities). Calnan, O'Donnell in Greene povzemajo vsebino smernic Q10: »uspešno vodenje je ključno pri vzpostavitvi in vzdrževanju predanosti kakovosti celotnega podjetja«. Dodajo, da imajo menedžerji glavno odgovornost zagotavljati učinkovit PQS, kar se kaže v

tem, da se več kot ena tretjina Q10 smernice nanaša na njihove določene zadolžitve. Ena izmed odgovornosti je **zagovarjanje stalnih izboljšav** [13].

Naslednja vodoravna linija navaja **elemente farmacevtskega sistema kakovosti**:

#### **Sistem za nadzorovanje kakovosti izdelka in učinkovitosti procesa**

Namen tega sistema je zagotavljanje, da procesi kontinuirano zagotavljajo izdelavo zdravil zahtevane kakovosti in možnost, da identificiramo področja za stalne izboljšave.

#### **Sistem za korektorne in preventivne ukrepe**

##### **(Corrective Action and Preventive Action - CAPA)**

Ta sistem je odgovoren za preventivne in korektorne akcije, kot odgovor na zavrnitve serij, neustreznosti serij, odpoklice, odstopanja, revizije, regulatorne inšpekcije in ugotovitve nadzora kakovosti izdelka in učinkovitosti procesa. Za vsako ugotovitev neustreznosti se poskuša najti prvotni vzrok. Posledica delovanja CAPA sistema je izboljšanje ter širše poznavanje procesa in izdelka.

#### **Sistem za upravljanje s spremembami (Change Management System)**

Spremembe so posledica inovacij, stalnih izboljšav, ugotovitev nadzora kakovosti izdelka in učinkovitosti procesa ter sistema za korektivne in preventivne ukrepe. Lahko pa je njihov vzrok tudi na primer implementacija farmakopejskih sprememb. Da bi spremembe ustrezno ocenili, sprejeli in implementirali, mora podjetje imeti vzpostavljen učinkovit sistem za upravljanje s spremembami. Glede na to, v kateri fazi je izdelek, je odvisna tudi formalnost sprememb. Od izdelave serije za bioekvivalenčne študije dalje je potrebno upoštevati GMP in vse spremembe uvesti v GMP okolju.

#### **Pregled učinkovitosti procesov in kakovosti produktov (Management Review of Process Performance and Product Quality)**

Pregledi vodstva bi morali zagotoviti, da sta učinkovitost procesov in kakovost produktov zagotovljena skozi celoten življenjski cikel. Odvisno od velikosti in kompleksnosti podjetja, se ti pregledi lahko opravljajo večkrat in na različnih nivojih vodstva.

Najnižji element na sliki Slika 2 obeleži **posredovalce (enablers)**, ki podpirajo cilje farmacevtskega sistema kakovosti:

**Upravljanje z znanjem** o procesih in produktih, ki se mora začeti že v fazi razvoja pa vse do konca življenjskega cikla. To je sistematičen pristop pridobivanja, vrednotenja, shranjevanja in analize informacij glede materialov, procesov itd.

**Upravljanje s tveganjem v kakovosti** je ključen del uspešnega PQS-a. Omogoča znanstven pristop k identificiranju, ocenjevanju in kontroliranju potencialnih tveganj za kakovost. Hkrati pripomore k stalnim izboljšavam skozi življenjski cikel. Smernice ICH Q9 natančneje opredeli principe in orodja za QRM.

### **3 REGULATORNI VIDIK UPRAVLJANJA S SPREMEMBAMI**

Spremembe, ki se tekom življenjskega cikla zdravila zgodijo po pridobitvi odločbe za dovoljenje za promet z zdravilom, so v mnogih pogledih neizogibne. Do njih prihaja zaradi novih ugotovitev, harmonizacij z veljavnimi predpisi, sprememb na trgu in stalnih izboljšav. Za vse spremembe je potrebno slediti ustreznim regulatornim smernicam za implementacijo, ki jih predpisuje regulatorni organ, pri kateri je bilo zdravilo registrirano. Te se med regulatornimi agencijami po zahtevnosti in trajanju lahko zelo razlikujejo, znotraj Evropske unije pa glede uveljavljanja sprememb veljajo enaka pravila. Na nekaterih trgih pomanjkanje zakonodaje ter relevantnih smernic povzroča zmedo, nepredvidljivost in dolgotrajnejše postopke pridobitve soglasij. Nekateri večji trgi kot so Kanada, Japonska in ZDA imajo glede sprememb pri svojih agencijah drugačne specifične postopke. V nadaljevanju bomo opisali stanje na področju Evropske unije, Kanade in Republike Južne Afrike.

### 3.1 Evropska unija

Evropska unija je z Uredbo Evropske komisije (ES) št. 1234/2008 uvedla enoten način poročanja o spremembah v fazi po odobritvi zdravila za uporabo v humani ali veterinarski medicini. Omenjena uredba se je leta 2012 dopolnila skozi Uredbo Komisije (EU) št. 712/2012 o spremembi Uredbe (ES) št. 1234/2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljevanju Uredba o spremembah). Sprememba pogojev dovoljenja za promet z zdravilom je opredeljena kot kakršna koli sprememba informacij iz določenih členov direktiv in uredb, v skladu s katerimi je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet. Za lažjo interpretacijo uredbe je Evropska komisija izdala tudi smernice, v katerih podrobneje obrazloži postopke priglasitve ter razvrsti spremembe v primerne kategorije [14]. Uredba deli spremembe v skupine glede na njihov vpliv na varnost, kakovost in učinkovitost zdravila. Razvrstijo se na podlagi vrste in obsega spremembe, v pomoč pri tem pa so na voljo tudi smernice, ki jih bolj natančno razdeljujejo. Skupine sprememb so:

- **»Manjša sprememba tipa IA«** je sprememba, ki ima samo majhen vpliv na kakovost, varnost ali učinkovitost nekega zdravila ali pa vpliva sploh nima. Za njih ni potrebna predhodna odobritev, MAH pa jih mora priglasiti v 12 mesecih po uveljavitvi (postopek „ukrepaj in sporoči“). Kljub temu je za nekatere manjše spremembe tipa IA potrebna takojšnja priglasitev po uveljavitvi, da se zagotovi stalni nadzor zdravila (IAIN).
- **»Večja sprememba tipa II«** je sprememba, ki lahko pomembno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost nekega zdravila. Pred implementacijo je MAH dolžan počakati na odobritev zadevnega pristojnega organa.
- **»Razširitev dovoljenja za promet z zdravilom«** ali samo **»razširitev«** je sprememba, ki je posebej opredeljena v Prilogi I in v njej izpolnjuje določene pogoje. Tovrstne razširitve se v skladu z direktivo o spremembah pregledajo po enakem postopku kot začetna vloga za dovoljenje za promet. Razširitev se lahko odobri kot novo dovoljenje za promet ali pa se vključi v tistega, ki ga zadeva.

Kot razširitev DzP se obravnavajo npr. določene spremembe učinkovine ter spremembe jakosti, farmacevtske oblike in načina aplikacije zdravila.

- **»Manjša sprememba tipa IB«** je sprememba, ki ni niti manjša sprememba tipa IA, niti večja sprememba tipa II niti razširitev dovoljenja za promet z zdravilom. Pred implementacijo je potrebno o njej obvestiti ustrezne regulatorne organe in počakati 30 dni na odgovor ali je bila sprememba odobrena (postopek »sporoči, počakaj in ukrepaj«). Vsaka sprememba je privzeta kot tip IB, v kolikor v smernicah sprememba ni opredeljena in jo zato priglasimo pod to kategorijo.

Glede na postopek pridobitve DzP je postopek pregleda spremembe različen. Za DzP, pridobljen skozi centralizirani postopek, je odgovorna EMA. Kadar imamo DzP, pridobljen skozi nacionalni postopek, je odgovorna nacionalna regulatorna agencija. Za DzP, pridobljen skozi decentralizirani postopek ali postopek z medsebojnim priznavanjem, pa je odgovoren regulatorni organ referenčne države članice (RMS). Ta se glede uskladitve odgovora in morebitnih dodatnih pojasnil posvetuje z regulatornimi organi zadevnih držav članic (CMS). Smernice opisujejo potek in časovne omejitve za odgovore agencij [5].

Vsaka sprememba se na agencijo načeloma vlaga ločeno, v določenih primerih pa jih lahko združujemo v skupine:

- kadar zadevnemu organu hkrati priglasimo več istih manjših sprememb tipa IA enega ali več DzP istega imetnika (MAH),
- kadar zadevnemu organu hkrati priglasimo več sprememb istega DzP.

Najvišja stopnja spremembe v skupini opredeljuje postopek, po katerem se sprememba prihlasi (kadar združimo več manjših sprememb tipa IA ter eno spremembo tipa IB, sledimo postopku IB). Pri združevanju se različni regulatorni organi poslužujejo različnih pristopov glede zaračunavanja pristojbin. Slovenski JAZMP za prvo spremembo v skupini zaračuna polno pristojbino, za vsako nadaljnjo pa 75 odstotkov le te [15]. Regulatorni organ Združenega Kraljestva pa zaračuna fiksno ceno za nepredvideno število sprememb v skupini [16].

## 3.2 Kanada

Kanadska regulatorna agencija za zdravila Health Canada (HC) je leta 2009 izdala smernice za uvajanje sprememb v fazi po pridobitvi dovoljenja za promet. Nato jih je večkrat revidirala, zadnja verzija pa je izšla leta 2016 [17]. Glede na vpliv spremembe na identiteto, kakovost, čistost ali jakost zdravila razvršča spremembe v naslednje kategorije:

- **Spremembe stopnje I** – »Supplements« so spremembe, ki imajo znaten potencial, da imajo neželen učinek na varnost, kakovost ali učinkovitost zdravila. Vse vloge, ki spadajo v to kategorijo, se morajo predložiti kot »Supplemental New Drug Submission« ali »Supplemental Abbreviated New Drug Submission«. Spremembe se ne smejo implementirati do prejema obvestila o skladnosti »Notice of Compliance«.
- **Spremembe stopnje II** – »Notifiable Changes« so spremembe, ki imajo zmeren potencialni učinek na varnost, kakovost ali učinkovitost zdravila. Sprememba se ne sme implementirati do prejema obvestila »No Objection Letter«. Ta tip spremembe je v uporabi le za veterinarska zdravila.
- **Spremembe stopnje III** – »Annual Notification« so spremembe, ki imajo majhen potencialni učinek na varnost, kakovost ali učinkovitost zdravila. Te spremembe se lahko implementirajo brez predhodnega pregleda, poročati pa jih je potrebno enkrat letno v letnem poročilu.
- **Spremembe stopnje IV** – »Record of Changes« so spremembe, ki niso stopnje I, II ali III in za katere se pričakuje, da nimajo vpliva na varnost, kakovost ali učinkovitost. Te spremembe se lahko implementirajo brez predhodnega pregleda.

Podobno kot smernice za Evropsko unijo tudi kanadske opredelijo specifične spremembe v določene kategorije in hkrati predpišejo, katerim pogojem morajo ustrezati, da se v njo uvrstijo. V kolikor opisana sprememba ne izpolnjuje katerega od pogojev, se takoj uvrsti v višjo stopnjo (npr. če ne izpolnjuje pogojev za stopnjo III, jo moramo priglasiti kot stopnjo I). Prav tako je v smernicah predpisana podporna dokumentacija, ki jo je MAH dolžan priložiti.

### 3.3 Republika Južna Afrika

V Republiki Južne Afrike je pristojni organ za nadzor zdravil Medicines Control Council (MCC). Leta 2003 je osnoval dokument, ki se je kasneje preimenoval v smernice »Amendments«, kar pomeni dodatki. Zadnja verzija je izšla leta 2012. Smernice postavljajo regulatorno ogrodje za vlaganje sprememb znotraj države. Poleg splošnih pogojev, ki jih pričakujejo glede vlaganja posameznih sprememb, opredeljujejo naslednje tipe sprememb:

- Spremembe **Tipa A** so tiste, za katere ni verjetno, da bodo imele vpliv na kakovost in učinkovitost farmacevtske oblike. Lahko jih implementiramo brez predhodnega obvestila.
- Spremembe **Tipa B** so tiste, ki bi lahko imele pomemben vpliv na kakovost in učinkovitost farmacevtske oblike. MCC je potrebno o nameri implementacije tovrstne spremembe obvestiti 30 dni prej.
- Spremembe **Tipa C** so tiste, za katere je verjetno, da bodo imele vpliv na kakovost in učinkovitost izdelanega zdravila. Za njihovo implementacijo je potrebna pisna odobritev MCC.
- Spremembe **Tipa D** so tiste, za katere MCC zahteva novo pridobitev dovoljenja za promet. Natančne primere navaja v smernicah [18].

V smernicah je tudi aneks, ki po kategoriji poročanja navaja posamezne primere sprememb ter za njih zahtevano dokumentacijo.

## NAMEN IN CILJ NALOGE

Odločili smo se, da bomo temo optimizacij v podjetju Lek d.d., članu skupine Sandoz obravnavali v dveh vzporednih magistrskih nalogah. Ekonomsko plat je tedanja študentka Ekonomske fakultete Univerze v Ljubljani Maja Vimpolšek raziskala v magistrski nalogi z nazivom »Analiza osnov konkurenčnih prednosti z namenom optimizacije procesov v izbranem farmacevtskem podjetju«. Mi pa se bomo bolj osredotočili na regulatorni del optimizacij v povezavi s tehnološkimi vidiki farmacevtske proizvodnje, natančneje procesa liofilizacije.

Kot **glavni namen** naloge smo si zadali poiskati možne sistemske izboljšave področja upravljanja s spremembami v življenjskem ciklu zdravila. Vodila so nas vprašanja kot so: »Ali je ureditev na tem področju uporabniku (proizvajalcu zdravil) prijazna?« ter »Je mogoče kakšen vidik optimizirati, da bi potencialno pozitivno vplival na deležnike procesa upravljanja s spremembami?«.

Da bi dosegli namen, smo si zadali **cilj**, da na primeru sprememb na konkretnem izdelku v komercialni fazi analiziramo urejenost področja upravljanja s spremembami v različnih državah. V prvem delu smo primerjali uvrstitev sprememb in zahtevano podporno dokumentacijo glede na zakonodaje oziroma smernice, ki veljajo v EU, Kanadi in Republiki Južne Afrike. V drugem delu smo primerjali splošne pogoje, ki jih te države predpisujejo. S tem imamo v mislih primerjavo formata poročanja, možnosti združevanja sprememb, medsebojnega priznavanja in časovnih opredelitev. Želeli smo predstaviti vsaj tri možne izboljšave.

## **MATERIALI IN METODE**

Podatke o aktivnostih regulatornega oddelka podjetja Lek, člana skupine Sandoz smo pridobili skozi intervjuje z vodjo oddelka za vzdrževanje registracijske dokumentacije. O tehnoloških procesih, razlogih za izboljšave in poteku implementacije smo izvedli intervju tudi s strokovnjakom za tehnologijo izdelkov v sterilni proizvodnji. Za ustno zbiranje informacij smo uporabili metodo delno strukturiranega intervjuja. V tem delu smo z deskriptivno analizo tudi preučili relevantne dele smernic in zakonodaj, ki se nanašajo na obravnavane spremembe.

## 4 REZULTATI

Izdelek A je bil razvit v drugem razvojnem centru skupine Sandoz. Leta 2006 se je zgodil prenos izdelka v Lek, kjer se je po validaciji proizvodnega postopka začela izdelava komercialnih serij. Na trgu je bilo tedaj več proizvajalcev za zadevni izdelek, zato je bila konkurenca visoka. Kljub temu pa je povpraševanje po izdelku naraščalo in bilo večje od kapacitete proizvodnje enote za proizvodnjo liofiliziranih izdelkov. Procesni parametri, ki so jih ob razvoju registrirali, so bili zasnovani na majhnem številu serij manjšega obsega v Lekovi proizvodnji. Šele po izdelavi večjega števila serij in pridobitvi obširne dokumentacije proizvodnih poročil smo imeli dovolj podatkov glede kritičnih proizvodnih parametrov, da smo jih lahko povezali s kritičnimi atributi izdelka. Na osnovi teh povezav so se pokazale priložnosti za izboljšave več korakov v procesu izdelave izdelka A [19].

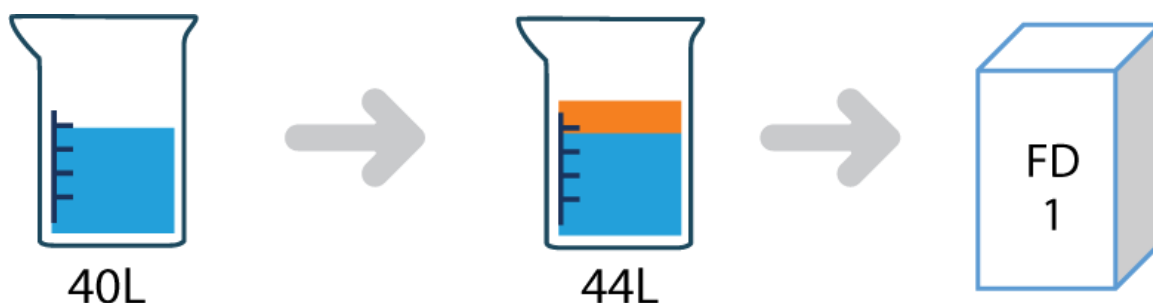
V prvem delu rezultatov bomo opisali štiri izboljšave, ki so bile uvedene tekom življenjskega cikla sterilnega izdelka za parenteralno uporabo. Nanašajo se na pripravo raztopine za liofilizacijo in sam proces liofilizacije. Prav tako bomo poiskali vzroke, ki so vodili do teh izboljšav. Primere sprememb bomo poskusili poiskati v smernicah regulatornih organov v EU, Kanadi in Republiki Južni Afriki. Med seboj bomo neposredno primerjali uvrstitev spremembe in zahtevano dokumentacijo v omenjenih državah. Do najboljše možne mere bomo predstavili tudi razliko v zahtevani dokumentaciji, na primer kadar dve državi zahtevata stabilnostne študije, se te lahko razlikujejo po trajanju.

V drugem delu poglavja rezultatov bomo med seboj primerjali splošne pogoje za priglasitev sprememb na prej omenjenih trgih. Med splošnimi pogoji nas bo zanimala primerjava formata poročanja, možnosti združevanja sprememb, deljenje dela med agencijami ter časovne opredelitve.

## 4.1 PRIMERJAVA UVRSTITVE SPREMEMB IN ZAHTEVANE PODPORNE DOKUMENTACIJE

### 4.1.1 POVEČANJE VELIKOSTI SERIJE RAZTOPINE ZA 10%

Registrirana velikost serije raztopine, ki vstopa v proces liofilizacije je bila v začetku 40 litrov. Velikost serije je omejevala predvsem uporabna površina polic liofilizatorja. Vial se na police liofilizatorja vložijo s posebnim nalagalnim sistemom. Do optimizacije je prišlo z uvedbo novega nalagalnega sistema, hkrati pa je prav tako prišlo do sprememb na policah liofilizatorja. To je omogočilo, da nanje naložimo več vial. Posledično bi lahko povečali serijo vhodne raztopine za 10% (predlagana velikost serije raztopine je 44 litrov). Vse vial se lahko še vedno vložijo v en liofilizator. Slika 3 prikazuje shemo predlagane spremembe<sup>3</sup>.



Slika 3: Predlagano povečanje serije za 10%

Razlog za povečanje velikosti serije je znižanje stroškov in povečanje učinkovitosti proizvodnega postopka, ker je povpraševanje po izdelku A večje od trenutnih proizvodnih kapacitet. Sprememba ne predstavlja večjih tveganj pri izdelavi serije in kakovosti izdelka. Zaradi povečanja velikosti serije smo posledično podaljšali čase zadrževanja (»holding time«) raztopine od njene priprave do začetka sterilne filtracije ter liofilizacije. To je bilo potrebno, ker raztopina dlje časa potuje skozi procesni in mikrobiološki filter. Potencialno bi to lahko ogrozilo mikrobiološko kakovost raztopine.

<sup>3</sup> Oznaka »FD« na slikah predstavlja angleški izraz Freeze Dryer, v slovenščini liofilizator.

Tabela 1: Povečanje velikosti serije, primerjava uvrstitev

| Država                        | Uvrstitev glede na smernice                                                                                                                                                |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evropska unija</b>         | <b>Tip IB</b> (B.II.b.4a) - do 10-kratno povečanje serije glede na prvo odobreno velikost: za IA ne izpolnjuje pogoja 2 (sprememba zadeva ne-sterilno farmacevtsko obliko) |
| <b>Kanada</b>                 | <b>Stopnja III</b> (24c) – povečanje velikosti serije zdravila s takojšnjim sproščanjem (vključujoč sterilne proizvode)                                                    |
| <b>Republika Južna Afrika</b> | <b>Tip B</b> (7) – povečanje velikosti serije do 10-kratnika velikosti odobrene serije.                                                                                    |

### Evropska unija

Smernica v točki B.II.b.4a **do desetkratno povečanje ali zmanjšanje serije** glede na originalno opredeljeno velikost serije uvršča med spremembe **tipa IA**. V obeh primerih mora sprememba izpolnjevati določene pogoje. Pogoj 2 izvzame sterilne tekoče farmacevtske oblike iz tega postopka, zato se sprememba samodejno uvrsti v kategorijo **IB**.

### Kanada

Smernica v točki 24c **povečanje velikosti serije farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem** (vključujoč tudi sterilne izdelke) uvršča med spremembe **stopnje III**. Poleg izpolnjevanja drugih splošnih pogojev mora sprememba izpolnjevati tudi pogoj, da ne vpliva na parametre sterilizacije.

### Republika Južna Afrika

Smernica v točki 7 pod kategorijo sprememb **tipa B** navaja **povečanje serije do vključno desetkratnega povečanja serije glede na odobreno**. Evidentno lahko po tem postopku priglasimo tudi parenteralna zdravila.

Tabela 2: Povečanje velikosti serije, zahtevana dokumentacija

| Zahtevana dokumentacija                                                                         | EU | Kanada | Republika Južna Afrika |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|------------------------|
| 1. Receptura za serijo po predlaganem postopku                                                  | ✓  | ✓      | ✓                      |
| 2. Kontrola kakovosti serije po odobrenem in predlaganem postopku (primerjava tabelnem formatu) | ✓  | ✓      |                        |
| 3. Proizvodno poročilo za serijo po predlaganem postopku                                        |    | ✓      |                        |
| 4. Rezultati validacije predlaganega postopka                                                   | ✓  | ✓      | ✓                      |
| 5. Stabilnostne študije                                                                         |    | ✓      | ✓                      |

5. V Evropski uniji za do 10-kratno povečanje serije ni potrebno opraviti stabilnostnih študij. V Kanadi rezultatov stabilnostnih študij ob implementaciji spremembe še ni potrebno imeti. Potrebna pa je zaveza, da bomo na prvi komercialni seriji, izdelani po predlaganem postopku, izvedli dolgoročno študijo stabilnosti. V Republiki Južni Afriki ob vlaganju spremembe potrebujemo na razpolago že 12- mesečne rezultate stabilnosti.

#### 4.1.2 UVEDBA ALTERNATIVNEGA VIRA UČINKOVINE

Za izdelek A smo imeli v začetku dva registrirana vira učinkovine. V skladu z lastno strategijo uvajanja novih virov surovin in zagotavljanjem poslovne kontinuitete smo želeli v redno proizvodnjo uvesti še tretji alternativni vir. Za potrditev ustreznosti alternativnega vira smo izdelali tehnično serijo in nato validacijske serije končnega zdravila, vzorce katerih smo oddali na testiranje pospešene in dolgoročne stabilnosti.

Od proizvajalca smo pridobili certifikat o skladnosti vira učinkovine s predpisi monografije Evropske farmakopeje (CEP), ki ga izdaja Evropski direktorat za kakovost zdravil. Certifikat je namenjen poenostavitvi in olajšanju pretoka podatkov med industrijo in regulativo. Hkrati zagotavlja, da se določeni zaupni podatki potrebni za presojo ustreznosti kakovosti učinkovine ne razkrijejo industriji [20].

Tabela 3: Uvedba alternativnega vira učinkovine, primerjava uvrstitev

| Država                 | Uvrstitev glede na smernice                                                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evropska unija         | Tip <b>IA<sub>IN</sub></b> (B.III.1.a3) – dodatek novega CEP certifikata novega proizvajalca                                    |
| Kanada                 | Stopnja I (2a) – zamenjava oz. dodatek proizvodnega mesta in/ali proizvajalca vstopnega materiala, intermediatov ali učinkovine |
| Republika Južna Afrika | Tip <b>C</b> (8b) – sprememba/dodatek vira učinkovine drugega proizvajalca (spremenjena sintezna pot)                           |

##### Evropska unija

Evropska smernica v točki B.III.1.a3 **dodatek novega certifikata CEP novega proizvajalca** uvrščajo v postopek **tipa IA<sub>IN</sub>**. Pri tem mora sprememba izpolnjevati določene pogoje. Paziti moramo na pogoj, da v zadnjih korakih sinteze učinkovine, ki jo uporabimo za izdelavo sterilnega proizvoda, proizvajalec ne uporabi vode. V kolikor vodo uporabi, mora biti zagotovljeno, da v učinkovini ni prisotnih bakterijskih endotoksinov. V nasprotnem primeru se sprememba uvrsti v kategorijo IB.

## Kanada

Kanadska smernica v točki 2a **zamenjavo oziroma dodatek proizvodnega mesta in/ali proizvajalca** uvršča v kategorijo poročanja **stopnje I ali III**, odvisno od izpolnjevanja pogojev. Naša sprememba ne izpolnjuje prvega pogoja, saj je pot sinteze učinkovine spremenjena, zato se uvrsti v kategorijo **stopnje I**.

## Republika Južna Afrika

Smernica v Republiki Južni Afriki v točki 8b kategorije poročanja **Tip C** navaja **spremembo oziroma dodatek vira učinkovine novega proizvajalca**.

Tabela 4: Uvedba alternativnega vira učinkovine, zahtevana dokumentacija

| Zahtevana dokumentacija                                               | EU | Kanada | Republika Južna Afrika |
|-----------------------------------------------------------------------|----|--------|------------------------|
| 1. Kopija novega certifikata ustreznosti proizvajalca (CEP)           | ✓  | ✓      | ✓                      |
| 2. Podatki primerjalne biološke uporabnosti                           |    | ✓      |                        |
| 3. Podatki o novem proizvajalcu                                       | ✓  | ✓      | ✓                      |
| 4. Dokaz o skladnosti proizvajalca s standardi GMP                    | ✓  | ✓      |                        |
| 5. Poročilo analize serije odobrenega in predlaganega vira učinkovine |    | ✓      | ✓                      |
| 6. Stabilnostne študije                                               |    | ✓      | ✓                      |

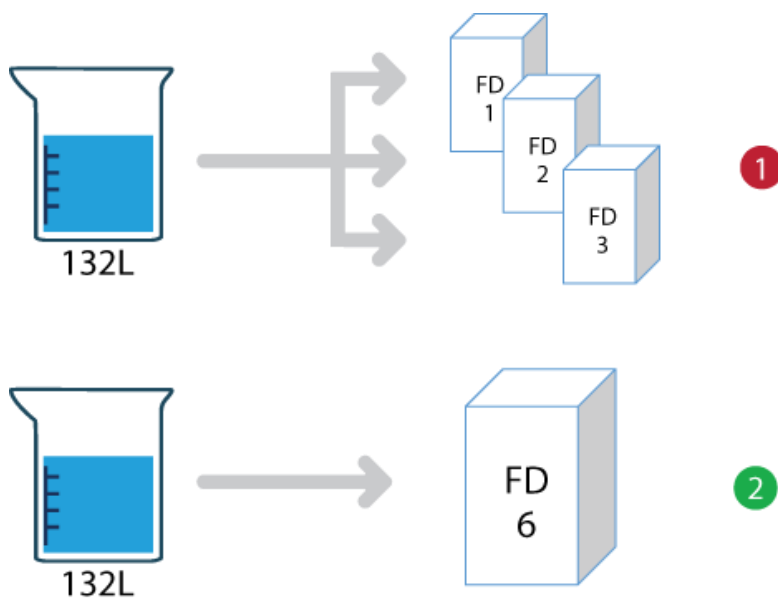
1. Vse tri države priznavajo certifikat CEP proizvajalcev učinkovin. Posebnost, ki smo jo opazili je, da v Kanadi poleg CEP-a zahtevajo tudi »Drug Master File-a«, ki ga proizvajalec učinkovine pošlje HC.

4. Tako v EU in Kanadi agencije potrebujejo informacije o skladnosti proizvajalca s predpisi GMP za izhodne materiale. V EU temu zadosti deklaracija kvalificiranih oseb, v Kanadi pa predlagajo potrdilo o primerni GMP oceni inšpektorata.

6. HC in MCC zahtevata izvedbo stabilnostnih študij končnega izdelka. Zahtevi se razlikujeta v tem, da za MCC potrebujemo poleg dolgoročne tudi pospešeno študijo stabilnosti.

#### 4.1.3 UVEDBA NOVEGA LIOFILIZATORJA

Ob pridobitvi novega liofilizatorja, ki ima trikrat večjo prostornino od dosedanjih, smo predlagali polnjenje novo odobrene velikosti serije raztopine v le en liofilizator (Slika 4-2). Pred tem pa smo uspešno že uvedli alternativno velikost serije 132L, ki je evidentna na spodnji sliki. Slika 4-1 prikazuje tedanje stanje, ko so se vialle polnile v tri različne liofilizatorje. Na procesne parametre sprememba nima vpliva. Do razlik bi prišlo le v modelu in kapaciteti liofilizatorja. Z uvedbo spremembe bi sprostili tudi kapacitete liofilizatorjev FD 1-3 ter znižali stroške procesa s tem, ko smo za isto količino liofilizata porabili manj energije, prostora in kontrole.



Slika 4: Uvedba novega liofilizatorja

Tabela 5: Uvedba novega liofilizatorja, primerjava uvrstitev

| Država                        | Uvrstitev glede na smernice                                        |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Evropska unija</b>         | Sprememba ni relevantna za poročanje                               |
| <b>Kanada</b>                 | <b>Stopnja III (25)</b> – Sprememba v proizvodnem procesu zdravila |
| <b>Republika Južna Afrika</b> | Sprememba ni relevantna za poročanje                               |

## Evropska unija

Ob začetni registraciji zdravila ni bilo zahteve, da se opredeli tip in kapaciteta liofilizatorja, zato ta sprememba ni regulatorno pomembna za poročanje.

## Kanada

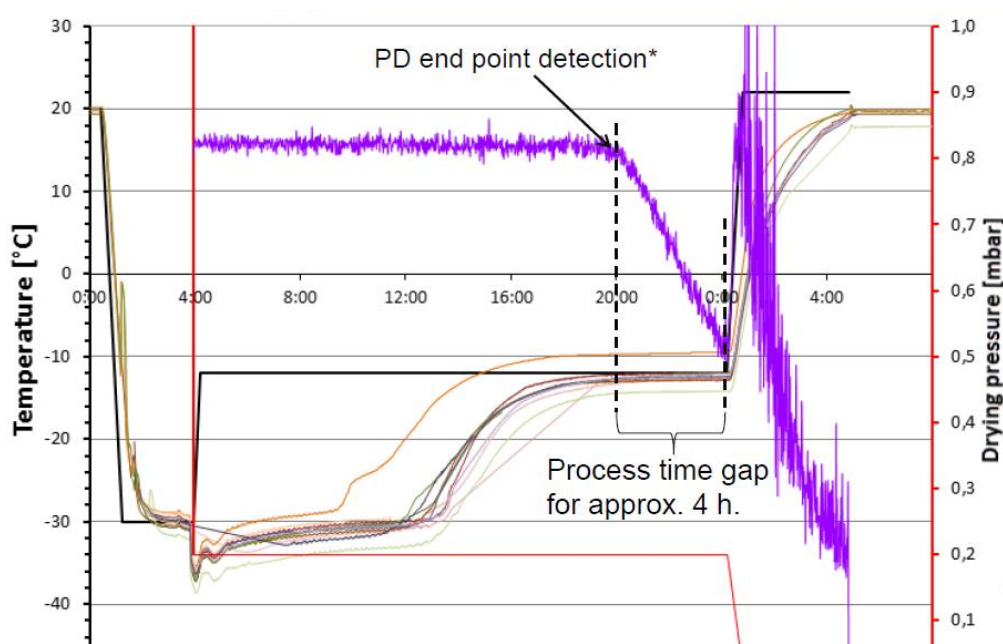
V Kanadi je potrebno ob registraciji zdravila priložiti proizvodno poročilo, v katerem sta evidentna tip in kapaciteta liofilizatorja. Zaradi tega je v tej državi ta sprememba relevantna. Kanadska smernica **spremembe v proizvodnem postopku zdravila** razvrščajo v točki 25. Natančnejših primerov sprememb v smernici ni navedenih. Uvedbo novega liofilizatorja smatramo kot manjšo spremembo. Da bi se uvrstila v kategorijo poročanja stopnje III, mora izpolnjevati določene pogoje. Eden od pogojev narekuje, da gre za spremembo v opremi, ki je enakega tipa in načina delovanja, razlikuje pa se le v kapaciteti. V izogib opravljanju nove validacije procesa smernice ponujajo možnost utemeljitve, da gre za manjšo spremembo.

## Republika Južna Afrika

Tako kot v Evropski uniji tudi v Republiki Južni Afriki sprememba ni relevantna za poročanje.

#### 4.1.4 OPTIMIZACIJA CIKLA LIOFILIZACIJE

Za zadevan izdelek je bila tekom komercialne faze življenjskega cikla opravljena ocena tveganja na osnovi modela QbD. Ovrednotili so se kritični procesni parametri, kritični materialni atributi in kritični atributi kakovosti. Na podlagi obdelanih pridobljenih podatkov smo opazili možnost za optimizacijo, in sicer skrajšanje cikla liofilizacije. Glede na razmere na trgu za izdelek je ta sprememba pomembna zaradi možnosti povečanja kapacitet proizvodnje, znižanja TPC<sup>4</sup> ter stroškov in povečanja produktivnosti in učinkovitosti proizvodnje linije [19].

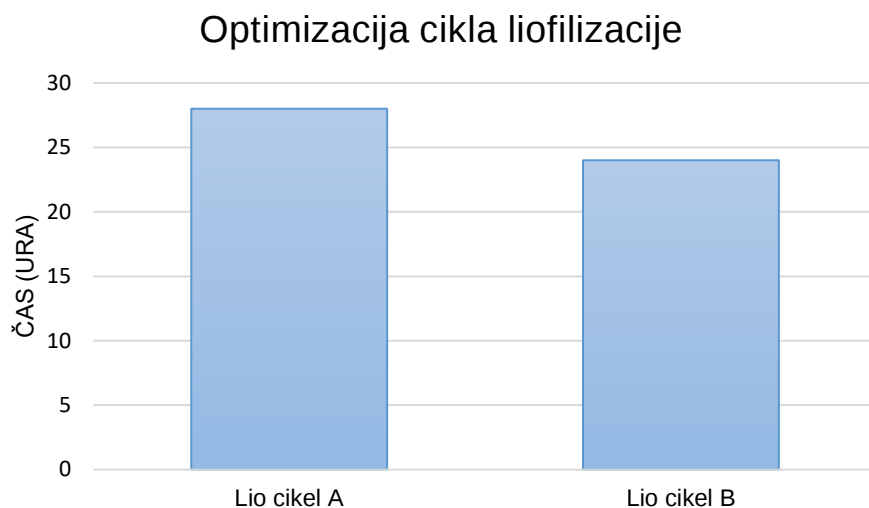


Slika 5: Procesna analiza obstoječega cikla liofilizacije

Zaznali smo, da se faza primarnega sušenja zaključi 4 ure prej kot se začne faza sekundarnega sušenja. Slika 5 prikazuje temperaturo in tlak v komori v odvisnosti od časa v urah. V liofilizatorju je bilo nameščenih več senzorjev temperature produkta (TEMPRIS) in vsebnosti vlage v komori (LYOPLUS). S pomočjo teh analiznih orodij za med-procesno kontrolo, ki jih imenujemo tudi procesna analizna tehnologija (PAT) smo ugotovili, da se faza primarnega sušenja zaključi po 20 urah. S sekundarnim sušenjem pa smo po ustaljenem postopku začeli šele po 24 urah od začetka liofilizacije. V grafu je opazen plato temperature

<sup>4</sup> TPC – ang. »Total Production Cost« je merilo, ki ga v ekonomiji uporabljamo za ugotavljanje stroška za proizvodnjo enega izdelka. Vključuje fiksne stroške vložnega kapitala in variabilne stroške dela.

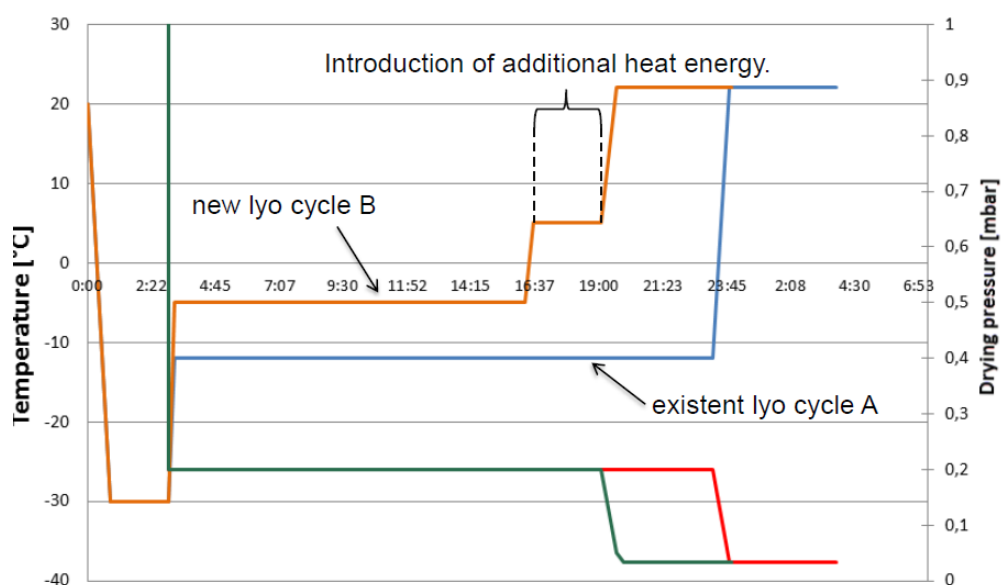
produkta, ki se izenači s temperaturo polic ter padec vsebnosti vlage v komori. Iz tega je sledil predlog, da s sekundarno fazo sušenja začnemo 4 ure prej, torej po 20 urah od začetka cikla. Za celoten cikel liofilizacije smo tako predlagali skrajšanje iz 28 na 24 ur (Slika 6).



Slika 6: Ideja skrajšanja cikla liofilizacije

Poleg skrajšanja cikla za 4 ure pa smo modificirali tudi nekatere procesne parametre (temperatura, tlak in čas posameznega segmenta). Graf na sliki Slika 7 prikazuje temperaturo in tlak v komori v odvisnosti od časa v urah. Z oranžno barvo je prikazan temperaturni program novega (lio cikel B), z modro pa obstoječega cikla (lio cikel A). Z zeleno je prikazano uravnavanje tlaka novega, z rdečo pa obstoječega cikla. V fazi primarnega sušenja smo dvignili temperaturo, ki smo jo pred začetkom sekundarnega sušenja prehodno povečali in jo tako postopoma zvišali. S tem smo pospešili sublimacijo [21].

Nov cikel omogoča, da dosežemo nižjo vsebnost vode v liofilizatu in homogeno suhost izdelka po celotni seriji izdelka. Prav tako so rezultati 12 mesečne stabilnosti primerljivi z obstoječim ciklom in ustrezajo specifikacijam [21]. Z uvedbo spremembe se na letni ravni za 4% zmanjša TPC in za 10% poveča proizvodnja [22].



Slika 7: Primerjava liofilizacijskega cikla A in B

Tabela 6: Optimizacija cikla liofilizacije, primerjava uvrstitev

| Država                 | Uvrstitev glede na smernice                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Evropska unija         | Tip IA(B.II.b.3.a) – Manjša sprememba v proizvodnem procesu |
| Kanada                 | Stopnja III (25) – Sprememba v proizvodnem procesu zdravila |
| Republika Južna Afrika | Tip B (5) – Sprememba v procesnem času in temperaturi       |

## Evropska unija

Evropske smernice pod točko B.II.b.3 naštevajo različne **spremembe v proizvodnem procesu gotovega zdravila**. Našo spremembo smo skladno z smernicami št. 1234/2008 glede na postavljene pogoje uvrstili pod oznako B.II.b.3.a, ki se poroča kot sprememba **tipa IA**.

Parametri novega optimiziranega cikla so bili v okviru registriranih specifikacijskih mej. Pripravili smo tudi utemeljitev, da uvedena sprememba nima vpliva na končno kakovost liofilizata. To smo zagovarjali na podlagi izvedene ocene tveganja, povezave kritičnih procesnih parametrov s tarčnimi atributi kakovosti. Rezultati analize tehnične serije, izvedene po predlaganem postopku, so ustrezali zahtevanim specifikacijam.

## Kanada

Kanadska smernica **spremembe v proizvodnem postopku zdravila** razvrščajo v točki 25. Natančnejših primerov sprememb v smernici ni navedenih. Optimizacijo procesnih parametrov cikla liofilizacije smo zagovarjali kot manjšo spremembo **stopnje III**. Da bi se uvrstila v omenjeno kategorijo, mora izpolnjevati določene pogoje. Pomembno je da dokažemo, da je sprememba majhna oziroma ne-kritična. Glede na ustrezne rezultate validacije in stabilnosti tehnične serije smo ob uporabi principov QbD ter PAT zagovarjali, da sprememba ni kritična in ne vpliva na kakovost izdelka. V izogib opravljanju nove validacije procesa, smernice ponujajo možnost utemeljitve, da gre za manjšo spremembo.

## Republika Južna Afrika

Smernica Republike Južne Afrike uvršča **spremembo v času procesov in procesni temperaturi** v kategorijo poročanja **Tip B** (točka 5). Pri tem dodaja, da naj zdravilo ohrani enake končne specifikacije in enakomernost vsebnosti. Pogoj je tudi, da gre za zdravilo, ki nima modificiranega profila sproščanja.

Tabela 7: Optimizacija cikla liofilizacije, zahtevana dokumentacija

| Zahtevana dokumentacija                                                                   | EU | Kanada | Republika Južne Afrike |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|------------------------|
| 1. Utemeljitev, da ne potrebujemo nove bioekvivalenčne študije                            | ✓  |        |                        |
| 2. Deklaracija, da opredeljene spremembe nimajo vpliva na kakovost zdravila               | ✓  |        |                        |
| 3. Kopija odobrenih specifikacij ob sproščanju in koncu roka uporabnosti                  | ✓  |        |                        |
| 4. Rezultati validacije predlaganega postopka                                             |    | ✓      | ✓                      |
| 5. Rezultati kontrole kakovosti serije po odobrenem in novem postopku                     | ✓  | ✓      |                        |
| 6. Stabilnostne študije                                                                   | ✓  | ✓      | ✓                      |
| 7. Razprava o razvoju proizvodnega procesa                                                |    | ✓      |                        |
| 8. Receptura, opis proizvodnega postopka, procesnih kontrol in kontrole kritičnih korakov |    | ✓      |                        |

4. Kanadska regulatorna agencija zahteva rezultate validacij procesa treh zaporednih serij. Prav tako pa omogoča, da se rezultatov validacije ne priložimo, v kolikor utemeljimo, da je sprememba majhna in ne-kritična.

## 4.2 PRIMERJAVA SPLOŠNIH POGOJEV

### 4.2.1 FORMAT POROČANJA

Spremembe poročamo v skladu z veljavnimi predpisi oziroma zakonodajami na posameznih trgih. Natančnejša navodila o potrebnih obrazcih in ostalih dokumentih so običajno opisana v relevantnih smernicah regulatornih agencij. Med seboj smo primerjali navodila agencij EU, Kanade in Republike Južne Afrike.

Prvotna vloga za dovoljenje za promet v vseh treh državah temelji na podlagi CTD in tudi vse spremembe v dosjeju se poročajo v podobni obliki kot se zdravilo registrira. V nadaljevanju se bomo osredotočali in nanašali na CTD format, ki je priznan v večjem delu sveta.

Administrativne podatke in dokumente o spremembi umeščamo v CTD Modul 1, ki je za vsako državo specifičen. Pod točko 1.0 agencije zahtevajo **spremnno pismo** (ang. »cover letter«), ki je nekakšen povzetek ključnih informacij o spremembi. Oblika in vsebina tega pisma je za vsako državo drugačna. Temu sledi kazalo vseh vključenih poglavij (točka 1.1). V nadaljevanju je pod točko 1.2 poglavje **prijavni obrazec** (ang. »Application form«). Vsebina je med državami podobna, precej pa se razlikuje oblika obrazca. Običajno vsebuje podatke o tipu spremembe, njeni klasifikaciji v smernicah, povezavi z drugimi spremembami, zgodovino sprememb in potrdilo o plačilu pristojbine. V to poglavje lahko vključimo tudi druge dokumente, kot so utemeljitve, certifikati in deklaracije. Dodatna poglavja in dokumenti, ki jih moramo vključiti, so odvisni od zahtevnosti spremembe.

Modul 2 dosjeja o zdravilu vsebuje povzetke informacij iz modulov 3-5. Posodobljene oziroma dodane podatke povzetkov zahteva le EU, v primeru priglasitve spremembe tipa II.

Predlagane spremembe in podporne podatke glede lokacije odobrenih podatkov uvrstimo v ustrezno poglavje znotraj CTD. Tako na primer spremembe, ki zadevajo kakovost, uvrstimo pod relevantno poglavje znotraj Modula 3. Spremembe o podatkih o zdravilu pa se uvrstijo pod poglavje Modula 1 (1.3.1 »SPC, Labelling and Package Leaflet«).

#### 4.2.2 MOŽNOST ZDRUŽEVANJA SPREMEMB

Priglasitev združenih sprememb je način odpravljanja podvajanja administrativnega dela in izboljševanja preglednosti. Združevanja se lahko poslužujemo v le določenih primerih. Pri tem se pogoji združevanja lahko med agencijami razlikujejo. Pregledali smo zakonodajo glede združevanja sprememb v EU, Kanadi in Republiki Južni Afriki.

V Evropski uniji veljajo glede združevanja sledeči predpisi:

- kadar se istemu zadevnemu organu hkrati priglasijo enake manjše spremembe tipa IA pogojev enega ali več dovoljenj za promet istega imetnika, lahko ena priglasitev zajema vse take spremembe;
- kadar se hkrati predloži več sprememb pogojev istega dovoljenja za promet, lahko ena predložitev zajema vse take spremembe (le pri določenih spremembah).

Celoten postopek, po katerem se priglasijo združene spremembe, določa tip spremembe, ki ima predvideno največji vpliv na kakovost. Tako se npr. skupina dveh IA in ene IB spremembe obravnava po postopku za spremembe tipa IB.

Kanadske smernice omenjajo le možnost združevanja različnih sprememb stopnje I. Te lahko priglasimo skupaj, kadar zadevajo isto dovoljenje za promet. Spremembe stopnje III lahko priglasimo skupaj v letnem poročilu.

Smernice v Republiki Južni Afriki razen v določenih izjemah predpisujejo poročanje sprememb naenkrat le za eno zdravilo. Iz smernic je možno razbrati, da lahko priglasimo več sprememb hkrati, ni pa to izrecno napisano. Prav tako kot v EU tip postopka določa sprememba, ki ima predvideno največji vpliv na kakovost.

### 4.2.3 DELJENJE DELA

Da bi se izognili podvojitvi dela evalvacije določenih sprememb, se je znotraj EU v sklopu Uredbe o spremembah vzpostavil Postopek za delitev dela (ang. tudi »Worksharing procedure«). Ta omogoča, da ena izbrana referenčna agencija med državami članicami ali EMA, če je vsaj eno DzP izdano po centraliziranem postopku, pregleda več združenih sprememb tudi v imenu drugih zadevnih držav. To je predvsem koristno v primeru združenih sprememb tipa IB in II dovoljenja za promet, ki se nanašajo na več dovoljenj za promet istega imetnika oziroma eno dovoljenje za promet istega imetnika v več kot eni državi članici. Uredba natančno opredeli postopke priglasitve ter koordinacijo med zadevnimi državami. Vnaprej znani so tudi časovno opredeljeni roki, znotraj katerih se morajo oblikovati odgovori.

### 4.2.4 ČASOVNE OPREDELITVE

V smernicah glede sprememb na trgih EU, Kanade in Republike Južne Afrike smo poskušali poiskati časovne zaveze regulatornih organov za pregled vloge ter oblikovanje odgovora imetniku DzP. V dokumentih so te časovne zaveze imenovane tudi *časovnice* (ang. »timelines«).

V EU Uredba o spremembah natančno opredeljuje časovnice odgovornih regulatornih agencij glede na 1) tip spremembe (IA/IB/II/Razširitev) ter 2) postopek pridobitve DzP. V časovnice je vključen čas za pregled in obdelavo spremembe, posvetovanje med agencijami v primeru decentraliziranega postopka in postopka z medsebojnim priznavanjem ter končno oblikovanje odgovora.

Kanadske smernice v dokumentu *Guidance for Industry: Management of Submissions* vsebujejo tabelo, ki ponazoruje število potrebnih dni do oblikovanja odgovora imetniku DzP za različne faze pregleda [23].

Smernice MCC so v primerjavi z prej omenjenimi glede časovnic v postopkih priglasitve bolj skope. Spremembe tipa A se kot že omenjeno implementirajo brez obvestila. Spremembe tipa B je v skladu s smernicami potrebno poročati 30 dni pred nameravano

implementacijo. Za spremembe tipa C postopek časovno in vsebinsko ni podrobneje razložen.

Tabela 8 navaja primerjavo pridobljenih podatkov o okvirnih minimalnih in maksimalnih časovnih obdobjih za obdelavo različnih tipov sprememb. Ti roki so v veliki meri odvisni od zahtevnosti predlagane spremembe. Tiste, ki jih regulatorni organi opredeljujejo kot majhne spremembe se lahko ob izpolnjevanju določenih pogojev implementirajo nemudoma brez predhodne odobritve. Medtem bolj kompleksne zahtevajo podrobnejšo analizo in več pojasnil imetnika DzP. Več intervencij agencij prinaša tudi večje stroške pristojbin.

Tabela 8: Primerjava časovnic sprememb

| Država                                       | Tip spremembe | Min (dni) | Max (dni) |
|----------------------------------------------|---------------|-----------|-----------|
| Članice EU <sup>5</sup><br>Vir: [24]         | IA            | 0         | 0         |
|                                              | IB            | 30        | 90        |
|                                              | II            | 60        | 120       |
| Kanada (HC)<br>Vir: [23]                     | Level III     | 0         | 0         |
|                                              | Level I       | 225       | 600       |
| Republika<br>Južna Afrika (MCC)<br>Vir: [18] | A             | 0         | 0         |
|                                              | B             | n/a       | 30        |
|                                              | C             | n/a       | n/a       |

<sup>5</sup> Časovnice v članicah EU so odvisne tudi od postopka pridobitve DzP. Pri postopku z medsebojnim priznavanjem so lahko daljše zaradi potrebnega dogovarjanja referenčne države z zadevnimi.

## 5 RAZPRAVA

Cilj vsake spremembe je povečanje produktivnosti, znižanje stroškov, olajšanje dela, ali prispevek h kakovosti izdelka. Od identificiranja možnosti za izboljšavo do njene implementacije pa je potrebno upoštevati ne le tehnološki vidik, ki je običajno najbolj očiten, temveč tudi razpoložljiva sredstva, materiale, kadre, patente in regulatorne zahteve. Ob tem je pomembna tudi zavezanost vseh zaposlenih k sledenju ter upoštevanju sistema kakovosti. Skozi nalogo smo na primeru izdelka A poskušali predstaviti regulatorni vidik upravljanja z optimizacijami in izboljšavami.

Od izdelave bioekvivalenčne/registracijske serije dalje so spremembe formalno predmet poročanja regulatornim agencijam. Pogosto je izdelek registriran na več trgih, na katerih so patentne zaščite lahko različne, prav tako pa se lahko od države do države razlikujejo še regulatorne zahteve. Zato je zelo pomembna dobra komunikacija in sodelovanje vseh oddelkov, ki so vpleteni v življenjski cikel zdravila.

Sodobni trg zahteva vse bolj kakovostna zdravila in dodatno po čim nižji ceni. Zato je čutiti, da tudi ta sektor vse bolj visoko vrednoti optimizacije in izboljšave. Najbolj cenjene so tiste, ki povečajo produktivnost, znižajo stroške ali povečajo kakovost izdelka. Na drugi strani pa so pomembne tudi manjše izboljšave, ki skrbijo za zadovoljstvo in motivacijo zaposlenih na njihovih delovnih mestih. V podjetju Lek d.d., članu skupine Sandoz, je prisotna iniciativa »Think Novartis«, v okviru katere imajo zaposleni možnost podati svojo idejo in biti za to nagrajeni.

Farmacevtska industrija je visoko regulirana, njeni proizvodi pa morajo ustrezati visokim standardom kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Pri vpeljavi sprememb je zato upravičeno previdna pri uvajanju najnovejših inovacij v primerjavi z ostalimi panogami. Regulatorne omejitve in dognanja so v zadnjih desetletjih omogočila, da so nam danes na voljo bolj kakovostna, varna in učinkovita zdravila kot v preteklosti. Z rastjo te industrije pa so se prav tako pojavila nova vprašanja in težave.

Pomembne izzive so večje regulatorne agencije (npr. FDA, HC in EMA) identificirale in naslovile v začetku 21. stoletja. Gre za vprašanje, kako kakovost vgraditi v sam izdelek

tekom razvoja namesto le potrditve kakovosti s končnim vzorčenjem. Kot odgovor na to so kasneje nastale smernice ICH Q8 in Q9, ki opisujejo pristope poglobljanja sistemskega razumevanja izdelka in procesa izdelave, znano tudi kot »Quality by Design«. To ob ustrezni implementaciji omogoča proizvajalcu, da pridobljeno znanje prikaže ob poročanju agencijam oziroma celo zmanjša število potrebnih odobritev sprememb z uporabo ustreznega »Design Space-a«. S prikazano ustrezno mero znanja in poznavanja procesov, materialov in izdelka lahko lažje in hitreje uvaja tako večje kot manjše spremembe. Pozitiven učinek je navsezadnje lahko tudi manjše število odstopov in tudi večja učinkovitost procesa.

Orodij za spoznavanje procesov in materialov je v današnjem času vse več, saj je možno pridobiti zelo napredno opremo za kontrolo ter analizo le teh. V nalogi smo v sklopu optimizacije cikla liofilizacije predstavili procesno analizno tehnologijo, ki se v zadnjem desetletju vse bolj uporablja v farmacevtski industriji. Poleg nje se uporabljajo tudi druge metode za povečevanje produktivnosti in zmanjševanja izgub (npr. »vitka proizvodnja«, »six sigma« itd.).

V raziskovalnem delu naloge smo predstavili nekaj izboljšav iz podjetja Lek d.d., člana skupine Sandoz, ki se navezujejo na Izdelek A iz enote za proizvodnjo liofiliziranih izdelkov. Gre za parenteralni pripravek, prisoten na večjih in manjših trgih po vsem svetu. To pomeni, da vsaka sprememba zahteva spremembo v registracijskem dosjeju, ki jo mora MAH predložiti regulatornim organom na trgih, kjer je izdelek registriran. Zadnja opisana izboljšava je bila registracijsko odobrena na večini trgov ob koncu leta 2015 [19].

Zakonodaja glede sprememb se med državami razlikuje, nekatere pa specifičnih predpisov sploh nimajo. Med tistimi, ki predpisujejo zahteve za spremembe, pa imajo le nekatere izdelane smernice, ki poročevalcem omogočajo lažje tolmačenje predpisov. Zato je v določenih državah odobritev spremembe dolgotrajen in težaven postopek.

V nadaljevanju bomo predstavili nekaj ugotovitev, ki se nanašajo na naš namen naloge.

## 5.1 PRIMERJAVA UVRSTITVE SPREMEMB IN ZAHTEVANE PODPORNE DOKUMENTACIJE

Primerjali smo uvrstitev štirih različnih predlaganih sprememb v postopku priprave liofiliziranega sterilnega parenteralnega izdelka A. Osredotočili smo se na klasifikacijo teh sprememb glede na smernice regulatornih organov EU, Kanade in Republike Južne Afrike. Med seboj smo primerjali tudi zahtevano podporno dokumentacijo. Sledijo naša opažanja.

1. Klasifikacija enakih sprememb na različnih trgih variira. To v praksi pomeni, da medtem ko v eni državi brez predhodnega obvestila spremembo implementiramo, moramo v drugi z implementacijo počakati do odločbe regulatornega organa.

*Primer: V točki 4.1.1 povečanje velikosti serije za 10% v EU sproži postopek IB (»sporoči, počakaj in ukrepaj), medtem pa lahko v Kanadi spremembo nemudoma implementiramo.*

2. Smernice se razlikujejo po opisu posameznih primerov sprememb.

*Primer: V točki 4.1.1 za povečanje velikosti serije za 10% v Kanadi najdemo najbolj primeren opis »povečanje velikosti serije zdravila s takojšnjim sproščanjem (vključujoč sterilne proizvode)«, v EU in Republiki Južni Afriki pa »do 10-kratno povečanje serije glede na prvo odobreno velikost«.*

3. Zahtevana podpora dokumentacija sprememb ima običajno nekaj skupnih točk, vendar tudi zdaj prihaja do razhajanj. Opažamo, da tudi kadar je klasifikacija spremembe primerljiva, je potrebno za različne trge predložiti specifične dokumente. Do teh razlik pa prihaja prav tako iz razloga, opisanega pod točko 1.

*Primer: V točki 4.1.2 pri uvedbi alternativnega vira učinkovine trga Kanade in Republike Južne Afrike zahtevata stabilnostne študije. Za kanadski trg je potrebno opraviti dolgoročno študijo, za južnoafriškega pa še pospešeno študijo. Za EU stabilnostnih študij z novo predlagano učinkovino ni potrebno opraviti.*

4. V primeru, kadar je zahtevana podporna dokumentacija enakega tipa, občasno opazamo neskladja glede lastnosti le-te.

*Primer: V točki 4.1.2 pri uvedbi alternativnega vira učinkovine moramo priložiti neke vrste zagotovilo, da predlagan dobavitelj učinkovine deluje v skladu s smernicami Dobre proizvodne prakse. V EU je zahtevana trditev kvalificirane osebe za zadevno DzP, odgovorne za sproščanje serije. Trditev naj bi bila v obliki deklaracije. V Kanadi enako dosežemo s prilogo primerne GMP ocene s strani nacionalnega inšpektorata.*

## 5.2 PRIMERJAVA SPLOŠNIH POGOJEV

V drugem delu rezultatov smo med seboj primerjali nekatere vidike splošnih ureditev zakonodaj oziroma smernic na področju sprememb na trgih EU, Kanade in Republike Južne Afrike. Pregledali smo, kakšen je format poročanja sprememb, kako lahko združujemo spremembe, deljenje dela med agencijami ter časovne opredelitve v postopkih. Sledijo naše ugotovitve.

1. Agencije na vseh treh trgih za registracijo in po-odobritvene spremembe uporabljajo ICH-jev format CTD.
2. V vseh treh primerih je vsebina modula specifična za vsako državo. Uporabljajo se različne oblike spremnega pisma, prijavnega obrazca in zahtevana je predložitev različnih drugih dokumentov.
3. Opis, umestitev spremenjenih delov dosjeja in predložitev zahtevane spremne dokumentacije ni poenotena.
4. Opažamo veliko razliko med zakoni in smernicami glede možnosti združevanja sprememb v skupine v izogib podvajanju administrativnega dela. Najbolj so možnosti razdelane v zakonodaji ter smernicah EU. Slabše je to opredeljeno v smernicah Kanade in Republike Južne Afrike.

5. Postopek deljenja dela in medsebojnega priznavanja pregledov ter odobritev sprememb je zaradi geopolitičnih razmer prisotna le v EU.
6. Opredeljenost časovnih rokov do odgovora je v vseh treh primerih različna. Časovnice so podrobno opredeljene v smernicah EU. Tudi v Kanadi je okvirno predviden čas do odgovora znan za vsako fazo postopka. Manj smo lahko izvedeli o časovnih zavezah MCC za različne tipe sprememb.

### **5.3 PREDLOGI IZBOLJŠAV**

Na podlagi naših ugotovitev v točkah 5.1 ter 5.2 bomo poskušali odgovoriti na vprašanja, ki so nas vodila skozi nalogo: »Ali je ureditev na tem področju uporabniku (proizvajalcu zdravil) prijazna?« ter »Ali je mogoče kakšen vidik optimizirati, da bi potencialno pozitivno vplival na deležnike procesa upravljanja s spremembami?«.

Da bi odgovorili na vprašanja, se moramo najprej vprašati, kakšna bi bila idealna ureditev tega področja, da bi maksimalno prispevala k:

- večji kakovosti in varnosti zdravil,
- skrajševanju časa do implementacije sprememb,
- pretoku znanja o izdelku,
- dostopnosti zdravil pacientom.

#### **1. Harmonizacija zakonodaje**

Približevanje in poenotenje vodenja postopkov po-odobritvenih sprememb bi pomenilo bolj predvidljivo in primerljivo ureditev področja med državami in njihovimi regulatornimi organi. Nadalje bi uskladitev kategorizacije primerov sprememb in zahtevane podporne dokumentacije povečalo medsebojno

primerljivost regulatornih agencij. Posledica tega bi bila možnost medsebojnega priznavanja (točka 3).

Medsebojno usklajevanje podrobnih zahtev spremne dokumentacije (stabilnostne študije, validacija, testi raztapljanja itd.) bi pomenilo eno izvedbo študij za več trgov in razbremenitev MAH.

## **2. Odprava administrativnih ovir**

V luči moderne informacijske tehnologije bi predlagali nekaj ukrepov glede odprave nepotrebnih administrativnih aktivnosti.

Neskladnost smernic in razlike od države do države lahko povzročajo zmedo. Potrebuje se precej delovne sile za uspešno prilagajanje vsem različnim zahtevam. Poleg razlikovanja smernic glede vsebinskih zahtev in kategorizacije sprememb je vodenje dokumentacije ter format poročanja za trge tudi nekoliko specifičen.

V Evropi je EMA v letu 2015 opravila raziskavo prejetih in pregledanih predlogov za spremembe. Ugotovili so, da je 44 odstotkov vloženih sprememb potrebovalo popravke. Najpogostejše težave z validacijo sprememb so bile pomanjkljivosti v prijavnem obrazcu, nepravilna klasifikacija sprememb in manjkajoča zahtevana dokumentacija. Na pomanjkljivosti v prijavnem obrazcu je EMA ukrepala z uvedbo elektronskega prijavnega obrazca, ki validira podatke in omogoča njihov uvoz v bazo podatkov [25].

Za manj dilem v uvrstitvi in manjkajoči spremni dokumentaciji sprememb bi predlagali izdelavo interaktivnih e-smernic za spremembe. Za začetek bi lahko na nacionalnem nivoju pri kategorizaciji spremembe usmerjala MAH in s tem zmanjšala število napak.

Glede na to, da vsaka sprememba terja nekaj administrativnega dela, časa in stroškov, bi bilo smiselno tiste spremembe, ki zagotovo nimajo vpliva na kakovost zdravila, uvajati preko drugačnega mehanizma. Predlagali bi izdelavo centralne baze podatkov o glavnih podatkih o proizvajalcih učinkovin, intermediatov in gotovih zdravil. Določene tovrstne spremembe bi lahko vodili v okviru farmacevtskega sistema kakovosti.

V Evropi EMA uvaja ISO IDMP standard za identifikacijo zdravil. Njegov cilj je olajšati zanesljivo in konsistentno izmenjavo informacij o zdravilih. Standard pokriva štiri domene za centralizirano upravljanje s podatki, ki jih EMA poimenuje tudi SPOR – »Substance, product, organisation and referential master data«. Za našo nalogo sta najbolj relevantni domeni PMS (»Product Management Service«) ter OMS (»Organisations Management Service«). Namen PMS je harmonizacija regulatornih podatkov in definicij. OMS pa omogoča centralizirano zbiranje in upravljanje s podatki (ime, naslov) o lastnikih DzP, prosilcih za DzP, regulatornih agencijah in proizvajalcih zdravil oziroma učinkovin. Nekatere od teh domen se že uporabljajo kot pomoč in validacija pri izpolnjevanju prijavnih obrazcev za nove vloge, spremembe in podaljšanja DzP [26].

### **3. Večje povezovanje in medsebojno priznavanje dela agencij**

V Evropi je nastal zanimiv ekosistem postopkov za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom. V določenih primerih lahko zaradi enotne zakonodaje EU, ena država, ki ji rečemo tudi referenčna država članica, prevzame vlogo kompetentnega organa za pregled spremembe. Obstaja tudi možnost dialoga z zadevnimi državami članicami, ki lahko oblikujejo in podajo svoje mnenje o primeru. Ko referenčna država članica odobri spremembo, je ta samodejno priznana tudi v drugih državah članicah, kjer je MAH zdravilo registriral. Gre za specifičen primer medsebojno povezanih držav preko centralne regulatorne agencije.

Za prihodnost področja se nam zdi zanimivo sodelovanje med regulatornimi agencijami zunaj EU ter usklajevanje njihovih zakonodaj. Mislimo, da bi to omogočalo učinkovnejši prenos znanja kot v sedanjem stanju izoliranosti in mnogih različnih specifičnih zahtev in interpretacij sprememb.

ICH, ki se trudi vzpostaviti harmonizacijo zakonodaj za zdravila, ugotavlja, da predvidena po-odobritvena »operativna fleksibilnost« še ni bila v celoti dosežena. Kljub obstoju že nekaj časa veljavnih smernic Q8-Q10 o farmacevtskem razvoju in sistemu kakovosti, obstaja še precej nejasnosti glede zahtevanih informacij in nivoja podrobnosti v dosjeju zdravila. To se je prav tako pokazalo v izsledkih naše naloge. ICH je tudi mnenja, da pomanjkanje harmoniziranega pristopa tehničnih in regulatornih vidikov skozi življenjski cikel zavira inovacije ter stalne izboljšave. Opazili so tudi, da je uporaba po-odobritvenih planov za upravljanje s spremembami nekonsistentna [27].

Kot odgovor na omenjene izzive je leta 2014 ICH začel z izdelavo smernice Q12, s katero želi harmonizirati tehnične in regulatorne vidike upravljanja z življenjskim ciklom.

Glavni izzivi, ki jih ICH želi rešiti so:

- poenotenje zahtevanih podatkov za regulatorni pregled dosjeja, kar bi olajšalo upravljanje s spremembami po regulatorni odobritvi,
- razložiti pričakovanja in poudariti pomembnost sistema za upravljanje z znanjem, kar bi povečalo kontinuiteto podatkov o izdelku in procesih skozi njegov življenjski cikel,
- vpeljati koncept plana upravljanja s spremembami po pridobitvi dovoljenja za promet, ki bi se uporabljal za proaktivno identifikacijo priložnosti za izboljšave in mehanizma za vlaganje ter pregled teh sprememb s strani regulatorne agencije,
- spodbujati napredni razvoj zdravil in strategij za kontrolo, kar omogoča dovolj dobro poznavanje izdelka in procesov za sistem upravljanja s spremembami po pridobitvi dovoljenja za promet.

Osnutek smernice Q12, ki je trenutno v fazi usklajevanja, prinaša nekaj novih konceptov, prav tako pa bolj opredeljuje prej malo opisana področja. Smernica te koncepte poimenuje tudi »orodja« in »omogočevalci«. Na kratko jih bomo nekaj opisali.

**a) Kategorizacija po-odobritvenih sprememb CMC**

Spodbuja se na tveganju osnovan sistem vodenja sprememb v po-odobritveni fazi. V najvišjem nivoju naj bi se delile na »**prior-approval**« (potrebujejo odobritev), »**notification**« (takojšnja implementacija) in spremembe z najnižjim tveganjem, ki se vodijo v okviru farmacevtskega sistema kakovosti.

**b) Vzpostavljeni pogoji (ang. Established Conditions - EC)**

Smernica jih definira kot zavezujoče informacije oz. odobrene podatke, za katere se smatra, da so nujni za zagotavljanje kakovosti produkta. Tako vsaka sprememba v EC zahteva poročanje regulatornemu organu. Poleg EC-jev imamo v vlogi tudi podporno dokumentacijo, ki pripomore k opisu razvoja in proizvodnih postopkov ter utemeljuje izbiro EC-jev. Glede na znanje o produktu in razumevanje procesov se lahko uporabijo različni pristopi za njihovo identifikacijo.

**c) Po-odobritveni plan upravljanja s spremembami (PACMP)**

Gre za regulatorno orodje, ki na podlagi dogovora med MAH in regulatornim organom omogoča transparentnost in predvidljivost glede zahtevanih študij in pogojev za implementacijo spremembe. Vsebuje podatke o nameravanih spremembah CMC skozi življenjski cikel produkta, oceno vpliva spremembe, predlagano kategorijo poročanja *itd.*

**d) Upravljanje z življenjskim ciklom zdravila**

Dokument povzema načrt za upravljanje z življenjskim ciklom zdravila, ki ga predlaga MAH. Vsebuje ključne elemente strategije kontrole, EC-je, predlagane kategorije poročanj sprememb EC-jev in PACMP. Dokument naj bi spodbudil vnaprejšnje planiranje življenjskega cikla in pomagal pri regulatorni presoji ter inšpekciji.

## ZAKLJUČEK

Namen naloge je bil na področju upravljanja s spremembami v življenjskem ciklu zdravila identificirati možne izboljšave. V uvodnem delu smo predstavili razvoj generičnega zdravila ter njegovo vpetost v farmacevtski sistem kakovosti. Opisali smo tudi različne pristope regulatornih agencij k upravljanju s spremembami. Da bi dosegli namen naloge, smo v poglavju rezultati analizirali in med seboj primerjali, kako se posamezne spremembe v času življenjskega cikla zdravila A obravnavajo na trgih EU, Kanade in Republike Južne Afrike. Med seboj smo primerjali tudi splošne pogoje zapisane v smernicah oz. zakonih, veljavnih na omenjenih trgih.

Cilj zakonodaje o zdravilih in tudi o spremembah v po-odobritveni fazi bi moral biti zagotavljati kakovostna, varna in učinkovita zdravila. Hkrati bi morala podpirati industrijo, da spremembe uvaja kar se da hitro in učinkovito ter pri tem uporabi vse pridobljeno znanje o produktu oziroma razumevanje procesov. Podpirati bi morala inovacije in napredne načine merjenja kakovosti.

Vsaka država ima svojo regulatorno agencijo, te pa se, ko govorimo o spremembah, med seboj lahko razlikujejo glede na zahtevane dokumente, obseg poročanja, zahtevnost, način komunikacije itd. Glede na navedeno, je za uspešno uvajanje sprememb potrebna velika mera izkušenj, ki presegajo le lokalne zakonodaje in smernice regulatornih agencij. To znanje je oblika konkurenčne prednosti, ki jo farmacevtska podjetja izkoriščajo za doseganje prednosti pred konkurenti.

Za raziskovanje področja sta nas vodila vprašanja »Ali je ureditev na tem področju uporabniku (proizvajalcu zdravil) prijazna?« ter »Ali je mogoče kakšen vidik optimizirati, da bi potencialno pozitivno vplival na deležnike procesa upravljanja s spremembami?«. Z omejenimi podatki, pridobljenimi v naši nalogi, smo želeli predstaviti vsaj tri možne izboljšave.

Predlagamo večjo harmonizacijo pristopov vodenja po-odobritvenih sprememb med državami. Pri tem naj bo ureditev takšna, da omogoča znižanje stopnje poročanja v kolikor MAH pokaže pridobljeno znanje o produktu in razumevanje procesov. Spremembe v

administrativnih podatkih, ki nimajo vpliva na kakovost zdravila, naj se vodijo skozi centralne baze podatkov o proizvajalcih zdravil. Druge spremembe, ki nimajo vpliva na kakovost zdravila, pa naj se beležijo v farmacevtskem sistemu kakovosti.

Evropska unija je prepoznala možnost pametne uporabe podatkov. ISO IDMP standard, ki ga uvaja, ima namen poenotiti določene izraze, podatke in jih centralizirano upravljati. Na ta način se centralne baze podatkov lahko uporabijo kot pomoč in validacija pri izpolnjevanju vloge za novo DzP, spremembo ali podaljšanje DzP. Z večjo konsistenco in zanesljivostjo informacij se lahko podpre bolj učinkovito odločanje regulatornih agencij. Na drugi strani pa bodo farmacevtska podjetja morala določene podatke posredovati le enkrat.

Na primeru ureditve v EU vidimo prednosti sodelovanja regulatornih agencij in medsebojnega priznavanja dela. Spodbujamo večje politično povezovanje in zakonsko harmonizacijo tudi drugih držav.

V nalogi smo predstavili osnutek nove smernice Q12, ki jo pripravlja ICH. Harmoniziran pristop glede regulatornih vidikov upravljanja življenjskega cikla, ki ga opisuje osnutek smernice ICH Q12, bi koristil pacientom, industriji in regulatornim organom. S tem bi spodbudili stalne izboljšave in inoviranje in okrepili zagotavljanje kakovosti in dostopnost zdravil. Regulatornim agencijam bi priporočili, da v prihodnosti svoje smernice in zakonodaje uskladijo s pomočjo nastajajoče ICH smernice Q12.

## LITERATURA

- [1] Zentiva, „Najpogostejše zastavljena vprašanja o generičnih zdravilih“, 2011. Na spletu. Dostopno: <http://www.zentiva.si/our-products/drugs/pages/faqs.aspx>. [Dostopano: 18-feb-2017].
- [2] Sandoz, „Generics Development“. Na spletu. Dostopno: [http://www.es.sandoz.com/our\\_products/quality\\_generics/generics\\_development.shtml](http://www.es.sandoz.com/our_products/quality_generics/generics_development.shtml). [Dostopano: 18-apr-2016].
- [3] International Conference on Harmonisation, „CTD - ICH M4S (R2) - Nonclinical Summaries and Organisation of Module 4“, *Int. Conf. Harmon.*, št. December, str. 115, 2002.
- [4] J. Pogány, „ICH pharmaceutical quality system Q10“, *WHO Drug Information*, let. 22, št. 3. str. 177–181, 2008.
- [5] the European Parliament and the Council, „UREDBA KOMISIJE (ES) št. 1234/2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini“, *Off. J. Eur. Communities*, 2008.
- [6] Republika Slovenija, *Zakon o zdravilih (ZZdr-2)*. Slovenija, 2014.
- [7] FDA, „Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century - A risk-based approach“, *Food Drug Adm.*, št. September, str. 32, 2004.
- [8] J. N. Sangshetti, M. Deshpande, Z. Zaheer, D. B. Shinde, in R. Arote, „Quality by design approach: Regulatory need“, *Arab. J. Chem.*, let. 10, str. S3412–S3425, 2017.
- [9] European Medicines Agency, „ICH guideline Q8 ( R2 ) on pharmaceutical development“, *EMA/CHMP/ICH/167068/2004*, let. 8, št. EMA/CHMP/ICH/167068/2004, str. 16706, 2015.
- [10] B. S. Riley, X. Li, B. S. Riley, in X. Li, „Quality by design and process analytical technology for sterile products--where are we now?. [Review]“, *AAPS PharmSciTech*, let. 12, str. 114–118, 2011.
- [11] FDA, „Guidance for Industry PAT: A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance“, *FDA Off. Doc.*, št. September, str. 16, 2004.
- [12] Rockwell Automation, „PAT Initiative Expected to Invigorate Pharmaceutical

- Industry with Improved Quality, Better Efficiency and Improved Profits“, 2004.
- [13] N. Calnan, K. O'Donnell, in A. Greene, „Enabling ICH Q10 Implementation--Part 1. Striving for Excellence by Embracing ICH Q8 and ICH Q9“, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, let. 67, št. 6, str. 581–600, 2013.
  - [14] European Commission, „Guidelines on various categories of variations“. Brussels, 2008.
  - [15] JAZMP, *TARIFA Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke*. 2018.
  - [16] MHRA, „Statutory guidance Current MHRA fees“, 2017. Na spletu. Dostopno: <https://www.gov.uk/government/publications/mhra-fees/current-mhra-fees#variations-licence-variations-application-fees>. [Dostopano: 24-mar-2018].
  - [17] Health Canada, „Guidance document: Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Quality Document“. 2015.
  - [18] Medicines Control Council, *Amendments*. 2012.
  - [19] M. Vimpolšek, „Analiza osnov konkurenčnih prednosti z namenom optimizacije procesov v izbranem farmacevtskem podjetju“, Ekonomska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2016.
  - [20] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, „Mission & Organisation“. Na spletu. Dostopno: <https://www.edqm.eu/en/certification-mission-928.html>. [Dostopano: 21-maj-2018].
  - [21] A. Maglica, „Report of the technical batch“.
  - [22] Lek d.d., „Priloga 2 k pravilniku o podeljevanju priznanj GZS inovacijam“. Lek d.d., 2016.
  - [23] Health Canada, „Guidance for Industry: Management of Drug Submissions“, 2013. Na spletu. Dostopno: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/management-drug-submissions/industry.html>. [Dostopano: 25-mar-2018].
  - [24] European Commission, „Guidelines on various categories of variations“. Brussels, 2008.
  - [25] European Medicines Agency, „Webinar on Regulatory and Procedural Aspects of Type I variations“. 2015.
  - [26] European Medicines Agency, „Substance, product, organisation and referential

(SPOR) master data“. Na spletu. Dostopno:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000645.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000645.jsp). [Dostopano: 04-jun-2018].

- [27] ICH, „Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management“, Geneva, 2014.
- [28] The European Parliament and the Council of the European Union, T. H. E. E. Parliament, T. H. E. Council, O. F. The, in E. Union, „Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council“, *Off. J. Eur. Union*, let. 136, št. 1, str. 1–33, 2004.