



Endringer

- Ansvar, forventninger og roller

*Ellen Rønneberg,
Statens legemiddelverk*

5. juni 2014

Innledning

- Kvalitet gjennom produktets livssyklus
- Endringer – kategori, type og søknad
- Erfaringer

Basert på endringer til kvalitetsdokumentasjon

Kvalitetsendringer

- MT-innehaver skal sikre at produktet leveres med riktig kvalitet over hele produktets livssyklus



Myndighetenes rolle

- Påse at MT-innehaver forstår og erkjenner sitt ansvar
- Vi gjør vår forvaltning og vurdering av innkomne søknader etter gjeldende regelverk
- Videre bidrar vi i videreutvikling av regelverket og tolkning av det

Godkjennelse

- En godkjennelse fra en myndighet betyr ikke at myndigheten overtar et ansvar fra en søker.



Nissedal kommune – Kviteseid kommune
Interkommunalt plankontor



Løype til tiltak etter § 20-1
Delegert sak nr. 284/11

N - 38/355 - Steylsheia tomt 65 - Byggesøknad - Hytte - Godkjent



- Gjelder også legemidler!



Grunnlag for godkjenning

- Vår vurdering baserer seg på...
 - forsikringer som MT-innehaver gir oss, for eksempel i form av erklæringer, dokumentasjon osv...
 - at MT-innehaver og myndigheter har felles interesse for å ivareta legemidlenes kvalitet, sikkerhet og effekt osv....
- ...gjelder hele produktets livssyklus



En MT's livssyklus

- MT inneholder* ...
 - skal følge med i utviklingen på legemiddelområdet og gjennomføre nødvendige endringer for å sikre at legemidlet fremstilles og kontrolleres etter allment anerkjente vitenskapelige metoder

Hvordan sikres dette?

*Directive 2001/83/EC

*Commission Regulation (EC) No 1234/2008

*Legemiddelforskriften (§8-8, §3-4)

En MT's livssyklus

- MT innehaver* ...
 - har plikt til å sende melding om endringer som notifikasjon eller søknad til relevant myndighet i hht regelverk.*

Sikrer avtaler og systemer (regulatory change control) at endringer til betingelsene som ligger til grunn for MT søkes/meldes?

*Directive 2001/83/EC (Art. 23)

*Commission Regulation (EC) No 1234/2008

*Legemiddelforskriften (§8-8, §3-4)

Kvalitetsendringer

Type, kategori, søknad

Endringstype

- Type endring (IA/IAin/IB/II) er definert ut fra potensiell **risiko** for folke- og dyrehelse og innvirkning på kvalitet, sikkerhet og effekt
- I 2009 (revidert 2013) ble det etter ønske fra industri og myndigheter etablert et enklere og mer fleksibelt legalt rammeverk for håndtering av endringer
- Myndighetene kan i større grad fokusere på endringer med høyest potensiell 'risiko'

Endringstype

- Industrien har for en del endringer fått mulighet til implementering før rapportering til myndighetene - «Do and tell»
 - Rapportering gjøres umiddelbart (Type IAin) eller innen 12 måneder etter implementering (Type IA)
- For enkelte endringer ble Type nedgradert
- Det ble åpnet for gruppering av flere endringer i en notifikasjon/søknad.

Mer ansvar til MT-innehaver?

Endringstype

Minor

- Type IA/IAin
- Type IB

Notifikasjonsprosedyre
Forutsigbare og enklere

Myndighetene
behandler disse
primært administrativ

Major

- Type II

Godkjennelsesprosedyre
Uforutsigbare
Faglig mer komplekse

Myndighetene gjør en
grundig faglig
vurdering.

Kategoriseringsretningslinjen

- Utfyllende liste over Type IA, Type IAin og Type II endringer
- En del eksempler på Type IB endringer - liste er ikke fullstendig
- For å kunne klassifisere som Type IA/Type IAin, må gitte betingelser og krav til dokumentasjon oppfylles
- Om betingelsene ikke er oppfylt for Type IA og endringen ikke er listet Type II ➡ Type IB 'by default'

Type IA/IAin notifikasjon

- Type IA/IAin notifikasjoner godkjennes ikke
- Myndigheter kontrollerer heller ikke alle Type IA notifikasjoner - Risikobaserte stikkprøver
- En ikke-valid notifikasjon kan medfører at MT-innehaver opererer utenfor MT-dokumentasjon
- Type IA notifikasjon kan invalideres på et hvilket som helst tidspunkt om de ikke er rett meldt
- Alle Type IAin notifikasjoner behandles (eks vis oppdatering av produktinformasjon)

Type IA notifikasjon

- Valid forutsatt at;
 - notifikasjonen sendes i rett tid
 - er søkt i riktig kategori
 - betingelser ihht kategoriseringsretningslinjen er oppfylt
 - nødvendig dokumentasjon er vedlagt

MT-innehaver er ansvarlig for at notifikasjonen er valid ved innsendelse

Type IB endringer

- ‘Foreseen’
 - Er listet i kategoriseringsretningslinjen, eller Art 5 råd foreligger
 - Dokumentasjon er spesifisert
 - Listede Type IA/IAin der betingelsene ikke oppfylles (og ikke er Type II!)

Husk: Ta stilling til/kryss av for dokumentasjon
- ‘Unforeseen’
 - Er ikke listet i kategoriseringsretningslinjen som Type IA/IAin eller Type II, og Art 5 råd foreligger ikke

Husk: Begrunnelse for kategorisering

Type II endringer

- Er listet i kategoriseringsretningslinjen
- Type IB kan oppgraderes enten av søker eller av myndighetene til Type II i tilfelle endringen kan ha signifikant innvirkning på kvalitet, sikkerhet eller effekt
- Dokumentasjon er ikke spesifisert
 - Sjekk krav til dokumentasjon for lignende Type IA/IAin og Type IB foreseen endringer og krav for dokumentasjon til MT

Valg av kategori

1. Valideringsfase

i. **søkt i riktig kategori?**

ii. betingelser oppfylt/tatt stilling til av søker?

iii. notifikasjoner sendt i riktig tid?

iv. relevant dokumentasjon vedlagt

2. Vurdering/Utredningsfase

- Vurderer om endringen kan godkjennes basert på resultat fra analyser, studier osv...

Myndigheten vurderer valg av riktig kategori på administrativ nivå.



Valg av kategori skal kun baseres på endringen i seg selv.

Ikke på resultat fra studier osv!!!

Valg av kategori

- Eksempel - endring i produksjonsprosess av virkestoff, kan søkes som:

- Type IA - **Minor change** in the manufacturing process of the active substance

Åpenbart at endringen ikke påvirker kvalitet, sikkerhet og effekt.

- Type II - **Substantial change** to the manufacturing process of the active substance which **may** have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the medicinal product.

Endringen i seg selv **kan** påvirke kvalitet, sikkerhet og effekt. Må vises med dokumentasjon at endringen ikke har en signifikant negativ effekt.

Endringsøknaden

- For å underlette effektiv behandling er det viktig at endringen er meldt/søkt i rett (kategori/type), at søknadsskjema er korrekt utfyllt, og at dokumentasjon er hensiktsmessig presentert
- Det må tydelig fremgå hvilke endring som søkes, dvs. hva det endres fra og til (present/proposed)
- Dokumentasjon må oppsummeres og studier må være konkludert

Søker må selv forstå hva det søkes om, og på hvilket dokumentasjonsgrunnlag!

Grupperte endringer

- Begrunnelse skal gis for hvorfor endringene kan grupperes
- Hver endring kategoriseres som vanlig
- Under validering av søknaden vurderes gyldighet av grupperingen og valg av kategori av enkeltendringene

Kun endringer som er kategorisert blir vurdert

Det er også hjelp å få...

- EMA/CMDh dokumenter
 - Explanatory Notes: Søknadsskjema (CMDh/EMA/133/2010/Rev x)
 - Best Practice Guides: Endringer i MRP (CMDh/094/2003/rev xx) + chapter 1-9
 - Examples for acceptable and not acceptable groupings (CMDh/173/2010/Rev xx)
 - Position Paper: Common Grounds seen for Invalidation/Delaying Day 0 for Variations(CMDh/095/2008/Rev xx)
 - Q/A-list for the submission of variations (CMDh/132/2009/Rev. xx)
 - Art. 5 on Unforeseen Variations

Kvalitetsendringer

Erfaringer

Eksempel på ikke valide type IA notifikasjoner

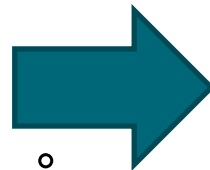
- Endringer i produksjon som **kan** påvirke kvalitet
 - Eksempelvis nytt reagens/løsningsmiddel i virkestoffproduksjon
- Skal søkes som type IB/II
- Data skal påvise at endringen **ikke** har en signifikant påvirkning

Eksempel på ikke valide type IA notifikasjoner

- Fjerning av «non-significant» parametere

<input type="checkbox"/> c) Deletion of a non-significant in-process test	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^a	Implement. Date:
<input type="checkbox"/> d) Deletion of a non-significant specification parameter (e.g. deletion of an obsolete parameter such as odour and taste or identification test for a colouring or flavouring material)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^a	Implement. Date:

- Er du i tvil om parameteren er signifikant?
- Trenger du data for å begrunne endringen?



Søk som type IB/II i riktig kategori!

Eksempel på ikke valide type IA notifikasjoner

- «Other» søkes som type IA selv om det ikke foreligger Art. 5 råd

<input checked="" type="checkbox"/> z) Other variation	<input checked="" type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5 Implement. Date:
--	--	---

If one of the conditions is not met and the change is not specifically listed as Type II.

Eksempel på ikke valide type IA notifikasjoner

- Endringen er implementert for mer enn 12 måneder siden

B.II.d.1 Change in the specification parameters and/or limits of the finished product	Procedure type		
<input type="checkbox"/> a) Tightening of specification limits	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^a	Implement. Date:
<input checked="" type="checkbox"/> b) Tightening of specification limits for medicinal products subject to Official Control Authority Batch Release	<input checked="" type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ^a	Implement. Date: 04.08.2009
<input type="checkbox"/> c) Addition of a new specification parameter to the specification with its corresponding test method	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^a	Implement. Date:
<input type="checkbox"/> d) Deletion of a non-significant specification parameter (e.g. deletion of an obsolete parameter such as odour and taste or identification test for a colouring or flavouring material)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^a	Implement. Date:

- Skal søkes som type IB/II!
 - Det må redegjøres for årsak til forsinkelse i innsendelse og konsekvens for frigitte batcher

Eksempel på ikke valide type IA notifikasjoner

- Implementeringsdato mangler

B.II.d.1 Change in the specification parameters and/or limits of the finished product	Procedure type		
<input type="checkbox"/> a) Tightening of specification limits	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^o	Implement. Date:
<input checked="" type="checkbox"/> b) Tightening of specification limits for medicinal products subject to Official Control Authority Batch Release	<input checked="" type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB ^o	Implement. Date:
<input type="checkbox"/> c) Addition of a new specification parameter to the specification with its corresponding test method	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^o	Implement. Date:
<input type="checkbox"/> d) Deletion of a non-significant specification parameter (e.g. deletion of an obsolete parameter such as odour and taste or identification test for a colouring or flavouring material)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB ^o	Implement. Date:

Eksempel på ikke valide type IA notifikasjoner

- Signatur mangler

Fees paid (if applicable) Amount ²⁰ _____	
Please specify fee category under National rules ²⁰ _____	
Main Signatory ²¹ _____	Status (Job title) _____
Print name _____	Date _____
<input type="checkbox"/> For worksharing/grouping for more than one MA, the main signatory confirms authorisation to sign on behalf of the designated contacts as specified in section 2.4.3 in Part IA/Module 1 Application Form for each of the MAs concerned.	
Second Signatory _____	Status (Job title) _____
Print name _____	Date _____

– Elektronisk signatur er greit

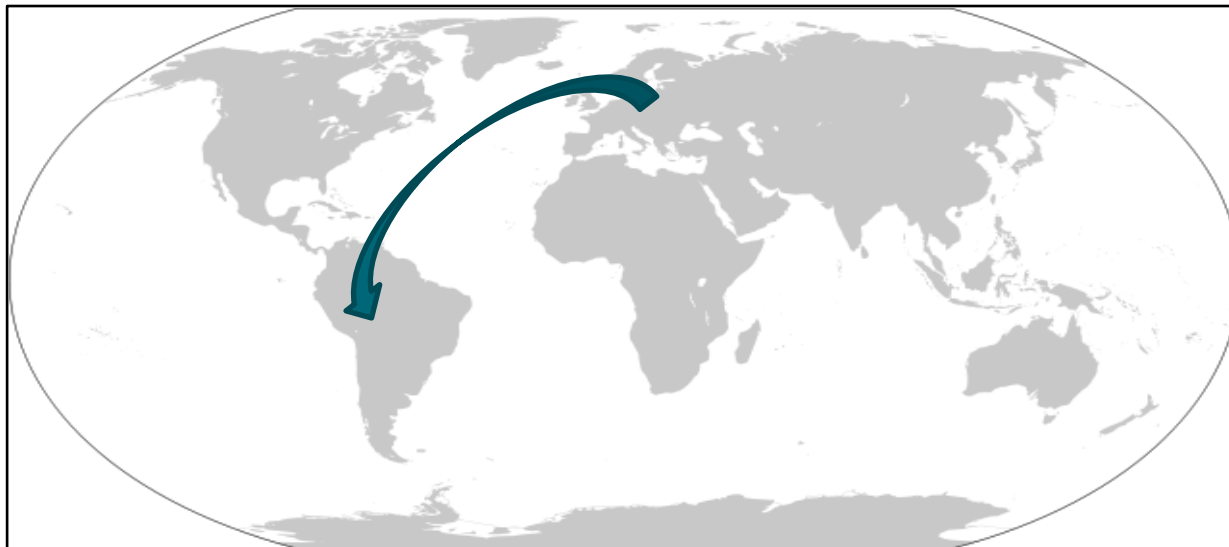
Eksempel på ikke valide type IA notifikasjoner

- Flere versjoner av CEP søkes uten å angi versjonsnummer og implementeringsdato

PRESENT ^{9,10}	PROPOSED ^{9,10}
R0-CEP 2000-001-Rev 00	R1-CEP 2000-001-Rev 05
D-U-N-S number: ¹¹ EU or National ASMF number: ¹²	D-U-N-S number: ¹¹ EU or National ASMF number: ¹²

Eksempel Type IA – Ny produsent av virkestoff med CEP*

- Stor endring i praksis
- Forutsigbar og enkel fra en administrativ synsvinkel – forutsatt at søker gjør det han skal!



*CEP = Certificate of Suitability

Eksempel på ikke valide type IA notifikasjoner

- Mangel i kontroll med produksjonssteder

Certification of Substances Division

edqm European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

Certificate of suitability
No. R0-CEP 2011-158-Rev 00

1 *Name of the substance:*
2 **CALCIPOTRIOL, ANHYDROUS**

3 *Name of holder:*
4 **INSTYTUT FARMACEUTYCZNY**
5 Ul. Rydygiera 8
6 Poland-01-793 Warsaw

7 *Site(s) of production:*
8 **SEE ANNEX 1**

Produksjonskjeden kan inkludere flere produsenter enn de oppgitt på CEP

- Alle produsenter må oppgis i søknadsskjema og inkluderes i QP erklæring uavhengig av om virkestoff er dokumentert ved CEP, ASMF eller full dokumentasjon i dossier (CMDh Q&A 16)

Resultater i bruk av ikke godkjente produsenter!

Regulatorisk avvik?

- Produksjonskjedene blir stadig mer komplekse og globale
- **MT-innehaver og QP har ansvar for kontroll med produksjonskjede**
 - fra aktører involvert i produksjon og kontroll av virkestoff
 - gjennom hele produksjonskjeden for produkt
 - til frigivelse av ferdig pakket og etikettert produkt

*Legemiddelforskriften

*Forskrift om tilvirkning og import av legemidler (§ 3-4 andre ledd bokstav h)

* Directive 2001/83/EC

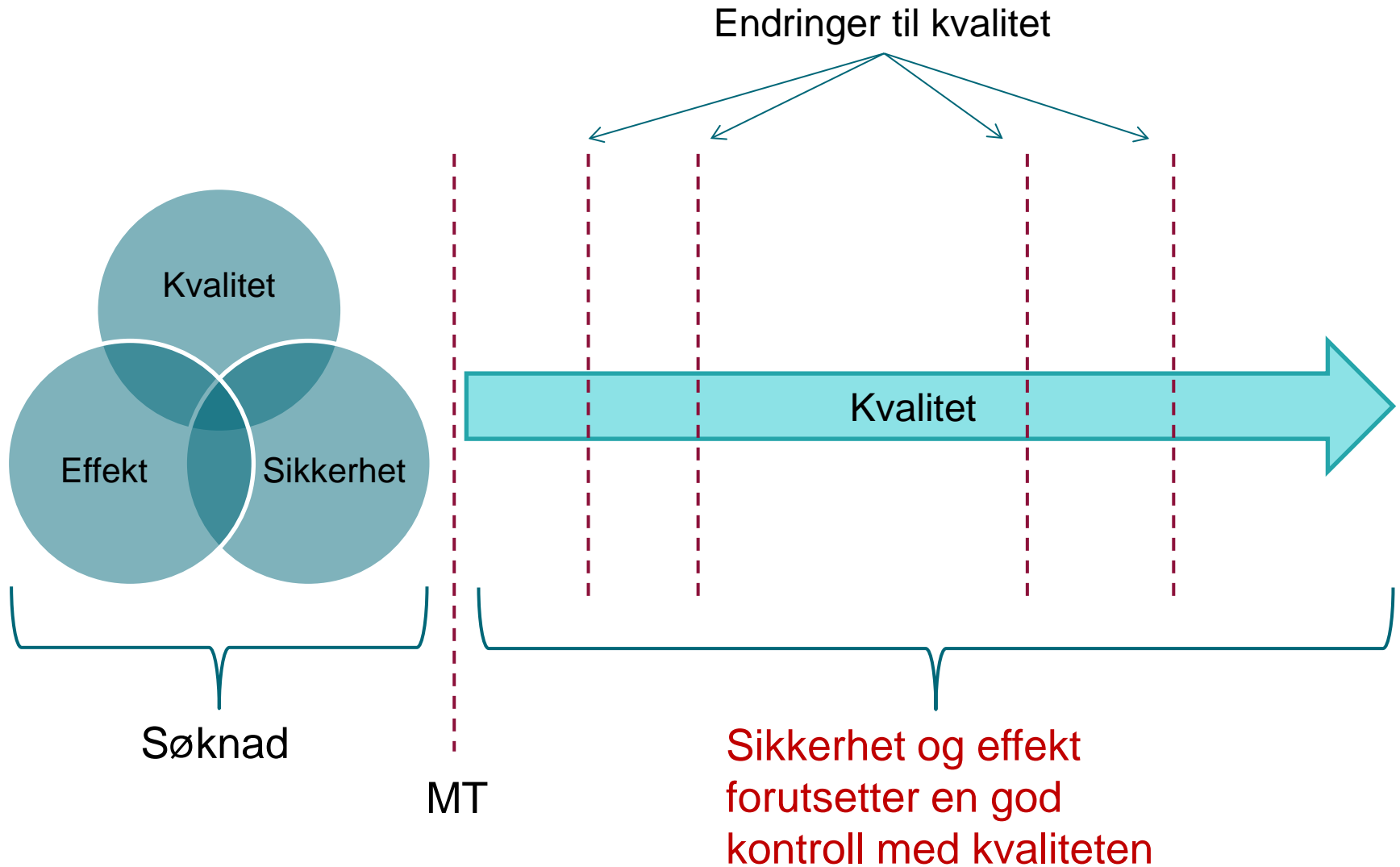
Regulatoriske avvik?

- Vi ser...
 - For enkelte MT'er at få eller ingen endringsøknader sendes inn
 - Benyttes anerkjente vitenskapelige metoder?
 - Er dokumentasjon i hht dagens krav?
 - At endringer er gjort som det ikke er søkt om
 - At MT-innehaver mangler oversikt over godkjente betingelser og dokumentasjon
 - Hvordan formidles godkjente betingelser til produsenter? Endringskontroll?

Regulatoriske avvik?

- Vi ser...
 - At endringssøknader kommer som resultat av funn gjort av tilsynsmyndigheter
 - Regulatorisk etterslep?
 - Produseres produkt i hht godkjente betingelser?
 - Økende omfang av leveranseproblemer
 - Forespørsel om forsert behandling av endringssøknader
- Kan dette forebygges bedre?

En MT's livssyklus



Avslutningsvis

- I vår forvaltningsrolle, baserer vi oss på at MT-innehaver tar ansvar for produktet gjennom hele livssyklusen
- Vi etterstreber effektiv, forutsigbar og lik behandling, og å være tilgjengelig for å gi råd og veiledning når det trengs

**Vi har felles mål om å sikre
tilgang på trygge og effektive legemidler**