

Registrační dokumentace: ASMF/CEP

Ing. Alena Pýchová



Registrační dokumentace

- ❑ s žádostí o registraci/změnu/prodloužení se předkládá registrační dokumentace, která je posuzována v rámci registračního řízení
- ❑ obsah dokumentace je vymezen právním předpisem - **EudraLex Vol. 2B „Notice to Applicants“**
 - doporučená velikost písma, způsob úpravy dokumentů atd.
 - obsah jednotlivých kapitol
- ❑ stejné požadavky pro všechny typy procedur (NP, DCP, MRP, CP)
 - obsah registrační dokumentace nezávisí na typu registrační procedury, ale na právním základu žádosti

Registrační dokumentace

- ❑ dossier musí být v souladu s aktuálními pokyny, i přesto, že byl už jinde zaregistrován
 - nitrosaminy
- ❑ dokumenty vložené ve správné části dokumentace
 - nevynechávat části dokumentace
- ❑ všechny dokumenty musí být v angličtině, popřípadě v národním jazyce dané země (jen pro NP)
 - pokud jsou originály v jiném jazyce, musí být doplněny překladem
 - ověřený překlad – PoE, MIA, plné moci a další úřední dokumenty
 - neověřený překlad – např. CoA, validační zprávy



3.2.S Léčivá látka

- ❑ Full dossier – povinný pro některé typy přípravků (biologické, vakcíny, ATMP atd.)
- ❑ ASMF – dle pokynu CHMP/QWP/227/02
 - applicant's ("open") part a manufacturer's restricted ("closed") part
 - Letter of Access (Annex 5.10)
 - written confirmation from the DS manufacturer to inform applicant in case of modifications (Annex 5.11)
 - pozor na datum předložení restricted part
- ❑ CEP – výroba a kvalita léčivé látky v souladu s PhEur monografií
 - posuzováno EDQM
 - CEP v Annex 5.10
 - autority mohou vyžadovat předložení dodatečných informací, kterou nejsou uvedeny v CEP (např. stability, nečistoty, obal, TSE/BSE statements etc.)
 - platnost CEP!



3.2.S Léčivá látka

- ☐ Vždy jsou nejméně 2 složky 3.2.S :
 - Informace od výrobce API
 - Informace od výrobce finálního přípravku
- ☐ Informace od výrobce finálního přípravku:
 - jak kontroluje API před jejím použitím ve výrobě finálního přípravku
 - kapitoly 3.2.S.4 a 2.3.S.5

3.2.S.4	Control of Drug Substance
3.2.S.4.1	Specification
3.2.S.4.2	Analytical procedures
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures
3.2.S.4.4	Batch analysis
3.2.S.4.5	Justification of specification
3.2.S.5	Reference standards or materials



3.2.S Léčivá látka – ASMF/CEP

CTD format		ASMF Applicant's Part	CEP
3.2.S.1	General information	x	Optional
3.2.S.1.1	Nomenclature	x	Optional
3.2.S.1.2	Structure	x	Optional
3.2.S.1.3	General properties	x	Optional
3.2.S.2	Manufacture	x	
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	x	x
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	X (flow chart and short description)	
3.2.S.2.3	Control of Materials	X	
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	As far as the information is also relevant for the Applicant/MA holder	
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation	X	
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	X	
3.2.S.3	Characterisation	x	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	x	
3.2.S.3.2	Impurities	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.4	Control of Drug Substance	x	
3.2.S.4.1	Specification	x	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.4.4	Batch analysis	x	x
3.2.S.4.5	Justification of specification	x	
3.2.S.5	Reference standards or materials	x	x
3.2.S.6	Container Closure System	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.7	Stability	x	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	x	X (if not covered by CEP)
3.2.S.7.3	Stability data	x	X (if not covered by CEP)



CEP (Annex 5.10)

- Předkládání CEP
 - Nyní možné dva formáty
 - The replacement of the declaration of access box on the CEP document by a separate letter of access is one of the changes introduced with the implementation of the CEP 2.0.
 - template for any CEP without box of access
- CZ, NL – CEP musí být součástí LoA v Annexu 5.10, nestačí v 3.2.R
- QWP Questions and answers (Q&A): how to use a CEP in the context of a Marketing Authorisation Application (MAA)



ASMF

- Guideline on Active Substance Master File Procedure Nyní možné dva formáty
- ASMF má vždy 2 části:
 - Applicant's (Open) part
 - Restricted part
- AP vždy musí obsahovat dostatek informací, aby žadatel/držitel rozhodnutí o registraci mohl převzít plnou odpovědnost za vyhodnocení kvality léčivé látky pro použití při výrobě specifikovaného léčivého přípravku



ASMF

- ❑ Applicant's (Open) part
 - výrobce API dodá výrobcí LP
 - podává se spolu s žádostí o registraci/změnu (předkládá MAH)
 - MAH musí mít LoA a QOS pro tuto část dokumentace

- ❑ Restricted part
 - Předkládá výrobce API přímo na autoritu
 - Měl by předložit současně i Annex 3 guidelines (v některých státech požadován originálně podepsaný dokument)



ASMF procedure

- ❑ výrobce může mít pro jednu API jak CEP, tak ASMF, ale v rámci jedné dokumentace může podat jen jeden formát dokumentace

- ❑ ASMF má mít číslo verze a datum platnosti dané verze

- ❑ vždy jen jedna verze ASMF
 - pokud se podává ASMF pro jeden přípravek ve více zemích nebo více přípravků v jedné/více zemí, musí být identické

- ❑ ASMF worksharing
 - není povinný, ale je doporučený
 - pouze nový ASMF – nebyl ještě posouzen žádnou autoritou v rámci nové žádosti o registraci (jakýkoliv typ procedury)



Změny ASMF

- ❑ ASMF je nutné udržovat aktuální – změny v registraci
 - Platí to samé, co pro podání v rámci nové žádosti
 - Výrobce LP/MAH musí mít k dispozici seznam změn mezi jednotlivými verzemi ASMF

- ❑ změny je možné klasifikovat jednotlivě nebo v případě celkové aktualizace je možné podat jako jednu změny typu II
 - Q.I.z - Quality changes - Active Substance - Substantial updates to Mod. 3.2.S or the ASMF



CEP (Annex 5.10)

- ❑ Předkládání CEP
 - Nyní možné dva formáty
 - The replacement of the declaration of access box on the CEP document by a separate letter of access is one of the changes introduced with the implementation of the CEP 2.0.
 - template for any CEP without box of access
- ❑ CZ, NL – CEP musí být součástí LoA v Annexu 5.10, nestačí v 3.2.R

- ❑ QWP Questions and answers (Q&A): how to use a CEP in the context of a Marketing Authorisation Application (MAA)



CEP**☐ Předkládání CEP**

(< FROM CEP HOLDER ON HEADED PAPER >)

LETTER OF ACCESS TEMPLATE

[Date]

CEP number (including revision number):

Name of the substance:

Subtitle (if applicable):

CEP holder: [name and address]

The CEP holder hereby authorises the marketing authorisation holder/applicant to refer to the abovementioned CEP in support of the following marketing authorisation application(s) or marketing authorisation variation(s):

[Name of product (if known)]

[Name of applicant or marketing authorisation holder]

The CEP holder commits to batch-to-batch consistency, to share information in order to enable the abovementioned marketing authorisation holder/applicant to take full responsibility for an evaluation of the suitability of this substance for its intended use, and to inform them of any relevant changes to the CEP dossier.

Signature of the CEP holder

[Name and function]

**CEP - změny**

- ☐ Pozor na změny – aktualizace CEP, přidání nového výrobce s CEP
 - prohlášení QP výrobce, pokud se mění výrobci na CEP nebo i jen administrativní změna jejich adresy
- ☐ Kdy předložit aktualizaci CEP – jedná se o změnu IA
 - v rámci annual update nebo super-groupingu
 - rozhoduje datum implementace – což je datum zavedení CEP v systému výrobce, nikoliv datum vydání nové verze CEP (EMA Q&A on variation classification)



CEP - verze

- ☐ V rámci výroby registrační dokumentace je možné vynechat jednu nebo více verzí CEP (za určitých podmínek)

Verze CEP R0-XXX-v01 nebyla použita k výrobě přípravku

Verze CEP R0-XXX-v00 je v registrační dokumentaci

Nyní podáváme změnu na verzi CEP R0-XXX-v02

Nutné předložit:

Prohlášení, že verze CEP R0-XXX-v 01 nebyla použita pro výrobu finálního LP

Tabulku presnt-proposed, kde budou uvedeny změny mezi všemi verzemi, tedy mezi verzí 00 a 01 a verzí 01 a 02

**Annex 5.6, 5.9 a 5.22**

	EEA	MRA, ACAA	Non-MRA
DP manufacturing	Manufacturing license issued by national authority	Manufacturing license issued by national authority or any other GMP document	Manufacturing license issued by national authority GMP certificate issued by any EEA authority
Testing for batch release(2.5.1.2)	Manufacturing license issued by national authority or any other GMP document	Manufacturing license issued by national authority or any other GMP document	NA
Batch release (QP)	Manufacturing license and GMP certificate issued by national authority	NA	NA

- ☐ EEA = EU member states, Norway, Island, Lichtenstein
- ☐ MRA = Switzerland, Australia, New Zeland, Canada, Japon (only non-sterile DP), Israel
- ☐ non-MRA = the rest
- ☐ **UK!!!**

Dotazy?

Děkuji za pozornost

pychova@reclinmed.com

