

Product quality review/MAH

30.10.2025.

Aleksandra Markovic, Galenika a.d. Beograd



REGULATORNI OKVIR

- ❖ Zakon o lekovima Republike Srbije „Sl. Glasnik RS“ br. 30/2010, 107/2012, 105/17-dr.zakon i 113/2017-dr.zakon)
- ❖ EU GMP Part I, Chapter 1 (Pharmaceutical Quality System)
- ❖ Obavezan je za sve proizvođače lekova, odnosno za sve nosioce dozvole za stavljanje leka u promet
- ❖ Sprovodi se u definisanom vremenskom periodu, najčešće jednom godišnje. Odstupanje od definisanog termina je potrebno opravdati (RA)
- ❖ Zahtevaju ga sva regulatorna tela
 - EU: PQR (Product Quality Review)
 - US: APR (Annual Product Review)

ŠTA JE PQR?

- ❖ PQR je sistematska procena procesa i kvaliteta proizvoda
- ❖ Obuhvata kako lekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet u RS, tako i one koji su namenjeni isključivo za izvoz van RS
- ❖ Cilj je da se potvrdi doslednost proizvodnog procesa, usaglašenost kvaliteta polaznih supstanci i gotovog proizvoda sa specifikacijama
- ❖ Ovakvi pregledi obavljaju i dokumentuju obično na godišnjem nivou
- ❖ Uzimaju se u obzir i prethodni pregledi, što podrazumeva praćenje trenda i identifikaciju mogućih poboljšanja
- ❖ Ukoliko nosilac dozvole nije istovremeno i proizvođač leka, između strana treba da postoji ugovor o kvalitetu koji utvrđuje odgovornosti svake od ugovornih strana u pogledu PQR

ZAŠTO SE PQR SPROVODI?

- ❖ PQR je ključni element upravljanja sistemom kvaliteta i redovna provera je neophodna da bi se obezbedio kvalitet proizvoda
- ❖ Provera stabilnosti procesa
- ❖ Identifikacija trendova i odstupanja
- ❖ Procena efikasnosti CAPA mera
- ❖ Predlozi za kontinuirano poboljšanje
- ❖ Smanjuje se rizik od OOS rezultata i povlačenja sa tržišta

KAKO SE SPROVODI?

- ❖ Kao i za sve aktivnosti, prvo je potrebno imati SOP koji opisuje aktivnost
- ❖ Neophodna je komunikacija između celina u kompaniji da bi se obezbedile sve neophodne informacije (Registracija, Lanac snabdevanja, Proizvodnja, Kontrola kvaliteta, Održavanje, Obezbeđenje kvaliteta)
- ❖ Pregled, procena rezultata i odobrenje vrše sve zainteresovane strane, a koordinacija aktivnosti je u nadležnosti Obezbeđenja kvaliteta



ŠTA JE POTREBNO DEFINISATI?

- ❖ Da li se radi za pojedinačne proizvode ili se vrši grupisanje?

PQR može biti grupisan prema vrsti proizvoda ili farmaceutskim oblicima i ovakvo grupisanje mora biti obrazloženo. Grupisanje ne sme da bude takvo da onemogući otkrivanje bilo kakvih nepovoljnih trendova za pojedinačni proizvod. Pregled podataka koji su povezani samo sa reprezentativnim proizvodom ili sa proizvodom sa najvećim rizikom (worst case) u grupi se ne smatra prihvatljivim

- ❖ Perodi pregleda treba da budu definisani i ne sme da postoji „gap“ u proizvedenim serijama leka
- ❖ Termin za izradu (3 meseca nakon završetka planiranog perioda pregleda)

ŠTA JE POTREBNO DEFINISATI?

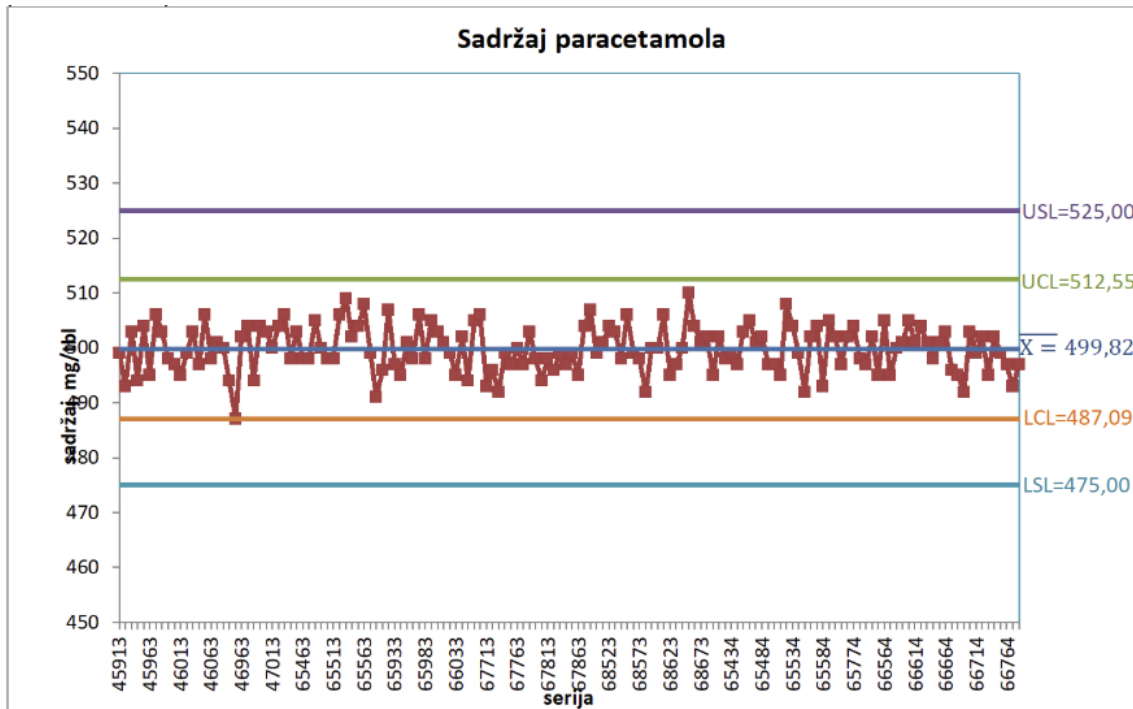
- ❖ Ukoliko u periodu pregleda nije bilo proizvodnje PQR ipak treba izvršiti
- ❖ Ukoliko je broj serija manji od broja koji bi dao relevantne statističke rezultate, period statističke obrade je potrebno proširiti sa rezultatima iz prethodnog pregleda
- ❖ Neophodno je definisati gde i koliko dugo se čuva? Uvek mora biti dostupan na zahtev i internim i eksternim inspekcijama.

KLJUČNI ELEMENTI PQR-a

- ❖ Serije proizvedene tokom pregleda (odobrene, odbijene, uništene tokom proizvodnje)
- ❖ Pregled polaznih materijala, kako sirovina tako i primarnog pakovnog materijala. Treba da se sagleda kvalifikacioni status proizvođača, odnosno dobavljača i da se sagleda sledljivost u lancu snabdevanja aktivnih supstanci

KLJUČNI ELEMENTI PQR-a

❖ Rezultati kritičnih procesnih parametara kao i rezultate kontrole gotovog proizvoda, prateći trendove



Cpk = 1.95

USL, LSL – gornja i donja specifikacijska granica

UCL, LCL – gornja i donja kontrolna granica, predstavljaju prostor u kome bi process trebao da se odvija

Cp – kapacitivnost procesa, pokazuje koliko parametri procesa ulaze u specifikacijske granice

Cpk – koeficijent kapacitivnosti procesa, pokazuje koliko je process centriran

KLJUČNI ELEMENTI PQR-a

$$c_p = \frac{USL - LSL}{6 * StDev}$$

$$c_{p,l} = \frac{\bar{x} - LSL}{3 * StDv}$$

$$c_{p,u} = \frac{USL - \bar{x}}{3 * StDv}$$

$$c_{pk} = \min(c_{p,l}, c_{p,u})$$

Cp>1 proces je u mogućnosti da isporuči proizvod takav da se rezultati nalaze u specifikacijskim granicama

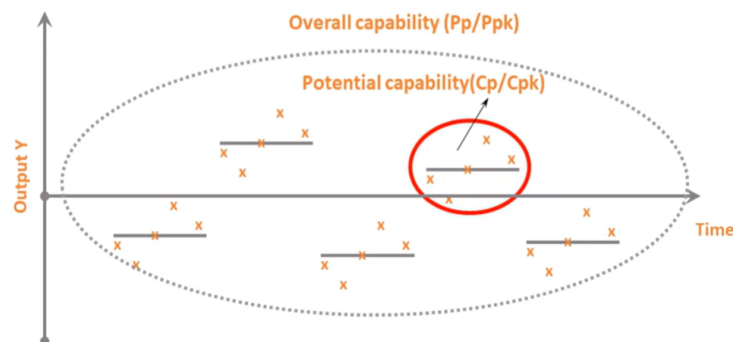
Cpk>1,33 proces je u mogućnosti da isporuči proizvod takav da se rezultati nalaze u specifikacijskim granicama i centrirani su između njih

KLJUČNI ELEMENTI PQR-a

- ❖ Ograničenje u posmatranju Cp i Cpk leži u činjenici da rezultati moraju biti simetrično raspoređeni oko srednje vrednosti tj. raspodela treba da je normalna. Ukoliko raspodela nije normalna koriste se drugi statistički modeli, najčešće izabrani preko programa Minitab. Prvo se sagleda koji model je najrepresantativniji za datu raspodelu podataka. Tada se obično posmatraju Pp i Ppk, koji daju sliku o procesu.

Pp – performansna kapacitivnost procesa

Ppk – koeficijent performanske kapacitivnosti procesa



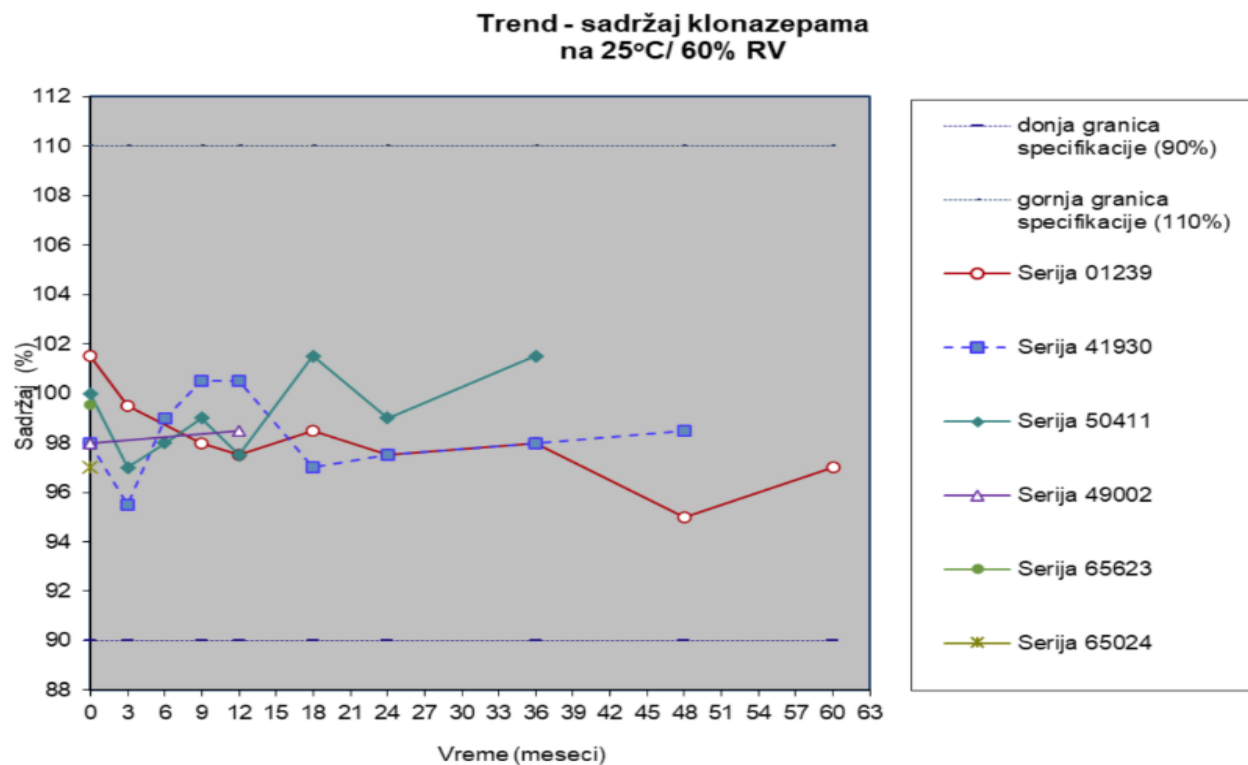
Indeks	Uzima u obzir centriranost	Koristi se za
Cp	Ne	Potencijal procesa
Cpk	Da	Stvarnu sposobnost
Pp	Ne	Performanse procesa
Ppk	Da	Stvarnu dugoročnu sposobnost

KLJUČNI ELEMENTI PQR-a

- ❖ Pregled svih serija koje imaju potvrđen OOS
- ❖ Pregled neusaglašenosti na dati proizvod
- ❖ Kontrole izmene koje utiču na proizvod
- ❖ Pregled svih varijacija dozvole za slavljanje u promet (podnetih, odobrenih i odbijenih) uključujući i one koje se podnose na izvozna tržišta

KLJUČNI ELEMENTI PQR-a

❖ Rezultati dobijeni tokom praćenja stabilnosti, sa prikazom bilo kakvih nepovoljnih trendova



KLJUČNI ELEMENTI PQR-a

- ❖ Pregled svih reklamacija, povrata robe i povlačenja proizvoda iz prometa
- ❖ Pregled svih pokrenutih CAPA sa statusom realizacije
- ❖ Post marketinško praćenje proizvoda nakon dobijanja novih dozvola za stavljanje leka u promet kao i nakon varijacija dozvole
- ❖ Pregled kvalifikacionog statusa relevantne opreme i pratećih sistema
- ❖ Pregled svih ugovora u poverenim aktivnostima, kao bi se proverila njihova ažurnost

- ❖ MAH je odgovoran za jednu fazu proizvodnje, kontrolu kvaliteta i puštanje u promet, CMO je proizvođač

	MAH	CMO
Polazne supstance	+	+
Primarni pakovni materijal		+
Procesni rezultati		+
Rezultati kontrole gotovog proizvoda	+	
Neusaglašenosti (CAPA)	+	+
Kontrole izmene	+	+
Reklamacije, povlačenje (CAPA)	+	+
Adekvatnost sprovedenih CAPA mera	+	+
Pregled dozvola za stavljanje u promet i varijacija	+	
Stabilnost	+	
Poređenje sa prethodnim PQR-om	+	+
Postmarketinško praćenje proizvoda	+	
Validacija/Kvalifikacija procesa, sistema i opreme	+	+
Pregled ugovora	+	+

❖ MAH, lek se proizvodi i kontroliše u inostranstvu, uvozi, kontroliše u ALIMIS i odobrava na tržište

	MAH	CMO
Polazne supstance		+
Primarni pakovni materijal		+
Procesni rezultati		+
Rezultati kontrole gotovog proizvoda		+
Neusaglašenosti (CAPA)	+	+
Kontrole izmene	+	+
Reklamacije, povlačenje (CAPA)	+	+
Adekvatnost sprovedenih CAPA mera	+	+
Pregled dozvola za stavljanje u promet i varijacija	+	
Stabilnost	+ ili	+
Poređenje sa prethodnim PQR-om	+	+
Postmarketinško praćenje proizvoda	+	
Validacija/Kvalifikacija procesa, sistema i opreme		+
Pregled ugovora	+	+

- ❖ Deo smo proizvodnog lanca, a kontrola i puštanje se obavlja u zemljama EU (MAH je partner u EU, naša kompanija je jedan od CMO)

	MAH	CMO (SRB)	CMO
Polazne supstance		+ ili	+
Primarni pakovni materijal		+ ili	+
Procesni rezultati			+
Rezultati kontrole gotovog proizvoda	+	+	+
Neusaglašenosti (CAPA)	+	+	+
Kontrole izmene	+	+	+
Reklamacije, povlačenje (CAPA)	+	+	+
Adekvatnost sprovedenih CAPA mera	+	+	+
Pregled dozvola za stavljanje u promet i varijacija	+		
Stabilnost	+ ili	+ ili	+
Poređenje sa prethodnim PQR-om	+	+	+
Postmarketinško praćenje proizvoda	+		
Validacija/Kvalifikacija procesa, sistema i opreme		+	+
Pregled ugovora	+	+	+

ZAKLJUČAK

- ❖ Nakon sagledavanja svih navedenih oblasti i rezultata može se zaključiti da li je proces pod kontrolom ili je potrebno pokrenuti CAPA kako bi se poboljšala kapacitivnost procesa
- ❖ Uočeni trendovi rezultata mogu ukazivati na potrebu za korekcijama kako u proizvodnom procesu ili analitičkim metodama





www.pks.rs