

„Neues“ in der GMP Landschaft

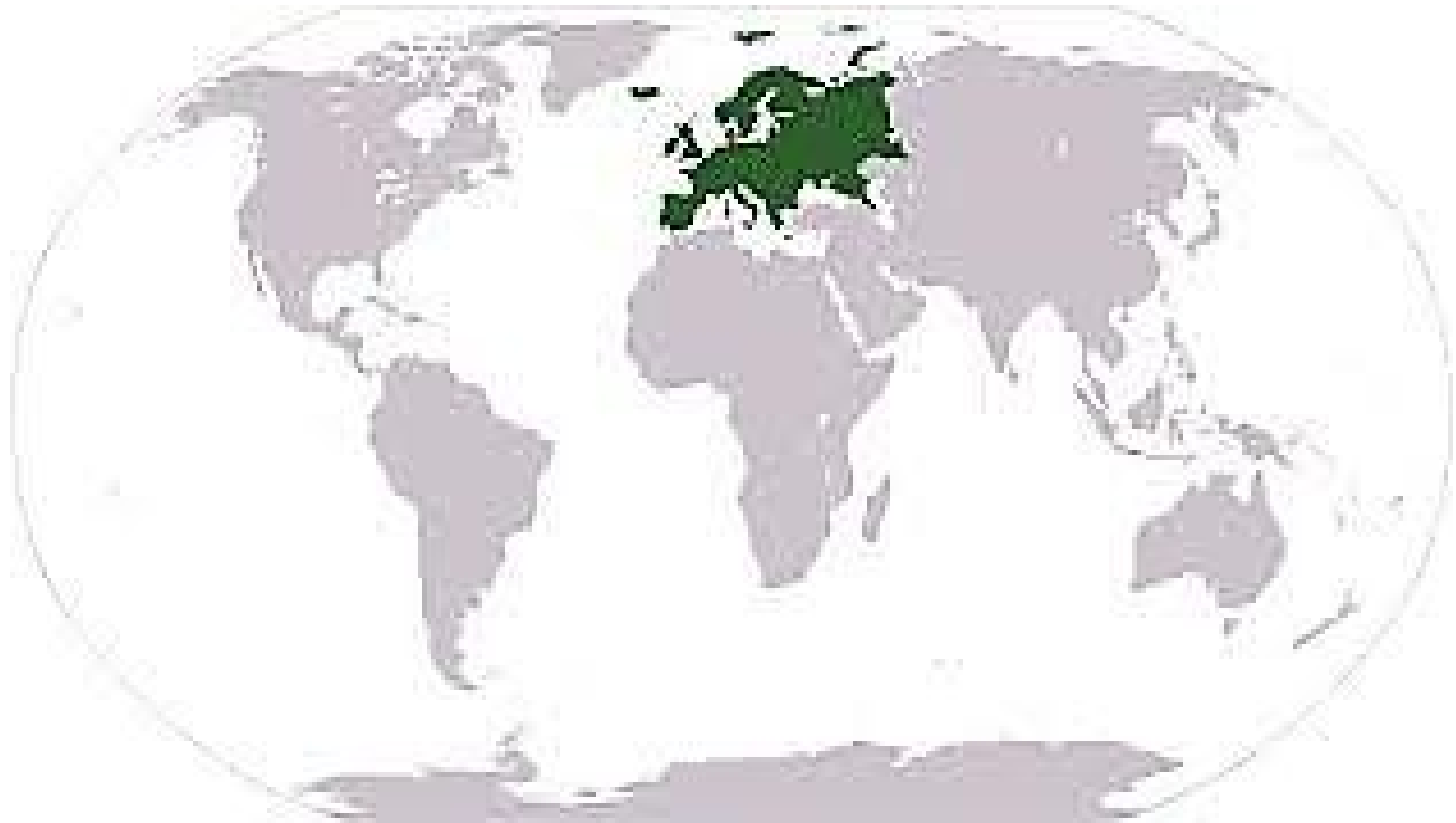
Was uns gerade bewegt!

Silke Gattner, 20.03.2014

Welches GMP gilt?



Welches GMP gilt?



Welches GMP gilt?



Neues im GMP Umfeld

Part 1: Änderungen in den Kapiteln

- ▶ Kapitel 2 Personal (seit Februar 2014 gültig)
 - Betonung der Rolle des Senior Managements im QM-System (analog zur ISO 9001)
 - Einführung eines „Leiters der Qualitätssicherung“
 - Detaillierung der Verantwortungsabgrenzung
 - Einfügung eines Abschnitts über Berater (2.23) mit generellen Anforderungen
- ▶ Drafts zu Kapitel 3, 5 und 8 bisher nicht verabschiedet

Neues im GMP Umfeld

Part 1: Änderungen in den Kapiteln

- ▶ Kapitel 6 QK (April 2014 veröffentlicht)
 - Tritt zum 01.10.2014 in Kraft
 - 6.9: OOS/OOT: bei allen Ergebnissen zu bewerten (*„...e.g. tests results, yields, environmental controls...“*),
–>Trendanalyse wird somit verpflichtend
 - 6.12: Probennahme: bezieht sich jetzt nicht mehr nur auf Referenzproben, sondern allgemein auf alle Proben

Neues im GMP Umfeld

Part 1: Änderungen in den Kapiteln

▶ Kapitel 6 QK

- 6.35: OOS–Ergebnisse oder atypische, negative Trends, die Produkte betreffen, die sich bereits auf dem Markt befinden, müssen der zuständigen Behörde gemeldet werden
- Enthält neuen Abschnitt (6.37 – 6.41) über den Transfer von analytischen Methoden und auch die Einbeziehung von OOS–Ergebnissen und Trendanalysen.

Annex 16 (draft)

Klarstellung:

- ▶ **Zulassungsinhaber** trägt die umfassende Verantwortung für die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit eines zugelassenen Arzneimittels und zwar während des gesamten Lebenszyklusses.

Annex 16 (draft)

Klarstellung:

- ▶ Die **Sachkundige Person** trägt Verantwortung dafür, dass eine bestimmte Charge GMP-konform und gemäß der geltenden Zulassung hergestellt wird (inkl. Standorte in Mitgliedsstaaten, an denen die Zertifizierung erfolgt und dem Bestimmungsland des Produktes)
- ▶ **Beurteilung von Abweichungen:** zukünftig eine Schlüsselrolle der QP zur Chargenfreigabe


Annex 15 (draft 2014)

- ▶ Wesentlich länger und die Anforderungen detaillierter als der Annex 15 aus 2001

[Annexd15_Vergleich_2001_2014draft_.docx](#)

- ▶ Generelle Orientierung am Lebenszyklus-Modell und risikobasierten Ansatz
- ▶ umfangreiches Glossar: u.a. „user requirements, factory acceptance testing, site acceptance testing“ aufgenommen

Exkurs: Lebenszyklusmodell

- ▶ Altbekannte Modelle (z.B. Vernon, Hirsch, McKinsey, Little...)
 - ▶ Prozess zwischen der Markteinführung bzw. Fertigstellung eines marktfähigen Gutes und seiner Herausnahme aus dem Markt.
 - ▶ Arzneimittel: von der Entwicklung über die Zulassung, Produktion, Vermarktung bis zum Marktaustritt.
- 

Annex 15 (draft 2014)

- ▶ DQ/IQ/OQ/PQ weiterhin vorhanden im Rahmen einer concurrent validation oder dem „traditional approach to validation“
- ▶ Retrospective Validierung nicht mehr enthalten
- ▶ Standard mit 3 Testläufen entfällt, Anzahl muss risikobasiert ermittelt werden

Annex 15 (draft 2014)

- ▶ **Continuous process verification vs. Ongoing Process verification (continued process verification)**
- ▶ **Ongoing Process Verification (also known as continued process verification)**
Documented evidence that the process remains in a state of control during commercial manufacture.
- ▶ **Continuous process verification**
An alternative approach to process validation in which manufacturing process performance is continuously monitored and evaluated. (ICH Q8)

Annex 15 (draft 2014)

- ▶ Fazit: es ist zu prüfen, was tatsächlich „neu“ gefordert wird und was als Stand der Technik bereits etabliert und nun festgeschrieben wird

PDA Technical Report 60

Praktischer Leitfaden zur Prozessvalidierung

- ▶ Beinhaltet neben umfangreichem Glossar die drei Stufen
 - Prozessdesign
 - Prozessqualifizierung
 - Fortlaufende Prozessverifizierung
 - incl. detaillierten Beispielen

- ▶ Fazit: **lesenswert!**

EMA Guidelines

- ▶ Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions
- > **Neue Prozessvalidierungsleitlinie** (vom 27.02.2014, gültig ab Ende August 2014)
- ▶ **Draft Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances** and data to be provided in the regulatory submission (aus Mai 2014)

EMA Guideline Process Validation

Exkurs:

- ▶ Veterinärzulassungsdokumente im NTA Format, bei Ausnahmen auch im CTD Format
- ▶ eCTD ist nicht erlaubt -> i.G. Human: CTD oder eCTD verpflichtend
- ▶ Korrelation zwischen NTA und CTD von der EMA veröffentlicht
- ▶ Prozess-Validierungsrichtlinie orientiert sich am CTD Aufbau.

Was ändert sich bei unseren Zulassungsdossies?

- ▶ **Aufnahme weiterer Punkte, wie z.B.:**
 - 2.A.4 Pharmaceutical Development:
 - Overages
 - Manufacturing Process Development
 - Container Closure System (leachables, extractables, light transmission)
 - Microbiological Attributes (-> former: Sterilisation)
 - Facilities and Equipment
 - Controls of critical steps and intermediates
 - 2.B.1 Manufacturer, Site
 - 2.B.2 Batch formula (-> former: manufacturing formula)
 - 2.B.4 Process Validation and evaluation
(-> former: Validation of the Manufacturing Process)
 - 2.B.4.1 Process Validation Scheme for the drug product
(CPV ./ . Traditional Approach)

EMA Guidelines

- ▶ Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for use in Risk identification in the Manufacture of different medicinal Products in shared Facilities (draft 2012)

Problemstellung in der Praxis:

- ▶ Anforderung einer „dedicated plant for high potential products“
- ▶ Beschaffung erforderlicher toxikologischer Daten

EMA Guidelines

- ▶ Draft Guidelines on the formalised Risk Assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for Excipients of Medicinal Products for Human Use
- ▶ Guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorisation (gilt ab Juli 2014)

M:\GMP\EMEA\Guidel stab testing for applic for variations_2014.pdf

GDP (Good Distribution Practise)

Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln

Wichtig:

- Geltungsbereich beachten!
- **Apropos:** Kennen Sie schon die Draft “Guidelines on the principles of good distribution practices for active substances for medicinal products for human use” ?

ZLG Aide Memoire

- ▶ AIM Überwachung Computergestützter Systeme (07/2013)
-> öffentlich
- ▶ AIM Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsysteme (2013)
-> nicht öffentlich

PIC/S

- ▶ Neuer GMP Guide (PE 009-11) trat zum 01.03.2014 in Kraft
 - > in vielen Bereichen Harmonisierung zum EU-GMP Leitfaden

Und sonst noch....

▶

Es gibt so viel....

▶ Interessanter Link:

[Eudra GMP – Public Layout](#)

für non-compliance reports der EU-Behörden

ENDE

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

**Für die nächste Zeit gibt es also genug
Gesprächsstoff 😊**