

Neues zur 53. Aktualisierung (August 2018)

Liebe Leserin, lieber Leser,

ARZNEIMITTELSICHERHEIT wird groß geschrieben. Einen wichtigen Beitrag hierzu sollen die sogenannten „gesundheitsbasierten Expositionsgrenzwerte“ liefern. Diese werden üblicherweise als PDE-Werte angegeben (permitted daily exposure, zulässige tägliche Exposition).

PDE-Werte stehen auch im Mittelpunkt unserer 53. Aktualisierung. Seit Anfang dieses Jahres muss jeder pharmazeutische Hersteller nachweisen, dass metallische Verunreinigungen in seinen Arzneimitteln einen anhand des PDE-Wertes definierten Grenzwert nicht überschreiten. Wie diese Anforderung in die Praxis umgesetzt werden kann, erklären Prof. Dr. Markus Veit und Dr. Paulino Alonso in dem neuen Kapitel „*Metallische Verunreinigungen*“. Dass das Thema „PDE-Werte“ viele Fragen aufgeworfen hat, zeigt auch das „*Questions & Answers*“-Dokument der EMA. Hier finden Sie richtungweisende Antworten auf 13 häufig gestellte Fragen.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Aktualisierung ist das Thema **Analytik**. In ihrem neuen Aide-Mémoire „*Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer*“ beschreibt die ZLG, welche Anforderungen aus behördlicher Sicht erfüllt sein müssen. Wie die Umsetzung in der Praxis gelingt, erläutert Dr. Frank Böttcher im Kapitel „*Prüfung im Lohnauftrag*“.

Das ist noch nicht alles! Damit Sie direkt sehen, welche weiteren Themen diese Aktualisierung enthält, finden sie nachfolgend unsere Übersicht und die kurzen Zusammenfassungen zu den einzelnen Kapiteln.

Beste Grüße,

Ihre Redaktion des GMP-BERATERS

Was ist neu in der 53. Aktualisierung?

GMP-Praxiswissen

- 14.N Metallische Verunreinigungen
- 17.B Prüfung im Lohnauftrag
- 18.J GMP-Audit-Checkliste für Arzneimittel- und Wirkstoffhersteller

GMP-Regularien

- D.9 AiM 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)
- D.10 AiM 07123101: Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer
- E.1 AMWHV – Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
- E.4 AM-HandelsV – Arzneimittelhandelsverordnung
- H.19.1 Fragen und Antworten zur Implementierung der risikobasierten Vermeidung von Kreuzkontamination in der Produktion und zur *„Leitlinie für die Festlegung gesundheitsorientierter Expositionsgrenzwerte zur Anwendung in der Risikoerkennung bei der Herstellung unterschiedlicher Arzneimittel in gemeinsam genutzten Anlagen“*
- I.1.1 21 CFR 210
- I.1.2 21 CFR 211
- I.1.3 21 CFR 11
- I.1.4 21 CFR 820
- I.1.5 21 CFR 4
- J.13.1 ICH Q11: Entwicklung und Herstellung von Wirkstoffen (chemische Wirkstoffe und biotechnologische/biologische Wirkstoffe)
Fragen und Antworten

Folgende Dokumente werden von der ZLG nicht mehr öffentlich zur Verfügung gestellt:

- C.4 VAW 07110303, Organisatorische Aspekte der Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung von GMP-Drittlandinspektionen
- D.4 Aide-Mémoire 07120102, Überwachung von Arzneimittelherstellern

Folgende Dokumente wurden von der ZLG außer Kraft gesetzt:

- C.12 VAW 17110601, Umgang mit Ergebnissen – Bewertung und Bericht sowie Ergebnisse außerhalb der Spezifikation
- D.2 Aide-Mémoire 07121002, Bio- und Gentechnologie.

GMP-Praxiswissen

Kapitel 14 Qualitätskontrolle

14.N Metallische Verunreinigungen

Die Umsetzung der ICH Q3D-Leitlinie für metallische Verunreinigungen im Europäischen Arzneimittelrecht und im Europäischen Arzneibuch bringt eine Reihe grundlegender Veränderungen mit sich. Sie gilt nicht nur für die Zulassung neuer Produkte mit neuen Wirkstoffen, sondern auch für neue Produkte mit bereits bekannten Wirkstoffen und darüber hinaus für alle bereits zugelassenen Produkte. Grundsätzlich muss das potentielle Vorhandensein metallischer Ver-

unreinigungen im Rahmen einer Risikobeurteilung untersucht werden, wobei alle möglichen Kontaminationsquellen in Betracht zu ziehen sind. Basierend auf dem Ergebnis der Risikobeurteilung und der erhaltenen analytischen Daten muss ggf. die Kontrollstrategie angepasst werden. Eine der großen Herausforderungen, die mit der Umsetzung der Leitlinie verbunden sind, ist die Beschaffung zuverlässiger Daten von Seiten der Lieferanten. (Prof. Dr. Markus Veit)

Bei der Umsetzung der ICH Q3D-Leitlinie im Unternehmen spielt die Risikobeurteilung eine zentrale Rolle. Dieser Schritt ist sehr komplex und erfordert gute Planung, um sowohl den personellen als auch den zeitlichen Aufwand zu optimieren und die Kosten möglichst gering zu halten. Die Entscheidung für einen der Ansätze (Komponenten- oder Produktansatz) sollte von Fall zu Fall getroffen werden. Um den Erfolg des Projekts ohne negative Auswirkungen auf die Ressourcen sicherzustellen, ist ein umfassendes Verständnis der Anforderungen der Leitlinie erforderlich. Die Durchführung der Risikobeurteilung wird anhand von Beispielen erläutert. (Dr. Paulino Alonso)

Kapitel 17 Tätigkeiten im Auftrag

17.B Prüfung im Lohnauftrag

Freigaberelevante Prüfungen können aus verschiedenen Gründen an externe Prüflabore vergeben werden. Diese müssen ihre Tätigkeit der zuständigen Behörde angezeigt haben und unterliegen der Arzneimittelüberwachung. Soll neben der Prüfung auch die Freigabe durch das Labor erfolgen, muss es eine Erlaubnis nach § 13 AMG besitzen.

Die Vergabe von Prüfungen an Dritte bedarf eines Verantwortungsabgrenzungsvertrags zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer. Eine gewisse Basisanalytik muss im herstellenden Betrieb vorgenommen werden (§ 9 AMWHV). Vor Auftragsvergabe muss ein Audit stattfinden, um sicherzustellen, dass die Prüfungen in dem ausgewählten Labor nach den eingereichten Prüfvorschriften und gemäß den GMP-Vorgaben durchgeführt werden können.

Vor der Aufnahme der Routineanalytik muss im Rahmen eines Methodentransfers (nach Plan) nachgewiesen werden, dass das übernehmende Labor in der Lage ist, die Prüfungen in der gleichen Qualität durchführen zu können wie das übergebende Labor. Bei komplizierten Prüfverfahren, zur Etablierung eines für das übernehmende Labor komplett neuen Prüfverfahrens oder falls Abweichungen von den bisherigen Prüfverfahren vorherzusehen sind, ist eine Revalidierung bzw. Neuvalidierung der Methoden vorzunehmen. Die Ergebnisse der Prüfungen werden in Form eines Analysenzertifikates übermittelt. (Dr. Frank Böttcher)

Kapitel 18 Audits und Inspektionen

18.J GMP-Audit-Checkliste für Arzneimittel- und Wirkstoffhersteller

Die GMP-Audit-Checkliste wurde redaktionell geprüft und auf den aktuellen Stand des EU-GMP-Leitfadens gebracht.

Es ergaben sich lediglich Änderungen zu den Fragen, die auf die AMWHV referenzieren. Diese berücksichtigt neu auch die Möglichkeit der elektronischen Datenerfassung.

GMP Regularien

D Aide-Mémoire

D.9 AiM 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)

Dieses Kapitel wurde redaktionell geringfügig überarbeitet. Daraus ergaben sich folgende Änderungen:

- Seite 18: Korrektur in Abb. „*Kritische vs. nicht kritische Prozessparameter*“
- Seite 90: Ergänzung von zwei Fußnoten
- Seite 111: Änderung des Begriffs „Control Limit“ zu „Action Limit“

D.10 AiM 07123101: Inspektion von analytischer Validierung und Methodentransfer

Der inhaltliche Schwerpunkt dieses Aide-Mémoires der ZLG liegt auf der analytischen Methodenvvalidierung. Diese beginnt bereits beim Probenzug, der repräsentativ sein muss. Der Validierungsumfang orientiert sich an der Art der Bestimmung. Die Anforderungen an die analytischen Kenngrößen werden ausführlich beschrieben und die wichtigsten Inhalte von Validierungsplan und -bericht werden aufgelistet.

Aber auch das Thema Methodentransfer kommt nicht zu kurz. Es wird erläutert, welche Inhalte eine Risikobeurteilung zur Festlegung der Validierungsaktivitäten am neuen Standort haben sollte, und welche Dokumente bei einem Methodentransfer mindestens vorliegen müssen. Im Sinne des Lebenszykluskonzeptes ist es auch erforderlich, qualitätsrelevante Änderungen im Rahmen des Änderungsmanagementsystems zu dokumentieren.

Das von der EFG 10 erstellte Dokument ist Teil einer Reihe neuer Aide-Mémoires zum Themenbereich Qualifizierung und Validierung. Dazu gehört auch Kapitel D.9 Aide-Mémoire 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung).

E Gesetze und Richtlinien Deutschland

E.1 AMWHV

Seit der letzten redaktionellen Überarbeitung der AMWHV wurden folgende Änderungen mit Wirkung vom 13. Juli 2018 im Bundesgesetzblatt (BGBl) bekannt gegeben:

- §1, §2 und §36: Änderung von EG-GMP-Leitfaden in EU-GMP-Leitfaden
- §3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis : Änderung von EG- in EU-GMP-Leitfaden. Außerdem wurde ergänzt, wo die Leitlinie für ATMPs im Leitfaden zu finden ist.
- §17 Inverkehrbringen und Einfuhr: Die elektronische Übermittlung von Unterlagen wird zulässig.
- §25 Freigabe zum Inverkehrbringen: Bei einer ausschließlichen Freigabe ist keine zusätzliche Kennzeichnung erforderlich.

E.4 AM-HandelsV

Seit der letzten redaktionellen Überarbeitung der AM-HandelsV wurden folgende Änderungen mit Wirkung vom 13. Juli 2018 im Bundesgesetzblatt (BGBl) bekannt gegeben:

- §4a Bezug und Rücknahme von Arzneimitteln: Absatz (2) Satz 5. wurde entfernt. Absatz (3) wurde erweitert um Betriebe, die Arzneimittel von anderen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union beziehen.
- §5 Lagerung: In Absatz 3 zu gefälschten Arzneimitteln, wurden Satz 1 und Satz 3 ergänzt.
- §6 Auslieferung: Es wurden Ergänzungen zur Überprüfung der Sicherheitsmerkmale und zur neu zulässigen elektronischen Übermittlung von Unterlagen vorgenommen.

H Gesetze und Richtlinien Europa

H.19.1 Fragen und Antworten zur Implementierung der risikobasierten Vermeidung von Kreuzkontamination in der Produktion und zur „Leitlinie für die Festlegung gesundheitsorientierter Expositionsgrenzwerte zur Anwendung in der Risikoerkennung bei der Herstellung unterschiedlicher Arzneimittel in gemeinsam genutzten Anlagen“

Dieses neue Fragen und Antworten-Dokument umfasst 13 Fragen, die im Bezug zur „Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities“ stehen. Eindeutig geklärt wird z. B.

- dass gesundheitsbasierte Grenzwerte (PDE-Werte) für *alle* Arzneimittel in gemeinsam genutzten Anlagen bestimmt werden müssen,
- dass Hersteller QRM-Methoden nutzen sollen, um festzulegen, welche technischen Maßnahmen und Kontrollen zur Verhinderung von Kreuzkontamination notwendig sind,

- welche Verantwortlichkeiten Auftraggeber und Lohnhersteller haben,
- dass die Grenzwerte für die Reinigungsvalidierung nicht den berechneten PDE-Werten entsprechen sollten,
- dass analytische Tests bei jedem Produktwechsel erwartet werden.

Wir stellen Ihnen dieses wichtige Q&A-Dokument mit einer deutschen Übersetzung des Verlags zur Verfügung.

I Gesetze und Richtlinien USA

I.1 Code of Federal Regulations (CFR)

Die FDA veröffentlicht jährlich eine aktuelle Version des Code of Federal Regulations. Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass in allen Teilen Änderungen vorgenommen wurden. Wir haben die im GMP-BERATER enthaltenen Teile des 21 CFR geprüft. In der Fassung vom 1.4.2018 haben sich keine Änderungen ergeben. Sie erhalten ein neues Deckblatt mit aktualisiertem Datum.

- I.1.1 21 CFR 210: keine Änderungen
- I.1.2 21 CFR 211: keine Änderungen
- I.1.3 21 CFR 11: keine Änderungen
- I.1.4 21 CFR 820: keine Änderungen
- I.1.5 21 CFR 4: keine Änderungen

J ICH-Leitlinien

J.13.1 ICH Q11 Entwicklung und Herstellung von Wirkstoffen (chemische Wirkstoffe und biotechnologische/biologische Wirkstoffe) Fragen und Antworten

Das Fragen und Antworten-Dokument zu ICH Q11 (Development and Manufacture of Drug Substances) umfasst speziell den Bereich Auswahlprozesse von Ausgangsstoffen sowie die dazugehörige Begründung für einen Zulassungsantrag und/oder ein Master File. Der Fokus liegt dabei auf chemischen Wirkstoffen.

Dabei soll das Dokument nicht isoliert betrachtet werden, sondern stets im Zusammenhang mit den Grundlagen aus ICH Q11 Abschnitt 5 (Selection of Starting Material and Source Material).

Bildlich ergänzt werden die 16 Fragen und Antworten in Form von Entscheidungsbäumen, die den kompletten Entscheidungsablauf für einen Ausgangsstoff darstellen. Sie finden sich im Annex 1 des Dokuments.

Dieses Dokument stellen wir Ihnen mit deutscher Übersetzung zur Verfügung.

GMP-BERATER Online

Sie möchten auf die Online-Version des GMP-BERATERs umstellen?

- **GMP-BERATER Firmenlizenz**

Mit einer Firmenlizenz des GMP-BERATER Online können alle Mitarbeiter eines Unternehmens auf den vollen Umfang des GMP-BERATERs online zugreifen. Dies ist eine kostengünstige Lösung, um möglichst vielen Personen einen einfachen Zugang zu GMP-Wissen zu ermöglichen.

- **GMP-BERATER Personenlizenz**

Die Personenlizenz erlaubt einer benannten Person den Zugriff auf den GMP-BERATER Online von überall auf der Welt.

Nutzen Sie alle Vorzüge der digitalen GMP-Wissensdatenbank, z. B. die komfortable Suchfunktion, Kopieren & Einfügen, Favoriten setzen und vieles mehr!

Testen Sie den GMP-BERATER Online kostenlos und unverbindlich!

GMP-BERATER Service

Wir optimieren den GMP-BERATER kontinuierlich für Sie weiter.

Für Kommentare oder Anmerkungen können Sie den „Fragen an die Redaktion“-Button in der oberen Symbolleiste benutzen.

