

aqpa – Generalversammlung 23. Jan. 2014, Wien

Fachtagung – Qualified Person
18. und 19. Nov. 2013, Köln

Dr. Markus Thiel
Roche Austria GmbH



Allgemeines

- Fachtagung Qualified Person
Umsetzung der Änderungen des GMP-Leitfadens im Unternehmen
- Veranstalter: Chem-Academy
- Zeit und Ort: 18. und 19. Nov. 2014 in Köln
- **Vortragende**
 - Industrie-Kollegen
 - GMP-Inspektorat und Zentrale Arzneimittelüberwachung Bayern
 - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
- **Themen**
 - QP: Freigabe und Zertifizierung (neue Anhang 16), Rolle der QP
 - Supply Chain: Lieferkette, GDP und Import
 - QM: Abweichungen, Audits und Inspektionen
 - Herstellung: Lohnherstellung und Prüfpräparate



Neuer Anhang 16 – Verantwortung

- Zwei Arten von Verantwortlichkeiten
- „The QP must personally ensure“
 - Die Zertifizierung von einer Erlaubnis umfasst ist
 - Alle zusätzlichen national geltenden Anforderungen erfüllt sind
 - Zertifizierung in einem Register dokumentiert wird
- „The QP has responsibility for ensuring“
 - GMP-gerechte Herstellung inklusive Validierung und Eignung Personal
 - GDP-gerechte Lieferkette
 - Korrekte Chargendokumentation
 - Mögliche Änderungen, Abweichungen und Trends bewertet wurden
 - Stabilitätsprüfungen, Beanstandungen und Rückrufe
 - QM-Vereinbarungen
 - Selbstinspektionen



Vereinstreffen, 23. Jan. 2014

Neuer Anhang 16 – QM-System

- Welche Pflichten hat QP hinsichtlich QM-System?
- MHRA-Inspektor
„The QP has a professional duty to be familiar with the systems ...“
- Deutscher Inspektor
„Erwarten sich Vertrautheit mit dem QM-System und die Möglichkeit dieses gegebenenfalls beeinflussen zu können“
- Entwurf „on-going assurance that this reliance is well founded ...“
- **Funktionsfähigkeit** – Beispiel Audits
 - Wurden Audits von kompetenten Personen durchgeführt?
 - Wurden kritische Herstellungsschritte auditiert?
 - Wurden kritische Beobachtungen unverzüglich an die QP gemeldet?



Vereinstreffen, 23. Jan. 2014

Neuer Anhang 16 – Beispiel

- Logbuch für einen zur Lagerung von Bulk genutzten Metallcontainer:
„15. Januar 2013, Salbe L., Chargennummer 5126xx:
- Bulk interagiert mit Metall und verfärbte sich an der Oberfläche grün ...“ (gemäß Spezifikation: weiß) „... Bulk wurde großflächig entfernt ...“
- Chargendokumentation:
„keine ungewöhnlichen Ereignisse ... Charge am 25. Januar durch die QP zertifiziert und anschließend freigegeben ...“
- **Vertrautheit mit dem System???**

Vereinstreffen, 23. Jan. 2014



Neuer Anhang 16 – Akzeptable Abweichungen

- 5.2.1 The deviation is **unexpected, unplanned** and relates to the manufacturing process and/or the analytical control methods as described in the Marketing Authorisation.
- 5.2.2 An assessment has been performed by the manufacturer using an appropriate approach such as described in **Quality Risk Management** in Part III of the EU GMP Guide, and which supports a conclusion that the occurrence **does not have an adverse effect on quality, safety or efficacy** of the product.
- 5.2.3 The risk management has evaluated the need for inclusion of the affected batch/ batches in the **on-going stability program**.
- 5.2.4 **For biological medicinal products** in particular, the risk management has taken into consideration that even **minor changes** to the process can have an unexpected impact on safety or efficacy.

Vereinstreffen, 23. Jan. 2014



Herstellung in mehreren Schritten

- Herstellung eines Bulks in den USA
- Probenzug in den USA
- Quantitative Vollanalyse in Norwegen -> CoA, LdQ
- Import des Bulks nach Deutschland -> CoC, QP MAH
- Verpackung des Bulks in Deutschland -> CoC QP
- Zertifizierung und Marktfreigabe -> CoC, QP MAH
- **Mögliche Probleme? Zulässig?**

Supply Chain – Probleme mit APIs

- **China (produziert ~ 70 % aller APIs)**
Lieferungen von nicht bewilligten Produktionsstätten, die günstiger, aber nicht GMP-konform produzieren
- **Indien (produziert ~ 20 % aller APIs)**
FDA hat den Import von mehr als 30 Generika des indischen Hersteller Ranbaxy untersagt
- **CEPs 2012** (Certificate of suitability of Ph. Eur. der EDQM)
 - Ausgelaufen: 12
 - Zurückgezogen: 27
 - Suspendiert: 23
 - Entzogen: 23
 - Gesamt (2012) 85

Supply Chain

Manufacturing site – tableting press



Abbildungen aus einer Präsentation von Prof. Schweim, Bonn

Vereinstreffen, 23. Jan. 2014

aqpa
Austrian Qualified
Person Association

BAH, BPI, PHARGO, vfa - Auslegung

Fazit

- **Prospektive Risikoeinschätzungen** um organisatorisch und ökonomisch aufwendige temperaturgeführte Transporte nicht generell durchführen zu müssen
- Risikobasierter Ansatz ist der „Geist“ der neuen GDP-Guideline, auf den Erfahrungen und wissenschaftlichen **Erkenntnissen** in den Unternehmen zu den Produkten **sollte aufgebaut werden**
- In Risikobetrachtung sollten weitere Erkenntnisse einfließen, z.B. Daten und Trends aus Reklamationen
- Innerhalb von Deutschland dürfen für die meisten zugelassenen Fertigarzneimittel **keine temperaturgeführten Transporte notwendig sein** -> Abschätzung in den Unternehmen muss jedoch von einer Risikoanalyse begleitet sein

Vereinstreffen, 23. Jan. 2014

aqpa
Austrian Qualified
Person Association

Globales QM - QP

Globale Qualitätsstandards

Vorteile	Nachteile
Harmonisierte Systeme (PQS)	„Blinde“ Umsetzung
Erfassung von KPIs	Verschiedene Interpretation, Abhängig von Sprache, Kultur, Ort etc.
Echtzeiterfassung bei globalen Systemen	Gefahr fehlender Berücksichtigung von lokalen Gegebenheiten
Regulatory Compliance	Gefahr systematischer „Findings“ bei Behördeninspektionen
Einheitliche Vorgaben bei Produkttransfers	Unflexibel, beispielsweise durch lange Reaktionszeiten bei Änderungen
„best business practice standards“	In Praxis meist nicht flächendeckend im Konzern umgesetzt

Audits

Das Individuum

Fachliche Qualifikation

- Fachkenntnisse, Erfahrungen in den Inspektions- / Auditbereichen
- Kenntnisse in Auditprinzipien, -verfahren und -techniken
- Kenntnis zutreffender Regelwerke

Persönliche Qualifikation

- **Persönlichkeit**
 - Ausgeglichen
 - Stressresistent
 - Organisiert
- Gesprächskompetenz (verbale, nonverbal)
- Zeitmanagement

- ⇒ **worst case:** schlecht ausgebildeter Auditor
- ⇒ egozentrisch, hungrig, ohne Zeitgefühl

