

Vereinstreffen der AQPA

9. September 2020

Der AQPA-Vorstand:

Georg Göstl, Obmann

Gabriela Schallmeiner, Obmann-Stellvertreterin

Regine Tomasits, Schriftführerin

Markus Thiel, Kassier

Agenda

- Begrüßung
- Besondere Regeln aufgrund COVID-19-Situation
- Präsentationen:
 - Umgang mit Lieferengpässen (*Markus Thiel*)
 - EU-Kommission: Q&A „Regulatory expectations for medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic“ (*Georg Göstl*)
 - Draft Reflection Paper der EMA „GMP and MAH“ (*Georg Göstl*)
 - Allfälliges – Neuigkeiten von den Behörden (*Georg Göstl*)
- Teilnehmerliste / Schulungsdokumentation
- Themenvorschläge für zukünftige Treffen oder AQPA-Forum
- Gemütliches Beisammensein
 - > leider nicht für remote Teilnehmer
 - > vor Ort in Zeiten von COVID-19?

Allfälliges

- Sonderregelungen für Arzneimittel für die Dauer der Pandemie mit COVID-19
 - 15. Mai 2020, 213. Verordnung (in Kraft mit 01. März 2020)
 - <https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/zulassung-life-cycle#c22621>
 - Bei nachweislicher Nichtverfügbarkeit und wenn keine Alternative, Abgabe nach Verfalldatum, wenn:
 - Antrag durch Zulassungsinhaber (per E-Mail) auf Basis geeigneter Stabilitätsdaten
 - Genehmigung durch BASG
 - Veröffentlichung in einer Liste auf der BASG-Seite
 - Nur für kritische Arzneispezialitäten (ggf. mit BASG klären ob kritisch) im intramuralen Bereich
 - Nur für begrenzten Zeitraum
 - Apotheker/Apothekerin muss dokumentieren und nachweislich nicht mehr in der Lage sein, reguläre Ware über Großhandel oder direkt vom Zulassungsinhaber zu beziehen
 - Liegen die Voraussetzungen nicht mehr vor, hat der Zulassungsinhaber dies dem BASG unverzüglich mitzuteilen
 - Keine Gebühren
 - Genereller Verlängerung der Laufzeit nur über separaten Antrag gemäß „Variation Regulation“
- “Remote / virtual inspections” während der COVID-19 Pandemie
 - Wer hat bereits Erfahrungen mit “remote / virtual inspections” gemacht?
 - Verwendung von Videokameras oder anderen Möglichkeiten für virtuelle Rundgänge?
 - Welche Behörden nutzen diese Möglichkeit bereits tatsächlich? Beispielsweise:
 - EU/EEA “distant assessment” may be an option
 - UK MHRA “using alternative approaches, such as office based assessment”
 - FDA schickt “Attachment to Form 4003” (aber: “remote/virtual assessment”, denn “inspection” erfordert “on-site assessment”!)
 - Australian TGA: “remote and/or hybrid inspections”
 - MFDS / Südkorea: “paper based inspection”
 - Wird in Zukunft vermehrt das Ergebnis einer Inspektion durch andere Behörden anerkannt?
 - **Aber: alle Behörden kündigen an, nach den Pandemie-Einschränkungen wieder on-site zu inspizieren!**

Allfälliges

- Meldung von Vertriebseinschränkungen (eigene Präsentation: M. Thiel):
 - In Kraft seit 1. April 2020
 - BASG-Leitfaden:
https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/A/eservices/leitf%C3%A4den/L_I21_Leitfaden_Vertriebseinschr%C3%A4nkungen.pdf
 - BASG_FAQs:
 - <https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/online-service/leitfaeden-und-faq/faq-meldung-vertriebseinschraenkung#c22582>
- EU-GMP-Guide Annex 1 (Sterile Products):
 - „public consultation“ aufgrund COVID-19 bis 20. Juli 2020 verlängert (nur bestimmte Teile, definierte Organisationen, darunter auch EQPA/ECA)
 - Endgültiger Text realistisch wohl kaum vor 2021 veröffentlicht (plus Implementierungsfrist: 6/12 Monate?)
- EU-GMP-Guide Annex 21 (Importation):
 - Keine Angaben zu „paper transactions“ oder „fiscal import“ (nur physischer Import aus Drittländern)
 - Zahlreiche aber unvollständige Verweise auf andere GMP-Regularien
 - Wenige, dafür aber bemerkenswerte neue Anforderungen:
 - Customs Clearance zum ersten Mal mit GMP verknüpft
 - Vergleich Testergebnisse aus dem Drittland mit Ergebnissen der Importtestung im PQR
 - Zugang zu „Full Batch Documentation at all times“ für die QP-Zertifizierung -> was fällt da alles darunter?
 - Qualifizierung des Herstellers im Drittland durch den „site performing QP certification“
 - -> durch EQPA beansprucht, kritische Hinterfragung der Notwendigkeit eines derartigen Annexes
 - „public consultation“ verlängert bis 20. August 2020 (COVID-19)

Allfälliges

- EC Q&A „Safety Features“, Version 18 (12 August 2020):
 - Outsourcing of placing the safety feature on packaged medicinal product
 - Each physical location of wholesaler or of a pharmacy chain must be uniquely identifiable to the NMVS
 - Pre-printing of UI also possible (Outsourcing, audit, qualification of supplier, etc.)

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/falsified_medicines/qa_safetyfeature_en.pdf
- BASG-Mitteilung (17. Juni 2020):
 - Pflichten der Hersteller die Sicherheitsmerkmale anbringen:
 - Überprüfung der Lesbarkeit und Vollständigkeit des Barcodes
 - Prüfung der Vollständigkeit der hochgeladenen Daten vor der ersten Auslieferung
 - Empfehlung einer stichprobenweisen Überprüfung der hochgeladenen Daten auf Korrektheit
 - Berücksichtigung der besonderen Anforderungen für verwendete Zeichen (Q&A Frage 2.23)
 - Proaktive Kooperation mit AMVS beim Auftreten von Fehlermeldungen
- EMA extension of deadline to complete risk evaluation for nitrosamines (Juli 2020):

Neue Termine: chemisch synthetische Arzneimittel: **31. März 2021 (Changes bis: 26. September 2022)**
Biologika: **1. Juli 2021 (Changes bis: 1. Juli 2023)**

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>
- AQPA hat bei der EMA beantragt als “interested party” in die “Stakeholder”-Datenbank der EMA aufgenommen zu werden
- Dänemark: “Dansk QP Forum” gegründet (Januar 2020)

Allfälliges

- EMA Assessment report „Nitrosamine impurities in human medicinal products“
 - EMA/369136/2020 (25 June 2020)
 - 90 Seiten!
 - Content of nitrosamines must be kept at a minimum
 - Risk assessments: if risks are identified confirmatory tests must be carried out
 - Limit values according ICH M7(R1) must be established taking lifetime exposure into account.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf
- EMA Q&A „ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities...“
 - Published 2 July 2020
 - Deadline for comments: 3 October 2020

<https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential>
- EMA Guideline „Quality of water for pharmaceutical use“
 - EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018 (20 July 2020)
 - Coming into effect: 01 February 2021
 - Human and veterinary medicinal products and ATMPs
 - 3 Wasserqualitäten: WFI, PW und „water for production of extracts“

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf

Allfälliges

- Brexit:

- Britische Regierung veröffentlicht:

- Modell für Grenzabwicklung des Warenhandels mit der EU

- Ab 1. Jänner 2021

- Import von EU nach UK:

- <https://www.gov.uk/prepare-to-import-to-great-britain-from-january-2021>

- Export from UK nach EU:

- <https://www.gov.uk/prepare-to-export-from-great-britain-from-january-2021>

- MHRA post-transition period information (published 01 September 2020):

- <https://www.gov.uk/government/collections/mhra-post-transition-period-information>

- From 1 January 2021, the UK will accept batch testing (quality control testing), certification by a Qualified Person and Active Substance manufacture from countries specified in these lists.

- <https://www.gov.uk/government/publications/list-of-approved-countries-for-authorised-human-medicines-from-1-january-2021--2/list-of-approved-countries-from-1-january-2021>

- Medical Device / Combination Products (01 September 2020 / MHRA):

- <https://www.pharmalex.com/brexit-medical-device-combination-products-key-changes/>

Allfälliges

- Brexit:
 - EC Communication (9 July 2020) to prepare for end of transition period:
 - All marketing authorisation holders need to be established in the European Union;
 - Testing and batch release sites will need to be located in the European Union;
 - Qualified Persons responsible for pharmacovigilance and batch release (including investigational medicinal products) will need to be established in the European Union;
 - Any clinical trials authorised in the Union will need to have a sponsor or a legal representative established in the European Union;
 - Information and labelling will have to comply with Union requirements, including as regards co-labelling of medicines according to the terms of the marketing authorisation granted in the UK;
 - The certification of medical devices will have to be carried out by notified bodies established in the European Union.
 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0324&from=EN>
 - EC „Brexit Readiness Checklist“:
 - August 2020
 - https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/brexit_files/info_site/na0220590enn_002.pdf

Allfälliges

- Committee of Experts on Minimising Public Health Risks Posed by Falsification of Medical Products and Similar Crimes (CD-P-PH/CMED):
 - Increase in illegal activities linked directly to COVID-19 pandemic: falsified protective materials, internet sales of various cures, methods claiming to prevent infection, fake tracing applications
- Ph. Eur.: Neue Kapitel
 - 2.4.35 Elemental impurities in plastic materials
 - 3.1.16 Cyclo-olefin polymers
 - 3.1.17 Cyclo-olefin copolymers
 - Pharmeuropa 32.3 (<https://pharmeuropa.edqm.eu/home>)
 - Deadline for comments: 30 September 2020
- European Pharmacopoeia welcomes Mexico as observer state
 - March 2020
 - Bereits 30 Observers
- Neue PIC/S guidances
 - PI 052-1 Aide-memoire – Inspection of Health Based Exposure Limit (HBEL) Assessment and Use in Quality Risk Management
 - PI 053-1 Q&A on Implementation of Risk-based Prevention of Cross-contamination in Production and Guideline on Setting HBEL for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities
 - Entered into force on 1 June 2020

Allfälliges

- FDA Guidance for Industry “GMP Considerations for Responding to COVID-19 Infection in Employees in Drug and Biological Products Manufacturing”
 - Ohne vorangehende Kommentierung veröffentlicht
 - June 2020
 - Good sanitization and health habits, additional health checks for visitors
 - Risk assessment for biological products: viral control strategy (incl. “potential for production cell line to replicate SARS-CoV-2”, “whether current testing for viruses would detect SARS-CoV-2”, “effectiveness of viral clearance steps for SARS-CoV-2”, “controls for procedures in open systems”)
 - Increased frequency of cleaning/sanitization or expanding gowning requirements
 - Risk assessment for extra measures to control potential for contamination
 - **All evaluations to be approved by Quality and documented within QMS!!!**

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-manufacturing-practice-considerations-responding-covid-19-infection-employees-drug-and>
- FDA Guidance for Industry “Permanent Discontinuance or Interruption in Manufacturing”:
 - Fast tracked wegen COVID-19
 - März 2020

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/notifying-fda-permanent-discontinuance-or-interruption-manufacturing-under-section-506c-fdc-act>

Allfälliges

- FDA Q&A “... Inspections During COVID-19 Public Health Emergency”
 - Published August 2020
 - *"Foreign pre-approval and for-cause inspection assignments that are not deemed mission-critical **remain temporarily postponed**, while those deemed mission-critical will still be considered for inspection on a case-by-case basis."*
 - “Comments can be submitted at any time for Agency consideration...”

<https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/manufacturing-supply-chain-and-drug-inspections-covid-19>
- FDA: 25 % weniger FDA Inspektionen in EU aufgrund des MRA seit Juli 2019

<https://www.fda.gov/international-programs/international-arrangements/mutual-recognition-agreement-mra>
- FDA Draft Guidance “Cannabis and Cannabis-Derived Compounds: Quality Considerations for Clinical Research”
 - Published: July 2020
 - Kommentare möglich binnen 60 Tagen (21. September 2020)

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cannabis-and-cannabis-derived-compounds-quality-considerations-clinical-research-guidance-industry>
- FDA Draft Guidance “Setting Endotoxin Limits During Development of Investigational Oncology Drugs and Biological Products”
 - Published: Juli 2020
 - Kommentare möglich binnen 60 Tagen

<https://www.fda.gov/media/140410/download>

Allfälliges

- FDA Updates the Purple Book: Database of FDA-Licensed Biological Products:
 - Ersatz von “CBER’s list of biological products”
 - The FDA has transitioned the Purple Book to a searchable, [online database](#) that contains information about biological products, including biosimilar and interchangeable biological products, licensed (approved) by the FDA under the Public Health Service (PHS) Act.
 - Currently, the searchable database contains information about all FDA-licensed biological products regulated by CDER, including licensed biosimilar and interchangeable products, and their reference products, and FDA-licensed allergenic, cellular and gene therapy, hematologic, and vaccine products regulated by CBER.

<https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>
- FDA Guidance zu „Detecting and Preventing Nitrosamines in Drugs“:
 - 01 September 2020 (zur „immediate implementation“)

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-provides-guidance-industry-detecting-and-preventing-nitrosamines-drugs?utm_campaign=090120_PR_FDA%20Provides%20Guidance%20to%20Industry%20for%20Nitrosamines%20in%20Drugs&utm_medium=email&utm_source=Eloqua

Allfälliges

- WHO Draft Working Document for Comments “GMP: water for pharmaceutical use”
 - QAS/20.842/Rev.1
 - Published July 2020
 - Kommentare bis 11 September 2020
 - HPW no longer included
 - Details for “System Sanitisation and Bioburden Control”
 - “Bulk Water for Injections”
 - “Good Practices for Water Systems”
 - https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS20_842_rev1_gmp_water_for_pharmaceutical_use.pdf?ua=1
- WHO Draft Guideline zu Health-Based Exposure Limits:
 - Für Reinigungsvalidierung
 - 20 Seiten
 - Kommentare bis 21. September 2020
 - https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS20_849_Rev.1_points_to_consider_hbels_in_cleaning_validation.pdf?ua=1

Allfälliges

- Q&A zur “Clinical Trials Regulation (EU) No536/2014):
 - Version 2.4
 - Published July 2020
 - 118 Seiten

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_qa_en.pdf
- Medical Device Regulation: Vorschlag der EU-Kommission für neues Datum des Geltungsbeginns: 26. Mai 2021

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/ip_20_589
- IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council): Position Paper “Data Integrity for Pharmaceutical Grade Excipients”

30. April 2020

<https://www.ipec-europe.org/articles/if-pp-data-integrity.html>
- EAEU Pharmacopoeia:
 - Eurasian Economic Commission
 - Mitglieder: Armenien, Kasachstan, Kirgisistan, Russland, Weißrussland)
 - Beitrittskandidaten: Tadschikistan, Ukraine, Usbekistan, Mongolei, Aserbaidshan, Syrien
 - Will come into effect on March 1, 2021
 - Currently only available in Russian Language
 - 5 year transition period -> **01 January, 2026**

Allfälliges

- China NMPA GMP 2010 Annex: Biological Products
 - Effective 01 July 2020
 - ChP as technical standard for biological products manufacture
 - Specific vaccine articles added
 - Cattle source from BSE area prohibited
- China NMPA GMP 2010 Annex: Blood Products
 - Effective 01 October 2020
 - Key personnel, their education and responsibilities
 - Independent buildings for production (not shared with other products)
 - Each plasma bag retested after receiving
 - Samples of each donation until one year after expiry
 - Indications that donation in a pool infected with HIV, HBV or HCV -> destroy and materials (no positive assessment foreseen)
 - Audit for each plasmapheresis station at least every 6 months
- Umfangreiche weitere Dokumente veröffentlicht, meist ziemlich kurzfristig

- Präsentationen werden wieder im Internet abrufbar sein:
www.austria-qp.at
- Teilnehmerliste bitte unterschreiben
- Schulungsdokumentation (Teilnehmer vor Ort): bitte abholen
- Schulungsdokumentation (remote Teilnehmer): per e-mail
- Vorschläge zur Verbesserung/Aufwertung der AQPA-Homepage?
- Themenliste für zukünftige Treffen / Forum?
- Nächstes Vereinstreffen der AQPA:
25. März 2021, Beginn: 18:00
- Austrian QP Forum 2021: **5.-6. Mai 2021**
Austria Trend Parkhotel Schönbrunn, Hietzinger Hauptstr. 10-14, 1130
Wien
- Qualified Person Forum 2020 der EQPA in Berlin:
26.-27. November 2020

Wir wünschen einen schönen Abend!
Bleiben Sie gesund!

Der AQPA-Vorstand!

Georg Göstl, Obmann

Gabriela Schallmeiner, Obmann-Stellvertreterin

Regine Tomasits, Schriftführerin

Markus Thiel, Kassier