

Revision von Kapitel 3 („Premises and Equipment“) und Kapitel 5 („Production“) des EU GMP Leitfadens

unter Einbeziehung der „Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities“

aqpa Vereinstreffen

25.06.2013

Gabriela Schallmeiner/Wolfgang Zauner

Warum eine Revision?

- Die EU-Kommission hat mit Anfang 2013 einige Kapitel zum Thema „ Kreuzkontamination“ des EU-GMP Leitfadens (Teil 1) überarbeitet.
- Hiervon betroffen sind die Kapitel 3 "Räumlichkeiten und Ausrüstung,, (Unterpunkt 3.6) , das Kapitel 5 "Produktion“ , das Kapitel 6 „Qualitätskontrolle“, sowie das Kapitel 8 „Qualitätsmängel“.

Kommentierungsfrist endete mit 18. Juni 2013.

Was wurde geändert?

Kapitel 3:

- Abschnitt 3.6 wurde geändert bzw. erweitert.
- Darin sind Regelungen zur Vermeidung von „Cross Contamination“ enthalten.
- Die Änderungen stehen in engem Zusammenhang mit den neuen Inhalten in Kapitel 5 Produktion.
- Die formulierten Anforderungen verweisen auch auf eine neue EMA Guideline zu „dedicated facilities“.

Änderungsdetails

Die strittige Formulierung unter "*bestimmte Arzneimittel*", für deren Herstellung separate Räumlichkeiten gefordert wurden, wurde gestrichen und durch die folgende Formulierung ersetzt: „*dezidierte Räumlichkeiten werden gefordert für Arzneimittel:*

- *die ein Risiko darstellen, das nicht mittels technischer oder organisatorischer Maßnahmen hinreichend kontrolliert erfolgen kann (Quality Risk Management)*
- *für die kein wissenschaftlicher Beleg für einen Schwellenwert (Dosis/Wirkung) vorliegt, wie sensibilisierende Stoffe (Beta-Lactame sind weiterhin genannt)*
- *mit Schwellenwerten unterhalb der Nachweisgrenze“*

Über Punkt 1 kann man sicherlich noch streiten!

Bezüglich der Grenzwerte wird auf die neue EMA-Guideline verwiesen (s.u.)

Was wurde geändert?

Kapitel 5:

- Abschnitte 5.17 – 5.20: Verhinderung von Kreuzkontaminationen
- Abschnitte 5.26 – 5.28 und 5.33: Ausgangsmaterialien, Lieferantenqualifizierung
- Abschnitt 5.68: Lieferprobleme

Abschnitte 5.17 – 5.20

- Erlaubt eine in Ausnahmefällen die Produktion von nicht-medizinischen Produkten in einer pharmazeutischen Anlage, solange geeignete Maßnahmen zur Verhinderung von Kreuzkontamination getroffen werden. Manche Produktklassen (Pestizide, Herbizide, etc) sind dezidiert (?) nicht erlaubt. (Multi-purpose facilities) [5.17]
- Eine Risikoanalyse unter Einbeziehung der betroffenen Produkte (toxikologische Evaluierung → Referenz zu neuer Guideline!) und möglicher Kreuzkontaminationsrisiken (u.a. Anlagendesign, Personal- und Materialfluss, Reinigungsprozesse, analytische Nachweisgrenze vs toxikologischem Schwellenwert, etc) dient als Entscheidungsgrundlage (dedicated facility vs self-contained production area vs dedicated equipment vs cleaning) [5.19]
- Erweiterung der Liste der Technischen und Organisatorischen Maßnahmen zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen [5.20]

Abschnitte 5.26 – 5.28, 5.33

- Bessere Beschreibung der Lieferantenqualifizierung inklusive Risikomanagement, Quality Agreement/Spezifikationen, etc [5.26]
- Unterscheidung zwischen Wirkstoffen (Active Substances) und Hilfsstoffen (Excipients) [5.27]
 - Wirkstoffe: Forderung nach Supply Chain Nachverfolgbarkeit (und deren regelmäßige Überprüfung!), Audits beim Hersteller, etc
 - Hilfsstoffe: Risikoevaluierung einzelner Hilfsstoffe; Erwartung, dass Hilfsstoffe mit hohem Risikopotential wie Wirkstoffe behandelt werden (Supply Chain, Hersteller Audits, etc)
- Ergänzende Erklärung zur Dokumentation der Lieferungen an Ausgangsmaterialien, u.a. Dokumentation der Eingangskontrollen gefordert [5.28]
- Beschreibung der Voraussetzungen analytische Tests für Ausgangsmaterialien an den Hersteller auszulagern (Vertrag und Quality Agreement (inklusive GDP!), Audits, CoA von einer entsprechend qualifizierten Person unterzeichnet, sehr gute Compliance History, volle Testung in definierten Intervallen) [5.33]

Abschnitt 5.68

- Verpflichtung die Behörden zu informieren, wenn ein Versorgungsengpass absehbar ist (ausser in Ausnahmefällen mindestens 2 Monate vor Eintreten!)

Neue EMA Guideline zu Dedicated Facilities Grenzwerten für die Reinigungsvalidierung



“Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities”

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137091.pdf

- Erforderlich wurde die neue Guideline durch den neuen wissenschaftlicheren Ansatz der Kapitel 3.6 und 5.19 des EU-GMP Leitfadens.
- Die bisherige Forderung nach der Herstellung in separaten Anlagen/Facilities für gewisse Stoffe ohne die Berücksichtigung von toxikologischen/pharmakologischen Daten war wenig wissenschaftlich, da substanzspezifische Daten nicht berücksichtigt wurden.

Neue EMA Guideline zu Dedicated Facilities Grenzwerten für die Reinigungsvalidierung



Dieses Vorgehen wird nun für Stoffe, die einen Schwellenwert bzgl. einer pharmakologischen/toxikologischen Wirkung besitzen, aufgegeben und weicht dem Ansatz der Berechnung des PDE („Permitted Daily Exposure“ oder auch als ADE, „Acceptable Daily Exposure“ bezeichnet).

Der PDE ist dabei die Dosis, bei der bei täglicher Aufnahme über den gesamten Lebenszeitraum kein negativer Effekt beobachtet wird.

Dieser Ansatz ist nicht neu, kommt das PDE-Konzept schon in der ICH Guideline Q3C (R4) "Guideline for Residual Solvents" zum Einsatz.

Neue EMA Guideline zu Dedicated Facilities Grenzwerten für die Reinigungsvalidierung



- Ausgenommen von dieser Vorgehensweise sind Stoffe mit genotoxischem oder sensibilisierendem Potential.
- Für solche Stoffe existiert in der Regel kein Schwellenwert, daher ist der PDE Ansatz nicht möglich.
- Für diese Stoffe verweist die EMA auf die Guideline "Limits of Genotoxic Impurities" und das TTC-Konzept (Threshold of Toxicological Concern).
- Für genotoxische Verunreinigungen (impurities) gilt dort ein Grenzwert von 1,5 µg/Person/Tag.
- Da Rückstände von hochwirksamen Stoffen im Gegensatz zu herstellungsimmanenten Verunreinigungen vermeidbare Verunreinigungen sind, gibt die EMA hier einen strengeren Grenzwert von 0,15 µg/Person/Tag an.

Neue EMA Guideline zu Dedicated Facilities Grenzwerten für die Reinigungsvalidierung



- Bei Stoffen mit sensibilisierendem Potential, für die kein Schwellenwert bekannt ist, gilt die Vorgabe aus Kapitel 3.6 des EU-GMP Leitfadens, dass dedizierte Anlagen zu verwenden sind.
- Auch Substanzen, für die zu wenige Informationen bzgl. ihrer Reproduktions-/Entwicklungstoxizität vorliegen, wird die Herstellung in dedizierten Anlagen vorgegeben.
- Dies betrifft vor allem die Herstellung klinischer Prüfmuster.

Kommentierungsphase endet am 30. Juni 2013.