

Inspektionen in der Praxis – Blick in die Richtlinienzukunft

**DI Alexander Szivak
Juni 2015**

Inspektion in der Praxis

- Ablauf der Inspektion: die wichtigsten Punkte
- Neue GMP-Guidelines

Hinweis: Der Inhalt des Vortrages gibt die Sichtweisen des Vortragenden wieder und repräsentiert nicht zwingend offizielle Ansichten der AGES MEA

Ablauf Inspektion- Arten und Antrag

- Arten von Inspektionen
 - A) Neuantrag auf Bewilligung §63 AMG
 - B) Routineinspektion § 67 AMG
 - C) Änderung der Bewilligung § 65 AMG
siehe AMG Abschnitt VII
- Verfahrensablauf nach AVG

Ablauf – Arten und Antrag

- **Formulare**

1. Inspektionen

http://www.basg.gv.at/inspektionen/formulare/gmpgdp/ Inspektionen - Formulare - ... x

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
AGES Medizinmarktaufsicht

eSERVICES ÜBER UNS NEWS CENTER ARZNEIMITTEL PHARMAKOVIGILANZ MEDIZINPRODUKTE **INSPEKTIONEN** LABOR

Suchen

Startseite » Inspektionen » Formulare » GMP/GDP

Seite drucken **GMP/GDP** Text: [Kleiner](#) | [Größer](#)

- › GCP
- › GLP
- › **GMP/ GDP**
- › Medizinmarktüberwachung
- › Pharmakovigilanz-Inspektion
- › Suchtmittel
- › Einfuhr von Arzneiwaren
- › Versandapotheken
- › **Formulare**
- › Abgrenzung Apothekenbetriebe
- › Arzneimittelvermittler
- › GCP
- › GLP
- › **GMP/GDP**
- › Informationsbeauftragter
- › Medizinprodukte und IT-Inspektion
- › Pharmakovigilanzinspektion

Betriebsbewilligungen nach AMG - Good Manufacturing Practice (GMP) und Good Distribution Practice (GDP)

- [F I101 Antrag Bewilligung AMG BSG.docx](#) (196 K)
Antrag auf Erteilung einer Betriebsbewilligung nach AMG/BSG; [Aktualisiert: 05.05.2015]
- [F I103 Dokumentation Inverkehrbringer.docx](#) (194 K)
Betriebsbewilligung: Dokumentation Inverkehrbringer; [Aktualisiert: 05.05.2015]
- [F I104 Dokumentation API.docx](#) (198 K)
Betriebsbewilligung: Dokumentation Wirkstoffe; [Aktualisiert: 05.05.2015]
- [F I105 Dokumentation Hersteller.docx](#) (211 K)
Betriebsbewilligung: Dokumentation Herstellung, Kontrolle und Import; [Aktualisiert: 05.05.2015]
- [F I107 Antrag GMP Zertifikat.docx](#) (184 K)
Antrag auf Ausstellung einer Amtsbestätigung (GMP-Zertifikat); [Aktualisiert: 30.04.2013]
- [F I1131 Abmeldung meldepflichtige Fachperson.docx](#) (1.0 M)
Abmeldung einer meldepflichtigen Fachperson; [Aktualisiert: 06.12.2013]
- [F I1146 Checkliste FAMBO.docx](#) (85 K)
Umsetzungsüberprüfung FAMBO 2006, [Aktualisiert: 20.04.2012]
- [F I1162 Meldung einer meldepflichtigen Fachperson.docx](#) (1.0 M)
Meldung einer meldepflichtigen Fachperson gemäß AMG / GSG / QS-VO-Blut; [Aktualisiert: 05.12.2013]

2. Formulare

3. Anträge und Info

Ablauf – Arten und Antrag

A) Neuantrag §63 AMG

- 1) Antrag sowie begleitende Unterlagen übermitteln
(zB. Site Master File, QM Handbuch,...)
 - bevorzugt in **elektronischer Form** an inspektionen@ages.at
- 2) Bestätigung Antragseingang
- 3) Interne Prüfung (Vollständigkeit, ggf. Verbesserungsauftrag, Zuteilung an Inspektoren) -> siehe Bearbeitungsstand BASG
- 4) Inspektionsankündigung

Ablauf – Vorbereitung des Betriebes

Vorlaufzeiten nutzen (Ø 2 - 4 Monate bei Neuantrag)

- SOPs aktuell?
- Status Abweichungen, OOS, Änderungen?
- Qualifizierungen gültig?
- Dokumentation vertraut?
- Wartung von Anlagen?
- Kalibrierstatus?
- Training?

Ablauf – Ankuendigung

Inspektionsankündigung trifft ein

- Alle Betriebsstätten?
- Termin?
- Inspektionsteam (= Ansprechperson während des Verfahrens)
- Agenda
- Zusätzlich angeforderte spezielle Dokumente

To Do: Erhalt und Termin bestätigen

bei § 67 oder § 65 Inspektionen:

ggf. Änderungen seit letzter Inspektion bekannt geben

angeforderte Dokumente übermitteln

(Stichtag)

Ablauf – Inspektionstag

Eröffnungsgespräch

- Vorstellungsrunde
- Umfang der Inspektion
- Einigung über Ablauf (z.B. hinsichtlich Rundgang, Besichtigung spezieller Produktionsschritte, etc.)
 - daher Teilnahme von Management & Schlüsselpersonal erforderlich
- Vorstellung des Betriebes, des Qualitätssicherungssystems, CAPAs, letzte Änderungen
 - SOP Index, QM Handbuch

Ablauf – Inspektionstag

Rundgang

- Folgt zumeist dem Prozessablauf bzw. Materialfluss
- Umfasst alle Bereiche (ggf. auch Bereiche aus vorangegangenen Inspektionen)
- Besonderheiten?
- Umkleideprozesse für Personal
- Hygienemaßnahmen ausreichend?
- Fotos
- Personal-/Materialflusspläne bereitstellen

Ablauf – Inspektionstag

Dokumenteneinsicht gemäß Agenda

Häufige Themen:

- Jahresberichte
- Abweichungen
- Änderungen
- Dokumentation (z.B. Herstellberichte)
- Qualifizierung & Validierung
- Lieferantenaudits

Ablauf – Abschlussbesprechung

Erfolgt nach interner Abstimmung des Inspektionsteams

- Zusammenfassung der Beobachtungen
- Erläuterung der weiteren Vorgangsweise
 - > vorläufiges Inspektionsergebnis
 - > Erstbericht
- Fristen

Das ist die letzte Gelegenheit, um beidseitige Unklarheiten persönlich zu klären!

Ablauf – Inspektionsbericht

Parteiengehör nach AVG

- Betrieb hat die Möglichkeit, seine Sichtweise darzustellen
 - bei § 65 Inspektionen - Bewilligungsumfang wie im Antrag?
 - sind alle Tätigkeiten/Darreichungsformen erfasst?
- Maßnahmenplan & Fristen
- Sonderfall „Bewilligung vor Parteiengehör“

Nach positiver Bewertung Ihrer Stellungnahme (inkl. Dokumentation)

-> Finalbericht & Bewilligung/GxP Zertifikat

Gratulation!

Dokumentation / Beobachtungen

- Verantwortungen sind nicht klar beschrieben
- Verträge sind nicht vorhanden
 - externe Dienstleistungen (Schädlingsbekämpfung, Reinigung, **Wartung, Qualifizierung**)?
 - Konzerninterne Leistungen?
- Risikobewertungen fehlen oder sind nicht ausreichend dokumentiert
 - gilt ebenfalls für Betriebsräume

Dokumentation / Beobachtungen

- Schriftliche Benutzeranforderungen fehlen oder sind nicht aktuell
- Freigaben innerhalb von (Qualifizierungs-)Projekten sind nicht dokumentiert
- Rationale für Meßstellen (T, Mibi, rF)
- Zeitpunkt der Durchführung ist nicht nachvollziehbar
 - fehlende Dokumentation, Protokolle unleserlich oder Messprotokolle nicht zuordenbar

Neue Richtlinien - GMP Kapitel 3

Premises & Equipment (März 2015)

- 3.6The **measures to prevent cross-contamination** should be commensurate with the risks. **Quality Risk Management principles should be used Depending of the level of risk,** it may be necessary to **dedicate premises** and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk presented by some medicinal products.

-> GMP Part III Risk Management!

Neue Richtlinien - GMP Kapitel 3

Dedicated facilities required when a medicinal product presents a risk:

- the risk cannot be adequately controlled by operational and/ or technical measures
- scientific data from the toxicological evaluation does not support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta lactams)
- relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method

Neue Richtlinien – GMP Kapitel 5

Production

- Prevention of cross-contamination (5.17 – 5.21)
 - Avoided by attention to design of premises
 - Quality Risk Management / Toxicological evaluation
 - Any relevant technical measures (cleaning processes)

Neue Richtlinien – GMP Kapitel 5

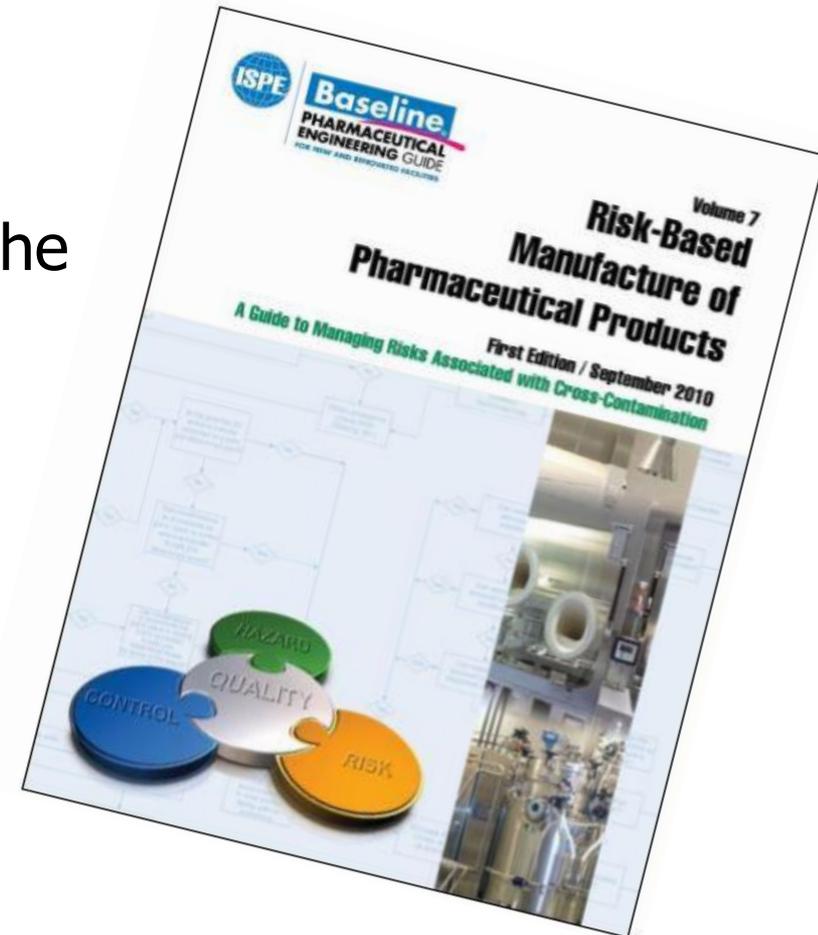
Technical Measures

- Dedicated facilities and equipment
- Self contained production areas (incl. HVAC)
- Closed systems
- Physical barrier systems

Neue Richtlinien GMP Kapitel 3 & 5

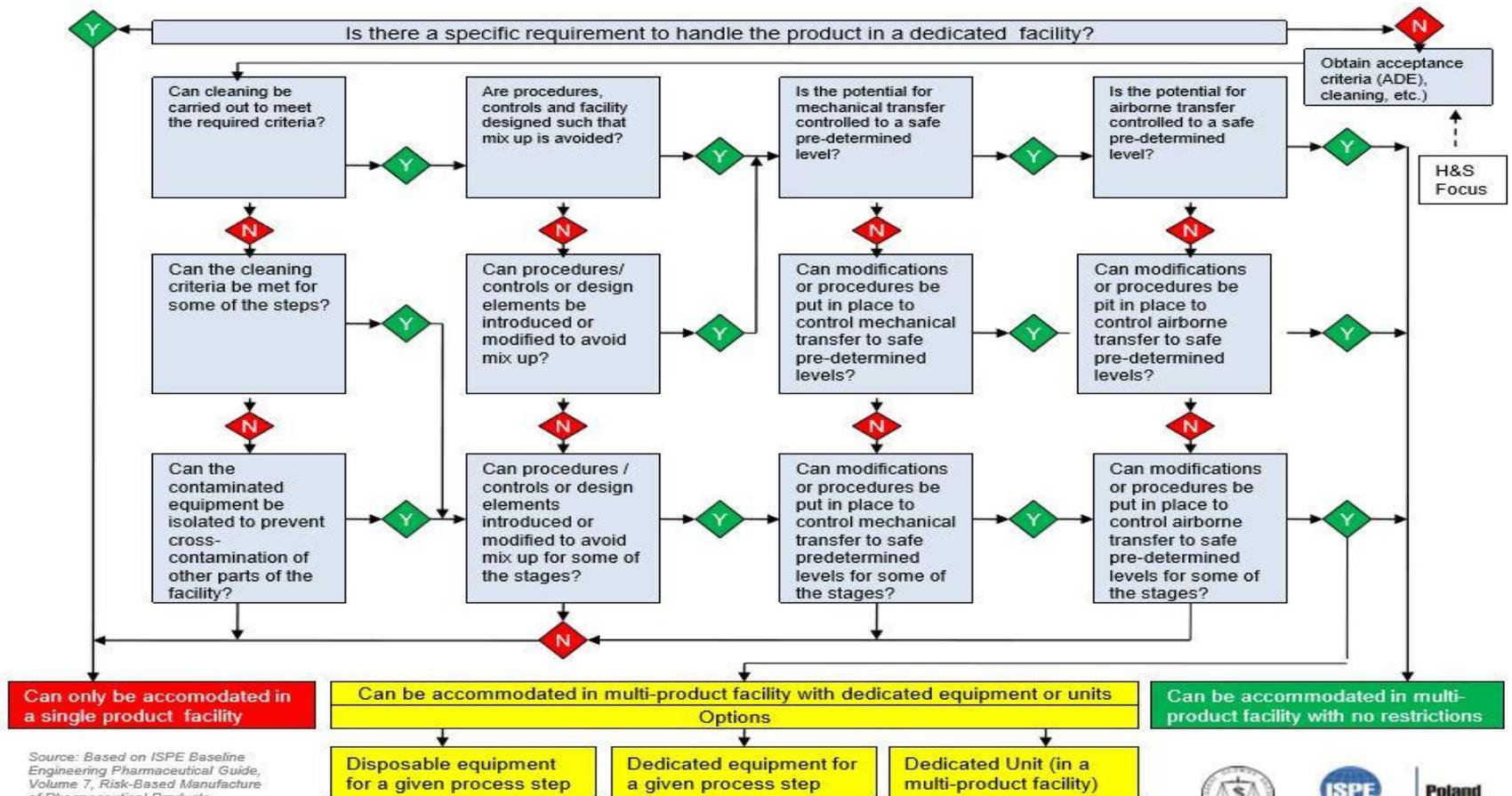
Praktische Bedeutung:

- keine Liste von Substanzen!
- Risk Assessment und Toxikologische Evaluierung gefordert
- Teil III EU-GMP Leitfaden Q9 und ICH Guideline for Elemental Impurities Q3D



Neue Richtlinien Kapitel 3 & 5

Logic Diagram Risk-MaPP ISPE Volume 7:



Source: Based on ISPE Baseline Engineering Pharmaceutical Guide, Volume 7, Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, September 2010



Poland Affiliate

Neue Richtlinien Kapitel 3 & 5

Praktische Bedeutung:

- **Permitted Daily Exposure (PDE oder ADE)**

- aus klinischen Daten, NOEL, Toxikologische Bewertung, Sicherheitsfaktoren, Weg der Einnahme,...

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

- Berechnungsgrundlage für Reinigungsvalidierung
- Wird Exposition unterhalb PDE gehalten?

Neue Richtlinien Kapitel 3 & 5

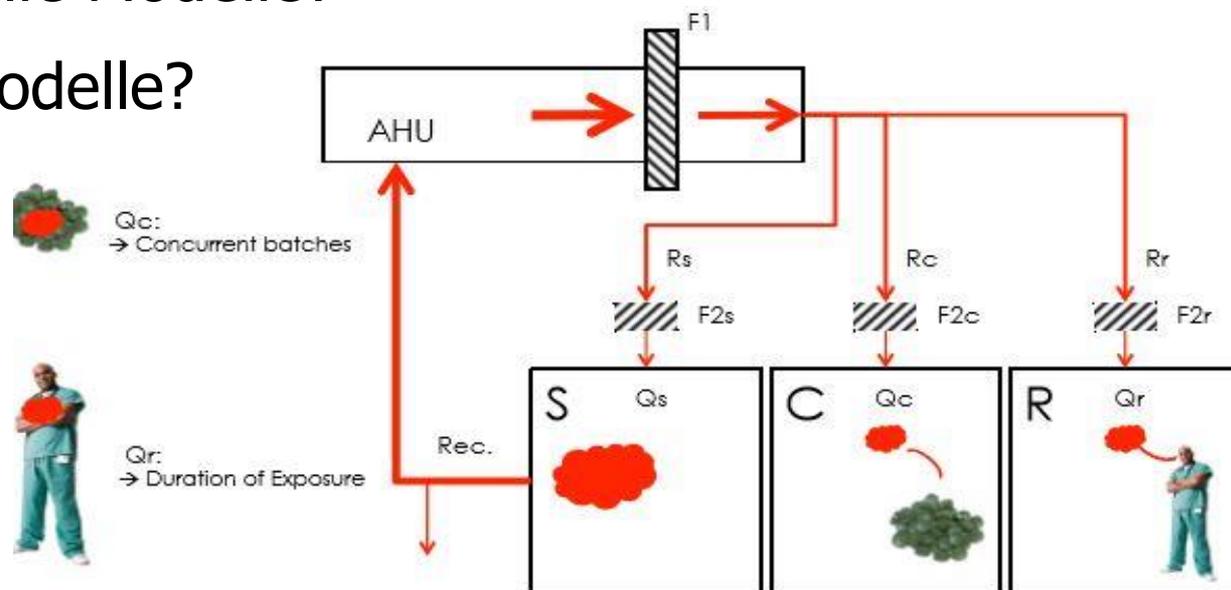
Praktische Bedeutung:

- EMA **Guideline** on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in **shared facilities**
- Guidance /Q&A Dokument der EMA - PIC/S (geplant)

Neue Richtlinien Kapitel 3 & 5

Quantifizierung Luft getragener Verunreinigung

- Tatsächliche Quantifizierung?
- Experimentelle Modelle?
- Computer Modelle?



Quelle: H&LG Consultants All rights reserved

Neue Richtlinien – GMP Kapitel 5

- Qualification of Suppliers (5.27 – 5.30)
 - API produced according to GMP
 - starting material supplier qualification
- Testing of Starting Materials (5.35 – 5.36)
 - Outsourcing justified
 - Audits
 - Full analysis at appropriate intervalls
- Restrictions in Supply (5.71)
 - Reported to the MAH in timely manner

Neue Richtlinien GMP Kapitel 8

Complaints & Product Recall

- Quality Risk Management Principles
 - bei Untersuchung und Beurteilung der Qualitätsmängel und Beanstandungen
 - Ursachenanalyse
 - Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen
- Recalls
 - Verantwortungen und Regeln klar definiert
 - Mock Recalls
- Reporting of defects to competent authorities

Neue Richtlinien - GMP Annex 15 Draft

GMP Annex 15: Draft Qualification & Validation

- Risikoanalysen gefordert (z.B. Reinigung)
- Lebenszyklusmodell/ongoing validation strategy
- Prozessvalidierung unterscheidet
 - traditional approach (3 Validierungsläufe)
 - continuous verification
 - Bracketing ermöglicht
 - *Retrospektive* Validierung nicht mehr enthalten
- Qualifizierung
 - Zwischenfreigaben möglich
 - URS/Functional Specifications
 - Saisonale Schwankungen

Neue Richtlinien - GMP Annex 15 Draft

Qualification & Validation

- Reinigungsvalidierung
 - Haltezeiten
 - Reinigungsverifizierung bei sehr geringer Chargenzahl
 - **Permitted Daily Exposure** (toxikologische Begründung)
- visual clean-Kriterium?

Neue Richtlinien - Summary

- Risk Management
- Toxikologische Bewertung im Zuge der Limit Festlegung
- Technische oder organisatorische Maßnahmen zur Kontrolle von Kreuzkontaminationen

Herzlichen Dank fuer Ihre Aufmerksamkeit!

alexander.szivak@fit4GMP.at

