

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

The screenshot shows the website of the Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (AGES). The page is titled 'Inspektionen - Formulare' and is part of the 'GMP/GDP' section. The left sidebar contains a navigation menu with categories like GCP, GLP, GMP/ GDP, and Formulare. The main content area lists several documents related to GMP and GDP, including application forms and checklists. A search bar is located at the top right, and a 'Seite drucken' button is on the left. The page is annotated with red arrows and text labels: '1. Inspektionen' points to the search bar, '2. Formulare' points to the 'Formulare' menu item, and '3. Anträge und Info' points to the document list.

Suchen

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

Startseite » Inspektionen » Formulare » GMP/GDP

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

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

Inspektionsankuendigung trifft ein

- Alle Betriebsstaetten?
- Termin?
- Inspektionsteam (= Ansprechperson waehrend des Verfahrens)
- Agenda
- Zusaezlich angeforderte spezielle Dokumente

To Do: Erhalt und Termin bestaetigen

bei § 67 oder § 65 Inspektionen:

ggf. Aenderungungen seit letzter Inspektion bekannt geben

angeforderte Dokumente uebermitteln

(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

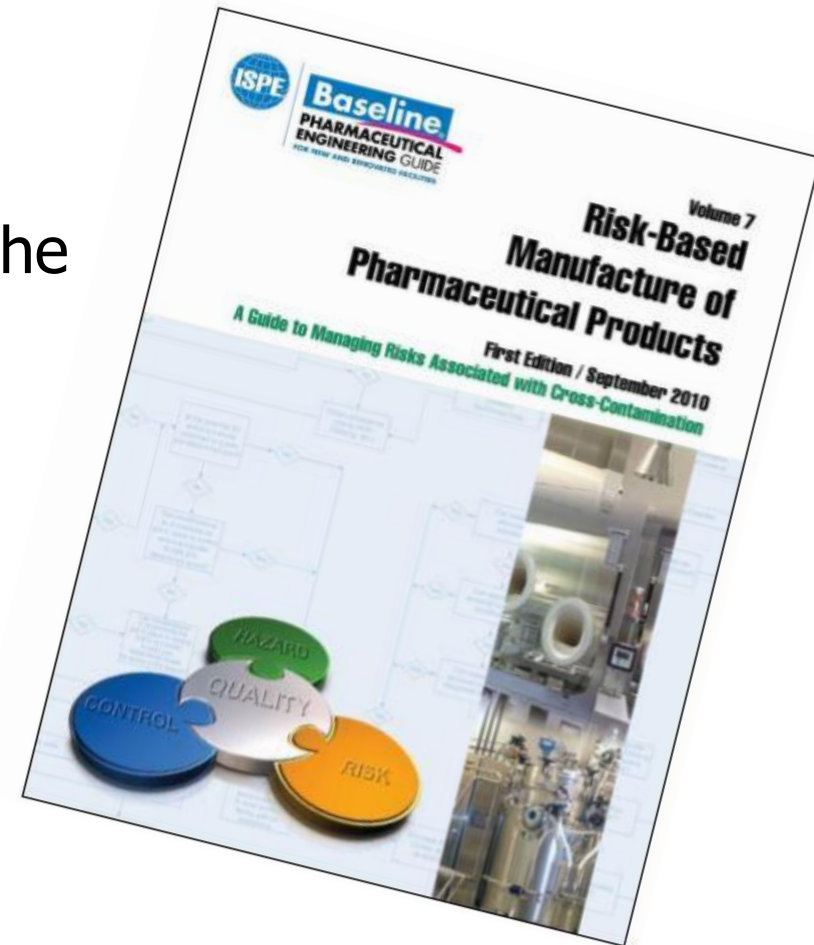
Technical Measures

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

Neue Richtlinien GMP Kapitel 3 & 5

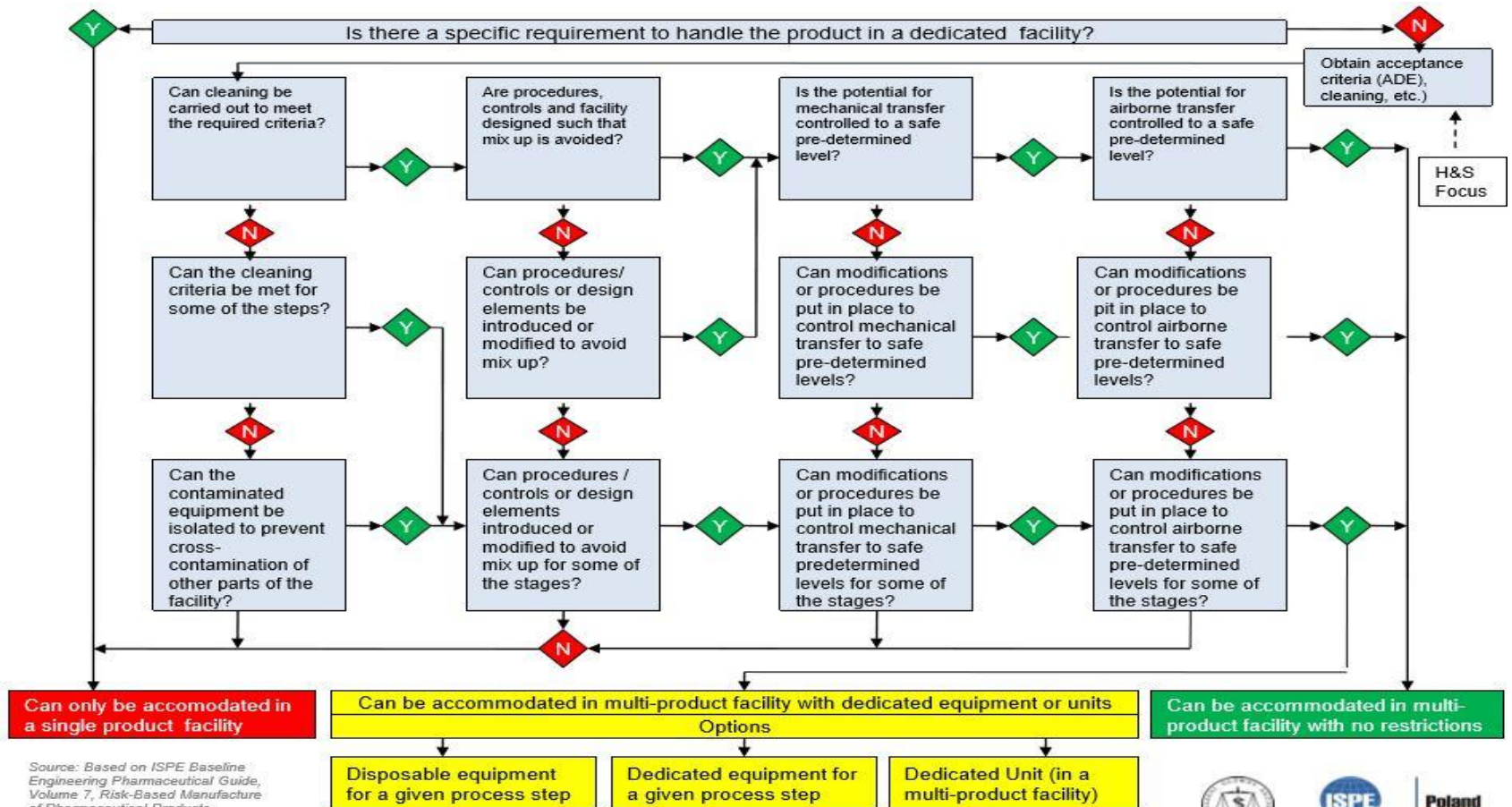
Praktische Bedeutung:

- 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,...

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

- Berechnungsgrundlage für Reinigungsvalidierung
- Wird Exposition unterhalb PDE gehalten?

Neue Richtlinien Kapitel 3 & 5

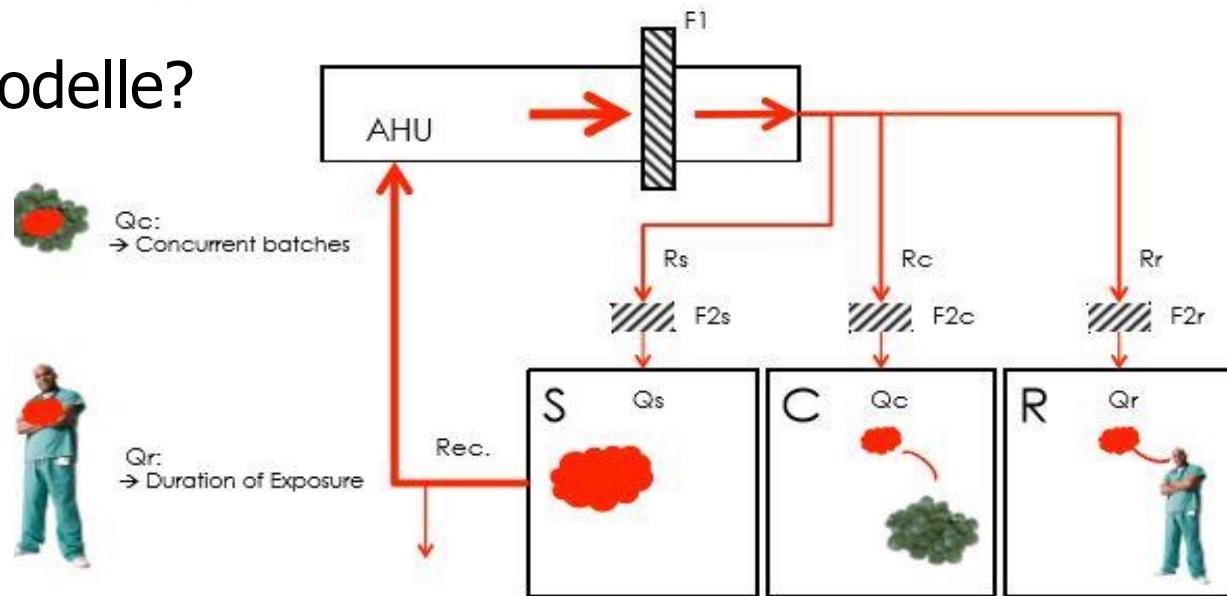
Praktische Bedeutung:

- 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

