

Qualitäts- und Risikomanagement

Harmonisierung der GMP

Tobias Merseburger
Zürcher Hochschule Winterthur
6. Semester Chemie, 2007

Rückruf

- Werden veröffentlicht
www.swissmedic.ch → Marktüberwachung
- Rückrufe müssen nach schriftlich festgelegtem Plan ablaufen
 - Muss jederzeit möglich sein
 - Information der Behörden
 - Protokoll aller Massnahmen
 - Oft Thema bei folgender Inspektion
- Klassierung der Qualitätsmängel in der CH und EU:
 - Klasse 1
 - Mängel, die potentiell lebensbedrohend sind, oder die ein beträchtliches Gesundheitsrisiko beinhalten.
 - Mitteilung an PIC/S, WHO, FDA, MRA-Partner (EU, Kanada, ...) Patienten/Arzt
 - Klasse 2
 - Mängel, die Beschwerden oder falsche Behandlungen bewirken können, aber nicht zu Klasse 1 gehören.
 - Mitteilung wie Klasse 1, sofern ausgeliefert meist keine Information an Patienten, aber an Verteiler
 - Klasse 3
 - Mängel, die kein oder kein bedeutendes Gesundheitsrisiko beinhalten und die nicht zur Klasse 1 oder 2 gehören
 - Keine Mitteilung an Partner, aber an Grossverteiler

Analyse der Rückrufe der EMEA für 2005

Januar 2007

Klasse des Rückrufs	Anzahl	Anteil [%]
Klasse 1	2	10
Klasse 2	4	20
Klasse 3	14	70
insgesamt	85	100

Analyse der Rückrufe der EMEA für 2005

Januar 2007

Fehlertyp (4 häufigste von 17)	Anzahl	Anteil [%]
Produktinformation Falsches Ablaufdatum, Batchnummer, Beipackzettel	14	23
Marketingfehler Falsche Werbeversprechen etc.; keine Rückrufe	10	15
Verpackungsmaterial Vor allem bei Medical Devices, meist kein Rückruf	9	14
OOS Führt zwingend zum Rückruf	8	12

Gründe für die zwei **Klasse 1 Rückrufe**:

- Mikrobiologische Kreuzkontamination
- GMP Inspektion

Viele GMP-Systeme...



... aber weltweiter Handel mit Medikamenten und Wirkstoffen

- Harmonisierung der GMP für
Medikamente und Wirkstoffe
 - MRA: mutual recognition agreement
 - PIC: pharmaceutical inspection convention
 - EU: European union
 - **ICH: international conference on harmonisation**
 - weitere technische Leitfäden: GAMP, PDA etc.

FDA: Auslandsbeziehungen

- 1968 Exchange of Letters with Switzerland, heute
 - 340.22 Switzerland
 - MOU with Switzerland Regarding Good Laboratory Practice Inspections and the Reciprocal Recognition of Each Countries GLP Program.
 - Agreement with Switzerland Regarding United States Acceptance of Swiss Drug Inspections.
- 1997 Mutual recognition agreement mit EU
 - Umsetzung ausstehend
- Chapter 3 Federal and State Cooperation
 - Subchapter 340 - INTERNATIONAL AGREEMENTS
340 MEMORANDA OF UNDERSTANDING
 - Australia, Belgium, Canada, Republic of Chile, People's Republic of China (PRC), Denmark, Finland, France, Federal Republic of Germany (FRG), Iceland, Ireland, Italy, Japan, Republic of Korea (ROK), United Mexican States (UMS), Netherlands, New Zealand, Northern Ireland, Norway, Philippines, Sweden, Switzerland, United Kingdom (UK)

Pharmakopöe in den USA

- Die Kernaussage des im Februar 2007 veröffentlichten FDA Dokuments MAPP (Manual of Policies and Procedures) 5310.7 <Acceptability of Alternative Compendia (BP/EP/JP)> lautete:
- Es ist vernünftig, die von einem Antragsteller vorgeschlagene Spezifikation für einen Wirkstoff (drug substance) oder einen Hilfsstoff (excipients) in einer BP, EP, oder JP Monographie anzuerkennen, falls das analytische Verfahren und die Akzeptanzkriterien in der BP, EP, oder JP Monographie equivalent oder besser als das analytische Verfahren und die Akzeptanzkriterien in der entsprechenden USP/NF Monographie sind.
- Diese Regelungen hätten für die Arzneimittelzulassungsanträgen, die vom CDER/OPS/Office of New Drug Quality Assessment durchgeführt werden, gegolten.
- Inzwischen wurde dieses Dokument wieder zurückgezogen. Bei dem ursprünglichen Link erscheint nur noch der Hinweis "withdrawn".

Mitglieder der PIC/S

Die Zulassungsbehörden der Länder

- Australien
- Belgien
- Dänemark
- Deutschland
- England
- Finnland
- Frankreich
- Griechenland
- Island
- Irland
- Italien
- Kanada
- Lettland
- Liechtenstein
- Malaysia
- Niederlanden
- Norwegen
- Österreich
- Portugal
- Rumänien
- Singapur
- Slowakei
- Spanien
- Schweden
- Schweiz
- Tschechien
- Ungarn

>> USA, Japan, Russland, Brasilien, Indien, China fehlen

Mitglieder der EU



1957 EWG

1987 EG

1992 EU

- Belgien
- Bulgarien
- Dänemark
- Deutschland
- England
- Estland
- Finnland
- Frankreich
- Griechenland
- Irland
- Italien
- Lettland
- Litauen
- Luxemburg
- Malta
- Niederlanden
- Österreich
- Polen
- Portugal
- Rumänien
- Spanien
- Schweden
- Slowakei
- Slowenien
- Tschechien
- Ungarn
- Zypern

MRA (EU)

mutual recognition agreement

- Ausgehandelt:
 - Kanada in operation, except ...
 - USA not in operation
 - Australien fully in operation
 - Neuseeland fully in operation
 - Schweiz fully in operation
- In Verhandlung
 - Japan operational, „with limited scope“

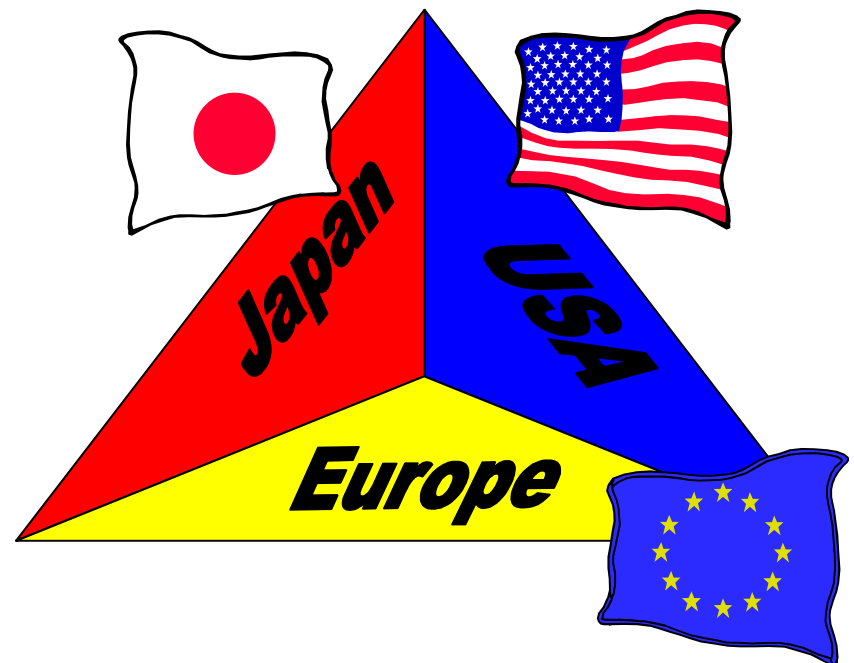
Die EU tritt im Pharmabereich als einheitlicher Rechtsraum auf. Die Zulassung ist über den gesamten EU - Bereich einheitlich geregelt.

Dezentrales und zentralisiertes Zulassungsverfahren!

ICH international conference on harmonisation

- Mitglieder
 - EU: EMEA
 - EFPIA: Europäische Hersteller
 - MHLW: Japan Zulassung
 - JPMA: Japanische Hersteller
 - FDA: US Zulassung
 - PhRMA: US Hersteller
- Beobachter
 - WHO
 - EFTA (Schweiz)
 - Kanada
- Homepage: www.ich.org

- IFPMA
 - internationale Hersteller
 - Sekretariat in Genf



Was ist die ICH ?

- 1990 gegründet von den USA, EU und Japan
- Vermeidung von doppeltem Aufwand in Forschung und Entwicklung
- Einigung auf über 40 Leitfäden zu technisch-regulatorischen Voraussetzungen für die Registrierung neuer Medikamente.

Themen der ICH

Q

Qualität - Quality

- Chemische und pharmazeutische Qualität
 - z.B.: Q1 Stability Testing, Q3 Impurity Testing

S

Sicherheit - Safety

- *in vitro* und *in vivo* präklinische Studien
 - z.B.: S1 Carcinogenicity Testing

E

Wirksamkeit - Efficacy

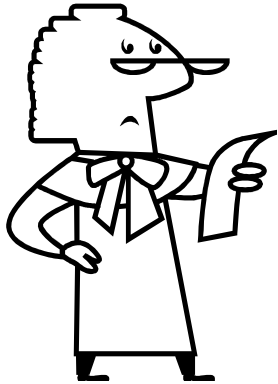
- Klinische Studien am Menschen
 - z.B.: E6 Good Clinical Practices

M

Multidisziplinäre Themen

- z.B.: M1 Medical Terminology

Neuer Guideline einführen



Step 5: Guidance incorporated into regulations or other appropriate mechanisms and implemented in ICH regions.

Step 4: Final draft discussed by Steering Committee & “signed off” by three regulatory parties. Adoption recommended.

Step 3: Regulatory consultation in the three ICH regions. Consolidation of public comments.

Step 2: Agreement by the Steering Committee to release the draft consensus text for wider consultation.

Step 1: Building of scientific consensus in joint regulatory/industry expert working groups. Draft then forwarded to ICH Steering Committee.

Quality in der ICH (Step 5 Guidelines)

Q1: Stability	Q1A(R): Stability Testing of New Drugs and Products (Revised)	Q1B: Photo stability Testing	Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms
	Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products		
Q2: Analytical Validation	Q2A: Text on Validation of Analytical Procedures	Q2B: Methodology	
Q3: Impurities	Q3A(R): Impurities in New Drug Substances (Revised)	Q3B(R): Impurities in New Drug Products (Revised)	Q3C: Impurities: Residual Solvents
Q4: Pharmacopoeias	Q4: Pharmacopoeial Harmonisation		
Q5: Biotechnological Quality	Q5A: Viral Safety Evaluation	Q5B: Genetic Stability	Q5C: Stability of Products
	Q5D: Cell Substrates		
Q6: Specifications	Q6A: Chemical Substances with its Decision Trees	Q6B: Biotechnological Substances	
Q7: GMP	Q7A: GMP for Active Pharmaceutical Ingredients		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 2005 Q8: Pharmaceutical Development Q9: Quality Risk Management </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> 2007 (final concept paper) Q10: Pharmaceutical Quality Systems </div>

ICH Q7A

- Active Pharmaceutical Ingredient (API)
= Wirkstoff

→ Eigentliche Wirksubstanz in einem
Medikament

- Mischung / Einzelsubstanz
- Diagnose, Heilung, Linderung, Behandlung, Vorbeugung
- Beeinflusst Struktur oder Funktion des Körpers
- Kein Medikament!
- „intended use“ als Medikament

Bedeutung der ICH Q7A

- Erster GMP Leitfaden für EU, USA und J
- Schaffung eines globalen Standards für Wirkstoffe
- Gegenseitige Anerkennung von Wirkstoffchargen
- Vereinfacht internationale Inspektionen
- Betrifft die meisten Hersteller von Wirkstoffen
- Anforderungen an Wirkstoffe geklärt gegenüber den Anforderungen an Medikamente

ICH Q7A \leftrightarrow GMP

- FDA
The Commissioner maintains that these regulations can serve as useful guidelines in the manufacture of chemicals. The agency plans to develop specific cGMP regulations on production of bulk drugs
- EMEA
Part II der EU-GMPs



Safety in der ICH

- Karzinogenität: S1A – S1C
- Genotoxizität: S2A, S2B
- Toxikokinetik and Pharmakokinetik: S3A, S3B
- Toxizitätstests: S4, S4A
- Reproduktionstoxikologie: S5
- Biotechnologische Produkte: S6
- Pharmakologische Studien: S7A, S7B
- Immunotoxikologische Studien: S8

Efficacy - Wirksamkeit

- Auswahl
 - E2 Clinical Safety
 - E4 Dose Response
 - E5 Ethnic Factors
 - E6 Good Clinical Practice GCP
 - E8 Clinical Trial Design
 - E9 Statistical Considerations
- “... design, conduct, safety and reporting of **clinical trials**.”



Zulassung



- Präklinik
 - Toxikologie, ADME (Absorption, Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung),
→ *in vitro* Tests, Tests am Tiermodell
- Phase 1
 - Erstdosis am Menschen, meist gesunde Probanden
- Phase 2
 - 50-500 Patienten, Indikation und Dosis festlegen
- Phase 3
 - Multizentrische Studien bis 3000 Patienten, Nebenwirkungen
- Zulassung, CTD →
- Phase 4
 - Pharmakovigilanz, Nebenwirkungen, Erweiterung der Indikationen

GCP der ICH

Entwicklungsphasen und Studientypen

Phase	I	I/II	II	II/III	III	III/IV	IV
Humanpharmakologie (explorativ)	●	○	○	○	○		○
Therapeutische Erprobung (therapeutisch-explorativ)	○		●		○		○
Therapeutische Bestätigung (therapeutisch-konfirmatorisch)			○	○	○	●	○
Therapeutische Anwendung							●
<p>● Studien, die in dieser Phase der Entwicklung üblicherweise durchgeführt werden</p> <p>○ Studien, die in dieser Phase gelegentlich durchgeführt werden oder werden müssen; modifiziert nach ICH/291/95: Note for Guidance on General Consideration for Clinical Trials</p>							

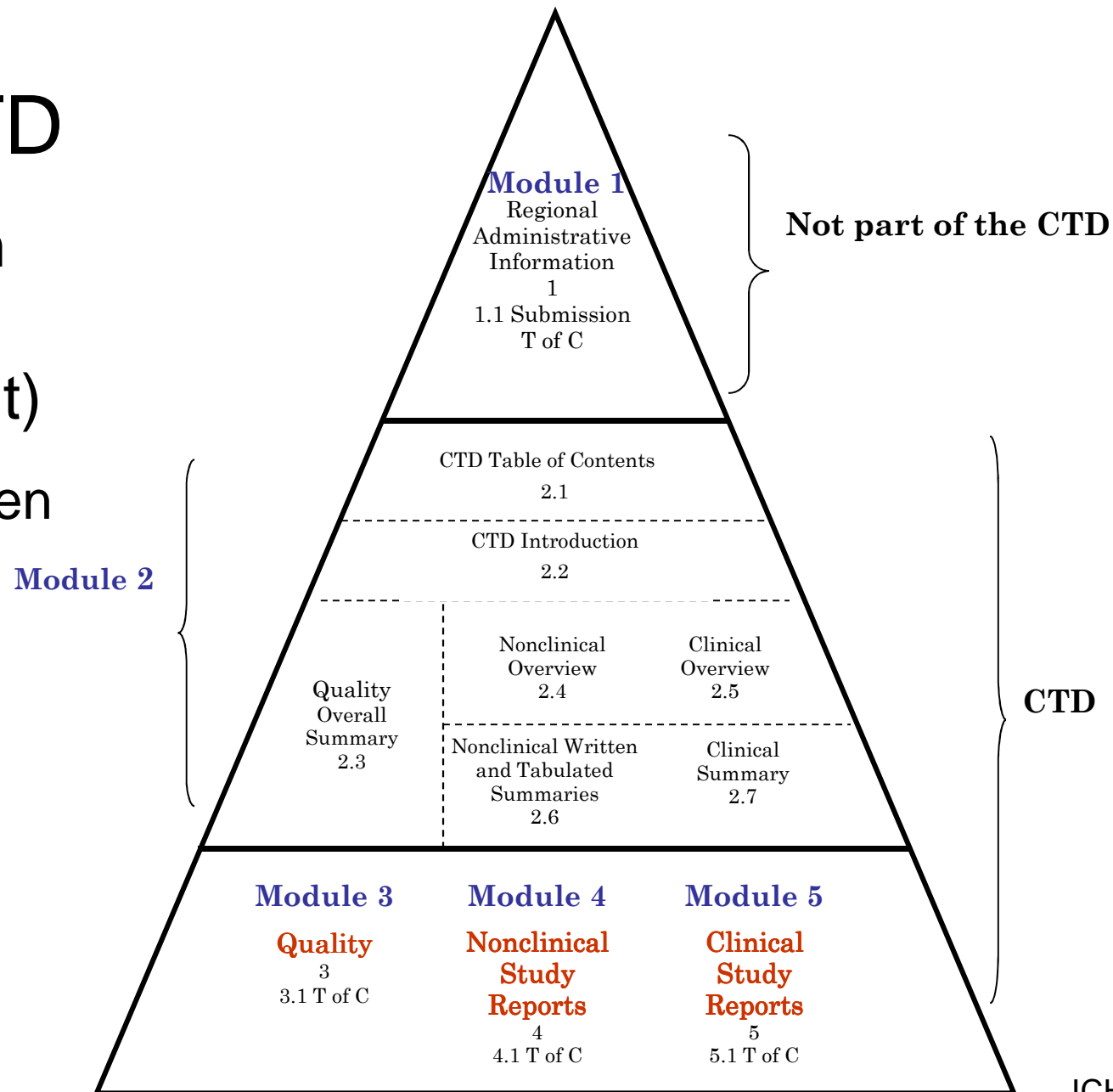
Common Technical Document

- ICH - Dokument
- einheitliche Vorgabe zur Anmeldung (**Zulassung**) von neuen Medikamenten in den Wirtschaftsräumen
 - **USA**
 - **Europa**
 - **Japan**
- Zulassung des Produktes durch staatliche Behörde
 - Schweiz: swissmedic
 - Europe: dezentral oder zentral (EMA)
 - USA: FDA

Aufbau des CTD

(common
technical
document)

in 5 Modulen



Zusammenfassung

Harmonisierung der GMP

- **GMP für Medikamente**
 - MRA mutual recognition agreements
 - PIC pharmaceutical inspection convention
 - EU Europäische Union
- **GMP für Wirkstoffe**
 - ICH international conference on harmonisation, Q7A
- **Zulassung**
 - Guidelines der ICH (EQSM)
 - CTD common technical document der ICH