

GMP-uutiset

4.11.2021

Mervi Saukkosaari

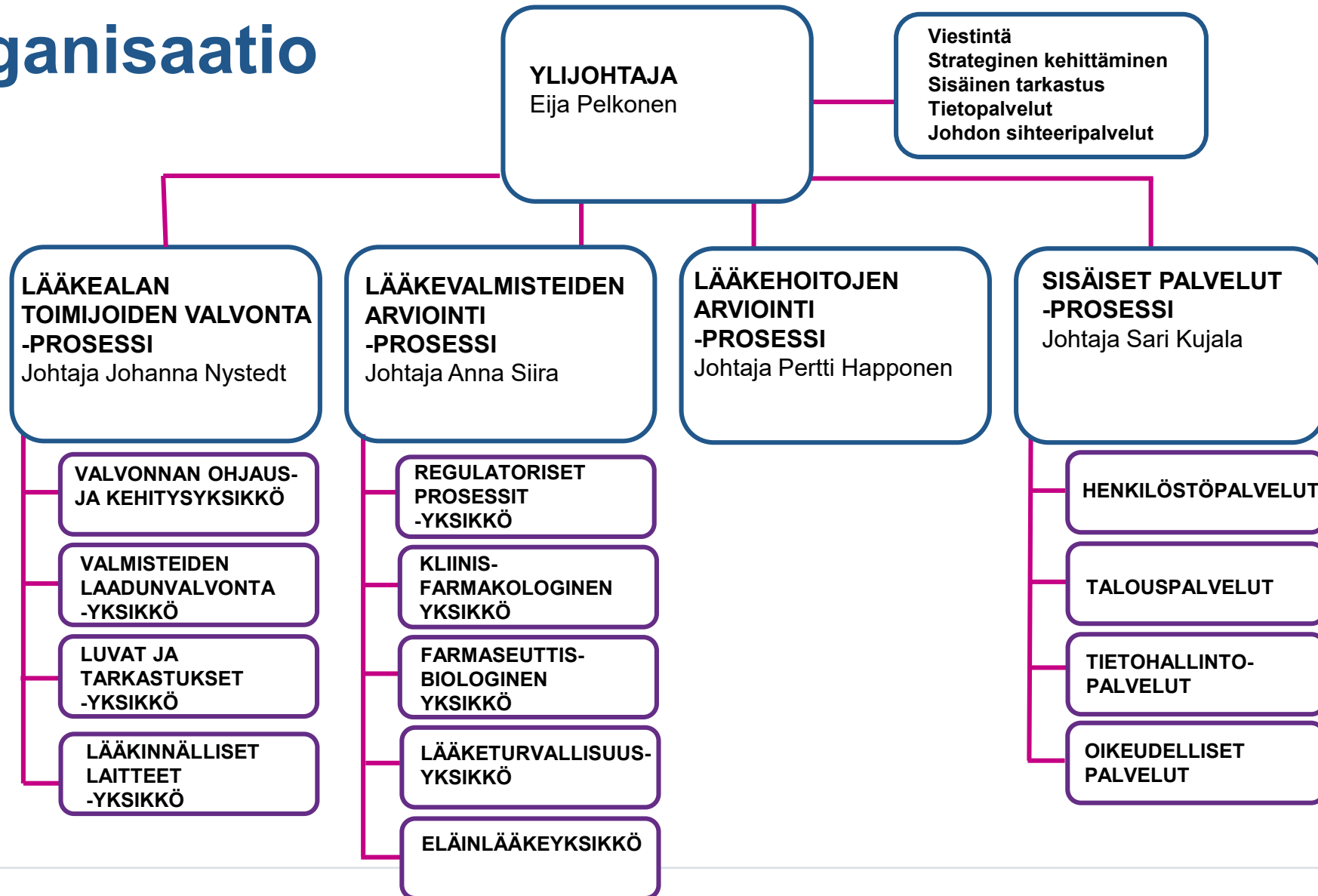
Ylitarkastaja, jaostopäällikkö

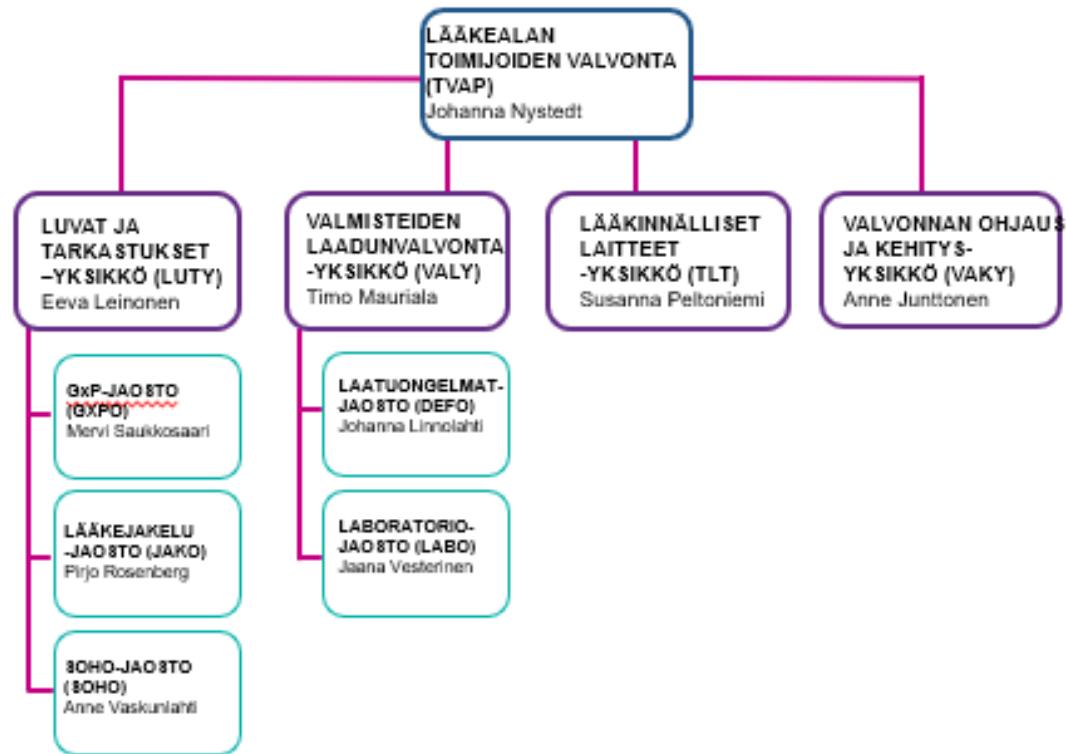


Sisältö

- Fimeasta
- EU asetusten ja GMP oppaan muutokset
- COVID muutoksia – etätarkastukset ja GMP todistukset

Organisaatio





GMP kyselyt: GMP@fimea.fi

GMP + vientitodistukset (CPP) certificates@fimea.fi

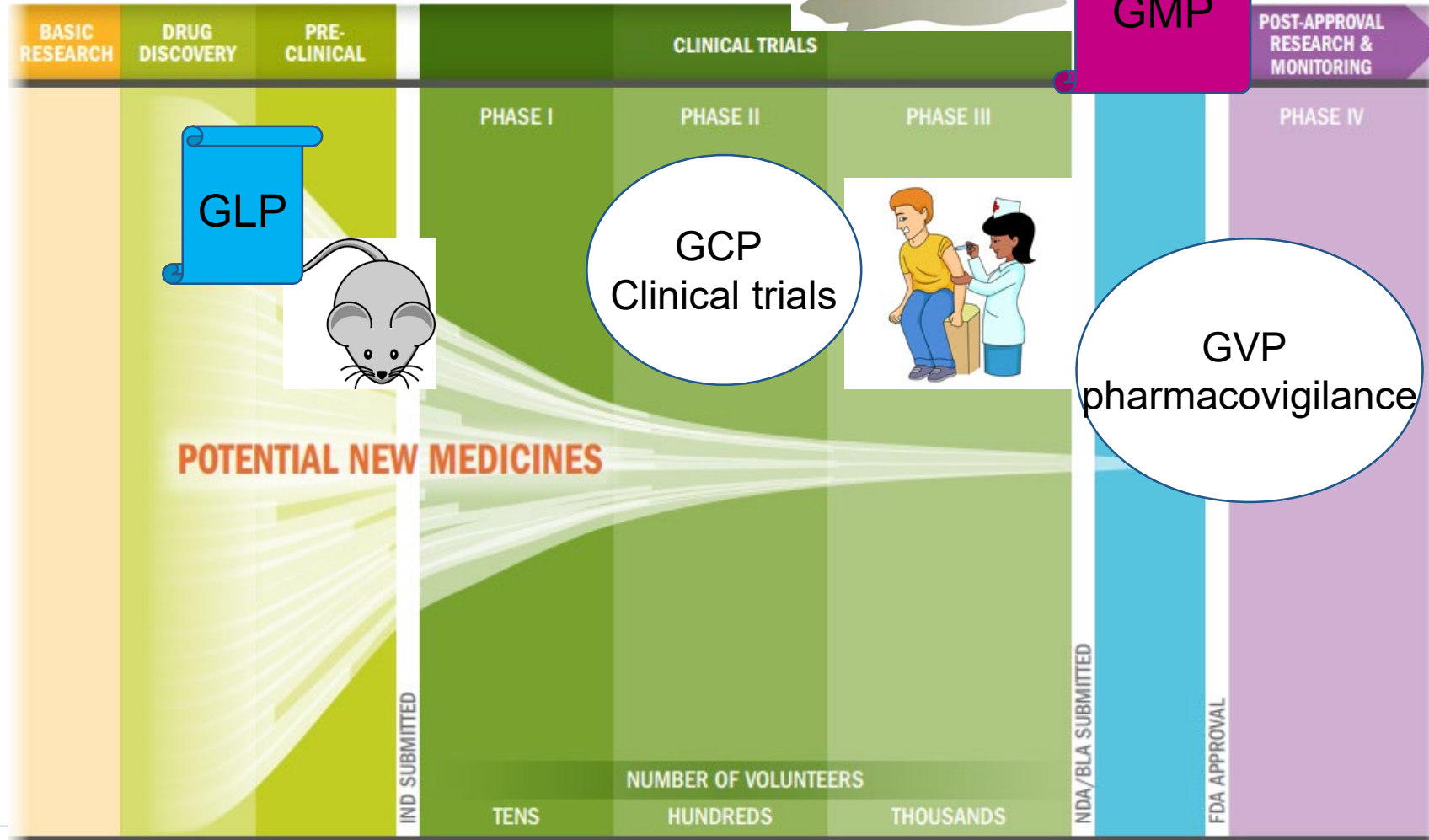
Lääketeukkujen kyselyyn: GDP-asiat@fimea.fi

Velvoitevarastointi velvoitevarastointi@fimea.fi

GXPO tiimit

GMP	Eija Harjuketo Pirjo Hänninen Siv Jantunen Anne Junttonen Paula Korhola Mirka Laavola Kari Lönnberg Mervi Saukkosaari
GLP	Paula Korhola Mirka Laavola Erik Peltomaa
GCP	Tiina Holmberg Pirjo Hänninen Sarianne Päivike
GVP	Sami Paaskoski Sarianne Päivike

GXP tarkastukset



Sovellettavaa EU + FI lainsäädäntöä - GMP

EU eläinlääkeasetus 2019/6, sovelletaan 28.1.2022 alkaen

HUMAN
2001/83/EU
Medicines Directive
(hum)

EC regulation
No 1252/2014
GMP for APIs

2003/94/EC
GMP for medicines
incl. IMPs

EU Delegated
Regulation
2017/1569 for
IMPs

Directive
2017/1572 GMP
for medicines

VETERINARY
2001/82/EU
Directive for
Veterinary Medicines

91/412/EEC
GMP for vet
medicines

Direktiivien tulkinta:
EU GMP opas

Detailed Commission
guidelines on good
manufacturing
practice for
investigational
medicinal products
for human use,
pursuant to the
second subparagraph
of Article 63(1) of
Regulation (EU) No
536/2014

Clinical trial
regulation
536/2014,
sovelletaan:
31.1.2022 alkaen

2001/20/EC GCP
Directive

2011/62/EU Falsified
Medicines Directive
(hum) - 2011

EC regulation
2016/161
Safety features
(hum) - 2015

Läkelaki/ asetus
Fimean määräys

EU GMP Guide

Part I Medicinal Products

- 1) Pharmaceutical Quality System
- 2) Personnel
- 3) Premise and Equipment
- 4) Documentation
- 5) Production*
- 6) Quality Control
- 7) Outsourced activities
- 8) Complaints and Product Recall
- 9) Self Inspection

Annexes 1-19

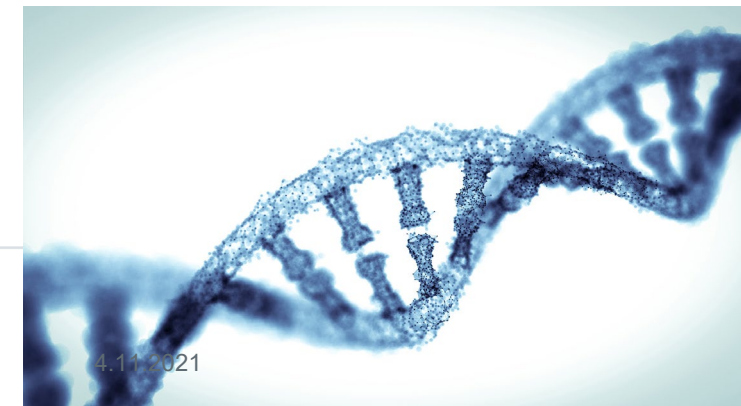
Part II Basic requirements for active substances used as starting materials

Part III

GMP related documents

Part IV

GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products



Kliinisten lääketutkimusten EU-asetus (Clinical Trial Regulation, CTR)

- Sovelletaan 31.1.2022 alkaen, velvoittaa sellaisenaan -> kansallinen lainsäädäntö muutetaan linjassa
- Suurimpia muutoksia:
 - hakemusten samanaikainen arviointi – tavoite edistää kliinisiä kokeita EU:ssa
 - Läpinäkyvyys & turvallisuusraportointi - yhteinen EU portaali

CTR aiheuttamat lakimuutokset – GMP

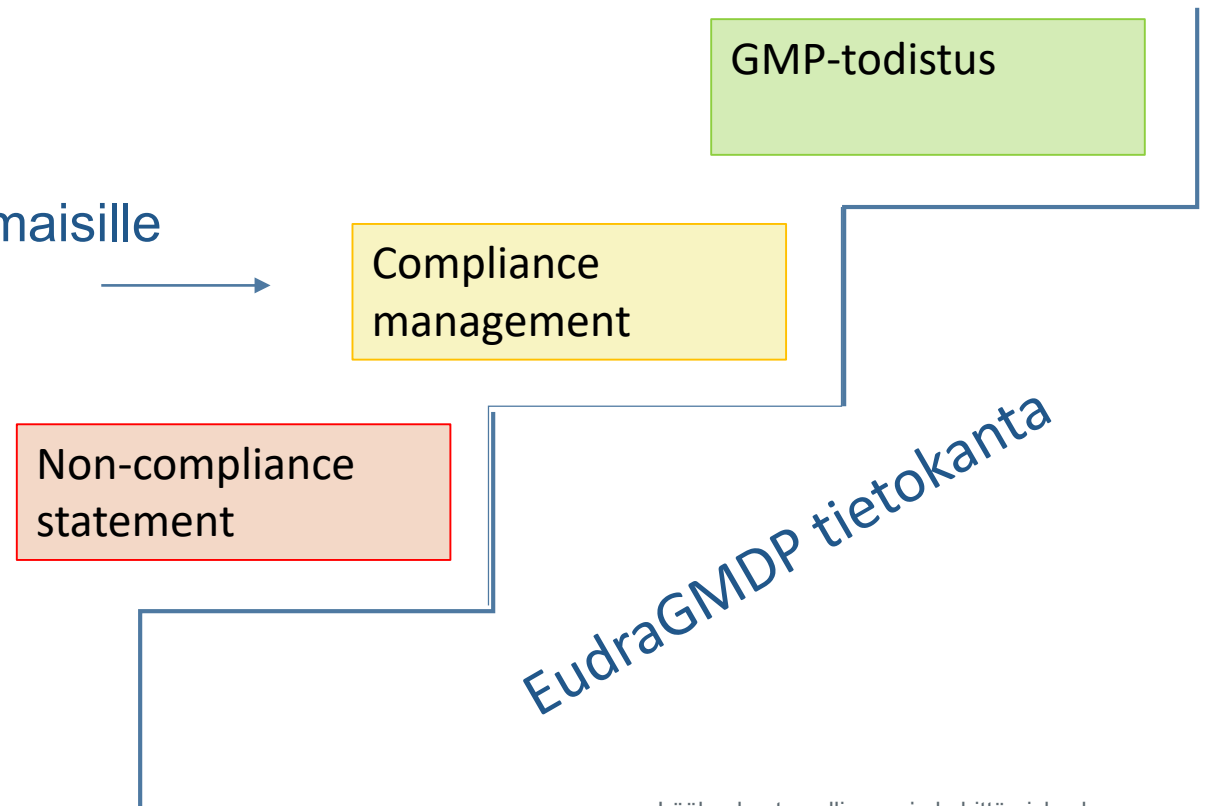
Lainsäädäntö	Aihe-alueita	GMP-alueita esimerkkinä
Kliinisten lääketutkimusten asetus 536/2014 sovelletaan: 31.1.2022 alk.	<ul style="list-style-type: none">Kliinisten kokeiden menettelyt EU:ssa	
EU 2017/1569 Komission delegoitu asetus 2017/1569: Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 536/2014 täydentämisestä täsmentämällä ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän tuotantotavan periaatteet ja ohjeet sekä tarkastuksia koskevat järjestelyt	<ul style="list-style-type: none">Tutkimuslääkkeiden GMP ja tarkastusten täsmennyksiä	<ul style="list-style-type: none">GMP periaatteetGMP tarkastukset
Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 (korvaa Annex 13)	<ul style="list-style-type: none">IMP GMP	<ul style="list-style-type: none">IMP GMP + viittaus EU GMP osioihin
Läkelaki Fimea määräys	<ul style="list-style-type: none">Tutkimuslääkkeiden valmistuslupa, luovutus tutkijalle, maahantuonti ..	<ul style="list-style-type: none">GMP

Viimeisimmät GMP muutokset

- Standalone GMP for Advanced Therapy Medicinal Products 2018 – Part IV
- Real-Time Testing and Parametric release 2018 - Annex 17
- Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders EMA/457570/2019 – **julkaistu 23.7.**
- Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (versio 18) – EU GMP-tarkastajien ohjeisto
– **21.9.2021 päivitetty (julkaistu 25.10 alkavalla viikolla)**

Tulossa uusi EU-työkalu lääketehaiden arviointiin

- Uusi osio oppaaseen: Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information – julkaistu viime viikolla
- Ns. ”hälytystila”, joka näkyy muille viranomaisille
- Mikäli rutiinitarkastuksien avulla ei saada laatuongelmia kuntoon riittävässä ajassa
- Käytännön soveltaminen riippuu maasta



GMP Q&A

Feb 2021: GMP requirements applicable to the early manufacturing steps for comminuted plants and herbal extracts used as active substances

Feb 2021: Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs

Dec 2021: Is it possible to use multiple batch numbers in packaging of medicinal products

Dec 2020: What are the requirements for batch numbers appearing on the packaging of medicinal products subject to parallel trade

Tulossa

- Annex 21 Importation of Medicinal Products
- Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

Uusia työryhmiä alkamassa:

- Chapter 4, Annex 11 - IT järjestelmät
- Eläinlääkkeiden GMP - 2025 mennessä

Annex 21: Importation of medicinal products

- luonnos 8/2020

Importation term in the draft =

- physical importation of medicinal product from outside the territory of EEA/EU
-> possible further processing of batch or intermediate -> QP certification

Sites which have importation responsibilities

- Site of physical importation
- Site of QP certification

GMP requirements:

- Pharmaceutical Quality System, PQR (chapter 1)
- Adequate premises incl quarantine
- Contracts (7)
- QP - access to full batch documentation, stability data & other other data for certification
- Reference/ retention samples (chapter 4, 6, Annex 16)
- Complaints, product defects, recalls (8)

3rd country manufacturer
(acc to EU GMP & MAA/CTA)



Site of physical importation (MIA)



QP certification site (MIA)



MAH

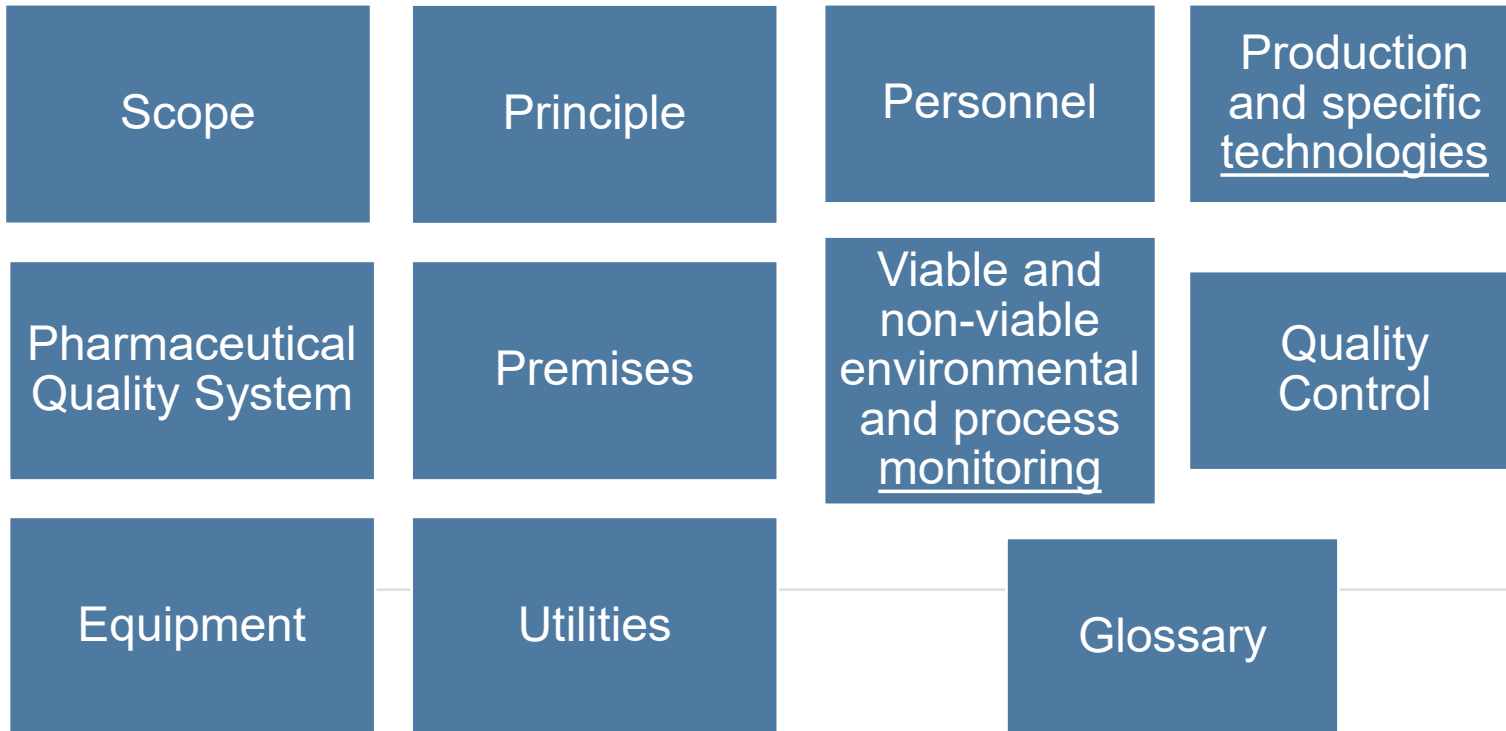
EU lab

Annex 1 luonnos (7/2020 versio)

2. kohdistettu kuuleminen 7/2020 saakka; 1000 asia-kommenttia

Yhteinen luonnos WHO & PIC/S kanssa

Nykyinen versio v. 2008; 16 -> n. 50 sivua



Annex 1 luonnos – joitain nostoja

Contamination Control Strategy (CCS)

- kuinka kontaminaatio hallitaan kokonaisuutena yrityksessä; elävä dokumentti

Uusia valmistusteknologioita

- RABS, FFS, lyofilisointi, suljetut järjestelmät, kertakäyttöiset järjestelmät (SUS)

Useilla alueilla tarkennuksia

- mm. puhdastilojen luokittelu, hyödykkeet, tilojen ja prosessin monitorointi, näytteistys, desinfektio, paikalliset isolaatit

Painotuksia

- Riskinhallinnan periaatteita lisätty; miksi tietyt tilat/ laitteet/ prosessit/ olosuhdevalvonta valittu tuotteelle
- Prosessin ja henkilöstön eriyttäminen toisistaan (barrier technologies)
- Henkilöstön osaaminen, koulutus, pukeutuminen
- Jatkuva parantaminen

Muita ohjeistoja – PIC/S

- July 2021 - PIC/S Guidance on Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (PI 041-1)
- July 2021 – PIC/S COVID-19 Risk Assessment for Routine On-Site Inspections

COVID-19 vaikutuksia - EU

- EMA kannustaa yrityksiä rokotteiden ja lääkkeiden kehitykseen
 - Nopeutettu kliinisen ohjelman & myyntiluvan käsittely
 - Tieteellinen neuvonta
- Pandemian vaikutukset
 - Lääkkeiden saatavuuden varmistaminen yhä tärkeämpää
 - Viranomaisten etätarkastukset GXP alueella (termit vaihtelevat), ei sovellu kaikkiin tarkastuksiin
 - Yksittäisiä ohjeita pandemian poikkeusoloille eri sektoreilla

COVID-19 joustot teollisuudelle

30.9.2021 GMP- ja GDP-todistuksien voimassaoloa jatketaan vuoden 2022 loppuun asti

- Tuotanto- ja jakelutoiminnan jatkumiseksi ETA-lääkeviranomaisten myöntämien GMP- ja GDP-todistuksien voimassaoloajat tulevat automaattisesti jatkumaan vuoden 2022 loppuun saakka.
- Automaattiset pidennykset **koskevat vain todistuksia**, joiden voimassaoloa laatija ei ole alun perin rajoittanut eikä näillä automaattisilla pidennyksillä voida laajentaa lääketehaan tai lääketukkukaupan toimintaa.

Due to the restrictions caused by COVID-19, the period of validity of MIA's, WDA's, GMP and GDP certificates is automatically extended until the end of 2022, except where clarifying remarks in the document state otherwise. Manufacturers, importers and distributors must continue to comply with GMP/GDP and all other legal obligations. On-site inspections are conducted where and when possible. Competent authorities reserve the right to perform risk based supervision of sites by either on-site inspections or distant assessments and, based on the outcome, may continue to issue, withdraw or restrict GMP/GDP certificates, as appropriate


For the UK, as from 1.1.2021, EU Law applies only to the territory of Northern Ireland (NI) to the extent foreseen in the Protocol on Ireland/NI. Documents issued by UK authorities up to and including 31 December 2020 remain available for consultation in EudraGMDP. However, they are no longer included or updated from 1 January 2021, with the exception of the documents pertaining to sites located in Northern Ireland.

Finnish Medicines Agency

CERTIFICATE NUMBER : *FIMEA/2020/005457*

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER^{1, 2}

Part 1

<p>Issued following an inspection in accordance with : Art. 80(5) of Directive 2001/82/EC as amended</p> <p>The competent authority of Finland confirms the following: The manufacturer: <i>Elanco Clinton Laboratories</i> Site address: <i>10500 S State Road 63, Clinton, Indiana, 47842, United States</i> DUNS Number : <i>03-913-8631</i></p> <p>Has been inspected in connection with marketing authorisation(s) listing manufacturers located outside of the European Economic Area in accordance with Art. 33(2) of Regulation 726/2004/EC .</p> <p>Other Distant Assessment </p>

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **2020-11-19** , it is considered that it complies with:

- The principles and guidelines of Good Manufacturing Practice laid down in Directive 91/412/EC³

This certificate reflects the status of the manufacturing site at the time of the inspection noted above and should not be relied upon to reflect the compliance status if more than three years have elapsed since the date of that inspection. However, this period of validity may be reduced or extended using regulatory risk management principles by an entry in the Restrictions or Clarifying remarks field. This certificate is valid only when presented with all pages and both Parts 1 and 2. The authenticity of this certificate may be verified in EudraGMDP. If it does not appear, please contact the issuing authority.

¹ The certificate referred to in paragraph 111(5) of Directive 2001/83/EC and 80(5) of Directive 2001/82/EC, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

² Guidance on the interpretation of this template can be found in the Help menu of EudraGMDP database.

³ These requirements fulfil the GMP recommendations of WHO.

Part 2

Veterinary Medicinal Products	
1 MANUFACTURING OPERATIONS	
1.5	Packaging
	<i>1.5.1 Primary Packaging</i> <i>1.5.1.13 Tablets</i>
1.6	Quality control testing
	<i>1.6.3 Chemical/Physical</i>

Clarifying remarks (for public users)

primary packaging and quality control (stability) of the finished product Comfortis chewable tablet

2021-01-07

Name and signature of the authorised person of the
Competent Authority of Finland

COVID vaikutukset tarkastuksiin



Tarkastukset

- ETA-viranomaiset jatkavat tarkastustoimintaa riskiperusteisesti sekä ETA-alueella että kolmansissa maissa; tarkastuksia tehdään paikan päällä covid-19 matkustusrajoitusten salliessa ja tarvittaessa etänä.
- 10/2020 julkaistu etätarkastusohje: Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments
- Tarkastukset edelleen perustuvat riskinarvioon; paikan päällä tai etänä
- Yli puolet Fimean GXP-tarkastuksista tällä hetkellä etänä/ hybridinä

Tuoreita tarkastushavaintoja

- Henkilöstö
 - Säännöllinen GXP koulutus ja sen seuranta
 - Selkeät vastuut
- Resursointi
 - Osaavaa henkilöstön liian vähän, ahtaat tilat (sekaantumisriski)
 - CAPOihin tai riskianalyysihin ei panostettu tarpeeksi
 - Dokumentit vanhentuneita
- IT-järjestelmien hallinta
 - Järjestelmien kuvaus, käyttäjien hallinta, tiedon turvallisuus
- Dokumentaatio ei ajan tasalla
- Ulkoistus
 - Alihankkijoiden valvonta ja pätevyyden arviointi

Q&A

- Onko puhdastilan A-luokan mikrobilöydökset tunnistettava lajitasolle vai riittääkö sukutaso?

Annex 1 DRAFT 7/2020

9.31 Micro-organisms detected in Grade A zone and Grade B area should be identified to species level and the potential impact of such microorganisms on product quality (for each batch implicated) and overall state of control should be evaluated.

- Tuleeko sporisidinen desinfektio ottaa käyttöön siivous/desinfektio kierrossa kaikissa tiloissa ja kaikille materiaaleille?

Annex 1 DRAFT 7/2020

4.24 isolators & RABS: mukana rutiinisti, 4.36 yleisesti puhdastiloissa: periodic use + trendiseuranta

Paineilman vaatimus kun sitä käytetään suojakaasuna aseptisessä täytössä: pitääkö sen olla EP medical air vai ISO 8573-1 mukainen (ja jos ISO riittää, mikä on ISO-luokitus?)?

Annex 1 DRAFT 7/2020

6.18-6.20 Gases; appropriate quality; where applicable, comply with Pharmacopoeia, sterile filtered ..

Q&A

- Kuinka ”kampanja-valmistusta” (monta saman tuotteen täyttöä peräkkäin ilman linjan puhdistusta ja sterilointia erien välissä) pitää simuloida: a) kuinka usein ja b) pitääkö koko täyttö eli kampanja-aika alusta loppuun simuloida media fillillä vai onko jotain vaihtoehtoisia tapaa?

Annex 1 DRAFT 7/2020

9.34-9.52 painotuksia elatusaineajoihin, CCSiin perustelut

- Voivatko etä-auditit (Teamsilla tms. yhteydessä kohteeseen) osittain korvata paikan päällä tehtävät auditit jos on aiemmin todettu auditointi-historian ja riskinarvion perusteella että näin voitaisiin tehdä? Vähemmän kriittiset kohteet: voisiko auditit korvata kokonaan etäauditeilla?

QP auditit API tehtaisiin: covid-19 aikaiset helpotukset sallivat etäauditoinnin, jos --

ii. Remote audits of the active substance manufacturer

On-site audits should be conducted by the manufacture or independent third party auditors where possible. If not possible, the QP can rely on remote audits and also take into consideration the results of inspections from EEA authorities.

Remote audits should provide confidence that the active substance is fit-for-purpose and will not negatively affect the safety and efficacy of the medicinal product. The QP is expected to justify the controls in place on a scientific basis and record a risk assessment on a product specific basis.11

Q&A

EXCiPACT sertifiointin hyväksyntä raaka-ainetoimittajan auditoinnin sijaan - onko mahdollista? Monet raaka-ainetoimittajat ovat jopa kieltäytyneet auditoinneista EXCiPACT sertifiointiin vedoten

- Huomioitava: 5.27 lähtömateriaalit, 5.29 apuaineet, chapter 7 ulkoistus
- Apuainetoimittajan riskiperusteiset hyväksyntämenettelyt tulee kuvata yrityksen laatujärjestelmässä
- Kolmannen osapuolen tekemät auditoinnit ovat hyväksyttäviä

Q&A - voidaanko riskinarvioinnilla hyväksyä etikettien saantolaskelma ilman että etikettejä erikseen lasketaan ja etikettien taustanauhoissa ei ole numerointia?

EU GMP:

5.8 Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

5.52 All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the Packaging Instructions.

5.57 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly.

5.61 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release.

- jatkuu

Keskeistä

- Saannoille rajat
- Määrät täsmäävät; tuotantoon tuotu määrä / tuotannon aikana käytetyt / käyttämättömät
 - Jos riskiperusteinen, miten todennetaan oikeaksi lasketun määrän ilman numerointia/laskentaa
- Epäjohdonmukaisuudet tutkittava

Viitteet

Annex 21 https://ec.europa.eu/health/medicinal_products/consultations/importation_medicinalproducts_en

Annex 1 https://ec.europa.eu/health/medicinal_products/consultations/2020_sterile_medicinal_products_en

GMP Q&A <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>

Covid-ohjeita:

<https://www.fimea.fi/-/helpotuksia-laakkeiden-viranomaismenettelyihin-koronapandemian-aikana>

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/guidance_regulatory_covid19_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments_en.pdf

Compilation v. 18

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-union-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf