

GMP-uutiset

9.2.2024

Mervi Saukkosaari

Ylitarkastaja, jaostopäällikkö

Sisältö

- Fimeasta
- Ajankohtaista
- Kansainväliset asiat

Fimean GMP/GDP tarkastajat

- 8 GMP-tarkastajaa
- 4 GDP-tarkastajaa
- osa tekee myös muita tarkastuksia: GLP, apteekit, sairaala-apteekit
- tarkastuksilla voi olla myös asiantuntijoita – mm. ATMP/ arvioitsijat, Fimean labra

- GMP-tarkastusten prosessi:
 - Tarkastus -> puutteiden luonnos -> tehtaan lausunto + CAPA-suunnitelma -> raportti + GMP-todistus (tai non-compliance)

- Vuosittain n. 30-40 GMP-tarkastusta, n. 30 GDP-tarkastusta
- V. 2023-2024 erityisen paljon 3. maiden tarkastuksia

Lääkelainsäädäntö - GMP

- Humaanilääkepaketti - **EC ehdotus 26.4.2023**
- Nykyinen lainsäädäntö: HUMAN 2001/83/EU Medicines Directive
 - EC regulation No 1252/2014 GMP for APIs
 - Directive 2017/1572 GMP for medicines
 - Lääkeväärennöksiä koskevat: 2011/62/EU Falsified Medicines Directive, EC regulation 2016/161 Safety features
- Eläinlääke-asetus 2019/6, **tuli voimaan 1/2022**
 - 91/412/EEC GMP for veterinary medicines Directive - **uusitaan v. 2025 mennessä**
- Kliininen tutkimusasetus 536/2014, **tuli voimaan 1/2022**
 - EU Delegated Regulation 2017/1569 for IMPs
- Kansallinen lainsäädäntö
 - Lääkelaki lääkeasetus
 - Fimean määräykset - mm. 6/2022 Fimean määräys lääkkeiden hyvistä tuotantotavoista ja lääketutkimuksissa käytettävien lääkkeiden valmistuksesta

Lainsäädäntö - EU GMP Guide

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

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, 21

Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products

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

Viimeisimmät GMP muutokset

- Viimeisimmät
 - Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products 8/2023
- Q&A
 - QP etäsertifiointi + sijainti
 - MAH-QP-valmistavien tehtaiden välinen sopimus (Chapter 7)

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

GMP Q&A - QP etäsertifiointi

- QP:n oltava erän vapautushetkellä ETA-alueella
- Ei edellytystä sijaita Suomessa – kielitaito huomioon
- GMP edellytykset huomioon
 - Riittävä osaaminen ja tieto lääkkeestä/ valmistusmenetelmästä, josta vastuussa
 - Oltava paikan päällä tarpeen mukaan
 - Kuvaus laatujärjestelmään
 - IT-järjestelmien luotettavuus – Annex 11
 - Konsultti-QP:t -> sopimukset
 - Sisäiset auditit, tarkastukset

GMP Q&A - sopimukset

- Suora sopimus tulisi olla: MAH – MIAH (QP vapautus) – alihankkijat (valmistus/ analysointi/ varastointi/ maahantuonti)
- Useamman toimijan yhteissopimukset usein suositeltavin tapa
- Jos erillisiä sopimuksia, edellytyksiä mm.
 - Hyvä tiedonkulku eri yritysten välillä
 - Sopimukset MIAH hyväksymiä, QP:lla pääsy sopimukseen + osa PQR arviointia
 - QP:lla riittävät resurssit alihankkijoiden valvontaan
 - Hyvät dokumentointikäytännöt

Covid poikkeusohjeet

- GMP/GDP – poikkeusohjeet purettu 6.7.2023
- GMP/GDP-todistusten voimassaoloa jatkettu vielä v. 2024 loppuun
 - jos toimintaan ei muutoksia
 - jos yksittäisten todistusten kestoa ei rajattu -> restrictions, clarifications
- Tarkastukset jatkuvat etänä, hybridinä tai paikan päällä
- Fimea tekee GMP-tarkastukset pääosin paikan päällä

Ohjaavaa tekstiä – tehtaat & tukut

Keskustelupäivien materiaaleja

Lääketehtaiden toimiluvat

Toimiluvan hakeminen

Lääketehtaiden GMP-tarkastukset

Muutokset lääketehdaan toiminnassa

Fimean käsittelyajat ja maksut

Läaketukkukauppojen toimiluvat

Lääkeaineiden (vaikuttavien aineiden)

valmistajat, jakelijat ja maahantuojat

Uudet toimijat

Vuosi-ilmoitukset ja muutokset rekisteriin

Kotimaiset lääketehdaat

Myönnetyt lääketehdas- ja tukkukauppaluvat

Kotimaiset lääketukkukaupat

GMP UKK:

- Miten lääkkeenvalmistusta valvotaan EU:ssa?
- Mitä lääketehdaita Fimea valvoo?
- Tarkastustiheys
- GMP-tarkastusten tulos
- Tulossa: Ulkomaiset tutkintotodistukset

UKK - QP vaatimukset

- Tutkinto
 - Ihmisille tarkoitetut lääkkeet & IMPt - 2001/83/EY 49 artikla
 - Edellytetään farmasian opintoja
 - Eläimille tarkoitetut lääkkeet - 2019/6 97 artikla
 - Ulkomaiset tutkinnot: opetushallituksen tunnustamismenettely – tai osoitus, että tutkinto riittävä ja tutkintotodistus on aito
- Työkokemus
 - 0,5 – 2 vuoden kokemus lääketehtaasta
- Ammattiosaaminen
 - lääkkeet, valmistusmenetelmät; laatujärjestelmä, joista QP ottaa vastuun (Annex 16)
 - Esim. pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet (ATMP) - koulutus ja kokemus näiden lääkkeiden erityispiirteisiin (Part IV)

UKK - rakennushankkeet

- Tietoa tulevasta hankkeesta Fimealle hyvissä ajoin
- Säännöllinen tiedotus – mahdolliset viiveet
- Tarvittaessa neuvontaa saatavilla
 - > tarkastuksen aikataulutus
- Tarkastus edellyttää, että toiminta voidaan aloittaa 6 kk sisällä
 - tuotantotilojen ja laitteistojen IQ/OQ olemassa
 - aseptiset & sterilointimenetelmät validoitu

Ajankohtaista –uudet tarkastuspyynnöt Fimealle

- Pyyntöjä tulee paljon & vuoden 2024 tarkastusohjelma on jo täyttymässä
- Poikkeuksellisen paljon 3. maiden tarkastuksia eli joustoa aikatauluissa on tavallista vähemmän
- Uutta myyntilupahakemusta ei voida validoida ilman GMP-todistusta tai lähitulevaisuuteen sovittua GMP-tarkastusta
- Suositus: yhteydenotto tarkastajiin mahdollisimman aikaisin gmp@fimea.fi
- Fimea tekee tarkastusten priorisointia
 - Supervisory Authority
 - Lääke Suomen markkinoille
 - Fimea RMS
 - Ns. vapaaehtoiset tarkastukset

Ajankohtaista – CAPA seuranta

Kriittisten ja vakavien puutteiden CAPOjen toteutumisesta raportoitava Fimealle sitä mukaan kun ne valmistuvat

Fimean uusi maksuasetus voimaan 1.1.2024

- Lääketehtaat
 - Toimilupa 3300€
 - Tarkastus: 7200€ 1. päivä, 3600€ lisäpäivät
 - Toimijan pyynnöstä tehtävä tehdastarkastus: 11 000€ / 5500€
- IMP valmistajat, sopimusanalysoijat, kansalliset ATMP-valmistajat
 - Lupa 1650€
 - Tarkastus: 3300€/ 1650€

EMA GMDP IWG work plan 2021-2023

Työryhmiä:

- Annex 11 - IT järjestelmät (Chapter 4) – 2026 tavoite
- Eläinlääkkeiden GMP - 2025 mennessä
 - 15.12.2023 EMA:n työryhmän suositus https://food.ec.europa.eu/system/files/2023-12/ah_vet-med_imp-reg-2019-06_ema-advice_art-93-2.pdf
- Ollut kuultavana Concept papers
 - Annex 4 Manufacture Of Veterinary Medicinal Products Other Than Immunological Veterinary Medicinal Products
 - Annex 5 Manufacture Of Immunological Veterinary Medicinal Products
- Nitrosamiinien rajoittaminen/ lisäohjeita API valmistajien auditointeihin – mm. Annex 15, 16, API GMP/ICH Q7

EMA innovaatioiden tukeminen

- **GMDP IWG – teollisuusyhdistykset vuosittain**
- **Innovation task force (ITF)**
 - Mahdollisuus saada epävirallista EU/ETA-viranomaispalautetta omaan hankkeeseen
 - Ns. scientific advicea aikaisempi vaihtoehto
 - Kokouksista ei julkista tietoa
- **Quality Innovation Group (QIG)**
 - Innovatiivisten teknologioiden läpikäyntiä aihepiireittäin - mm. ohjeistuksiin liittyviä haasteita
 - Verkostossa lääketeollisuus, akateemiset laitokset, viranomaiset
 - Kokousten muistiot ovat julkisia
 - 3/2023 kokous: jatkuvatoiminen valmistus + hajautettu valmistus
 - Syksyn kokouksen materiaali tulossa

EU-kauppasopimuksista

- EU-USA MRA: 5/2023 lähtien kattaa myös **eläinlääkkeet**
 - kattaa toistaiseksi 17 EU-maata, Suomi mukana
 - erien analysointi EU:ssa voidaan jättää pois vasta, kun FDA arvioinut kaikki EU-maat
 - rokotteiden & plasmatuotteiden laajennus – työn alla
- EC white list (API GMP)
 - Taiwan, Kanada 2023 lisätty
 - https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/falsified-medicines/importation-active-substances-listing-third-countries_en

Tarkastusvirastojen laatu

- 2023
 - Fimealla OECD:n GLP-auditointi & EU HMA:n lääkevirastojen benchmarking-auditointi (BEMA)
- 2024
 - EU JAP auditointi – viimeksi v. 2017
- Fimea mukana auditoimassa muita tarkastusvirastoja vuosittain

Viitteet

- IWG <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/compliance-research-and-development/good-manufacturing-practice/gmp-gdp-inspectors-working-group>
- MRA <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/compliance-research-and-development/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra>
- ITF <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/innovation-medicines#ema-inpage-item-13856>
- QIG <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/quality-innovation-group>

Ennakkokysymykset

- Fiskaalituonti
 - EU GMP Annex 21 lääkkeiden maahantuonti = kun itse lääke liikkuu
- Milloin uusi sairaala-apteekkimääräys (6/2012)?

Kiitos!