

Womit Sie rechnen können – Fakten und Hintergründe zum MRA im GMP-Bereich zwischen der EU und den USA – Teil 1



von Dr. Sabine Paris

Was lange währt, wird endlich gut. So steht es zu hoffen mit dem im Februar 2017 von der EU und den USA unterzeichneten Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (Mutual Recognition Agreement, MRA) im GMP-Bereich.

Bereits im Jahr 1998 haben die EU und die USA ein MRA über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen abgeschlossen. Bislang sind aber nicht alle ursprünglich vorgesehenen Bereiche operativ geworden, sondern nur die Bereiche Medizinprodukte, elektromagnetische Verträglichkeit und Telekommunikationsgeräte. Das Abkommen enthält auch einen Anhang zur Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP), der allerdings noch nicht anwendbar war. Bisher hieß es, dass die Europäischen GMP-Überwachungssysteme und –Regularien sich zu sehr von denen der USA unterschieden, als dass eine gegenseitige Anerkennung möglich gewesen wäre. Diese Bedenken sind in der Zwischenzeit ausgeräumt worden. Seit 2014 haben sich beide Vertragsparteien erfolgreich angenähert und die Zusammenarbeit nun fixiert.

Ab November 2017 wird das MRA nun auch im GMP-Bereich Anwendung finden. Was bedeutet das alles für Sie in der Praxis? Welche Vorteile haben Sie? Wie können Sie ein MRA-Zertifikat beantragen?

Folgen Sie mir auf eine Reise durch die Fakten und Hintergründe des MRA mit den USA und Sie bekommen die Antworten auf all diese Fragen.

Im heutigen ersten Teil des zweiteiligen Artikels lesen Sie einen Überblick über die wichtigsten Fakten zum MRA. In der nächsten Woche folgen 7 Fragen und Antworten zur praktischen Umsetzung.

Wozu gibt es eigentlich Abkommen über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen (MRAs)?

Sinn und Zweck der MRAs ist:

- technische Handelshemmnisse zu reduzieren, indem der Marktzugang erleichtert wird, aber gleichzeitig sollen die Gesundheitsinteressen der Verbraucher geschützt bleiben
- gegenseitige Anerkennung von Berichten, Zertifikaten und Erlaubnissen
- Informationsaustausch
- Stärkung der internationalen Harmonisierung
- Optimaler Einsatz von Inspektionsressourcen (z.B. durch Vermeidung von Doppelinspektionen)

Gut zu wissen: wichtige Fakten zum MRA der EU und den USA im GMP-Bereich

Das MRA im GMP-Bereich gilt für:

- Arzneimittel, die einen oder mehrere Herstellungsschritte in der EU oder den USA durchlaufen haben (Herstellungsschritte umfassen: Herstellung, Kennzeichnung, Testen und Großhandel).
Der Begriff „Arzneimittel“ umfasst hier: Bulk, Zwischenprodukte (für die EU), Inprozessmaterial (für die USA) und Fertigarzneimittel, auch Biologika zur Anwendung am Menschen
- Pharmazeutische Wirkstoffe

Das MRA gilt derzeit nicht für:

- Tierarzneimittel
Bis zum 15. Juli 2019 wird über einen Einschluss entschieden werden.
- Impfstoffe und Produkte aus Humanplasma
Bis zum 22. Juli 2022 wird über deren Aufnahme entschieden werden.
- Menschliches Blut, Humanplasma, menschliche Gewebe und Organe
- Immunologika für Tiere
- Prüfpräparate
Die FDA führt keine routinemäßigen GMP-Inspektionen für Prüfpräparate durch. Inspektionsinformationen zu diesen Produkten werden bereitgestellt, soweit sie verfügbar sind und die Ressourcen es erlauben.

Gemäß dem GMP-Annex werden gegenseitig anerkannt:

- GMP-Inspektionen
- Amtliche GMP-Dokumente (z. B. Herstellungserlaubnis, GMP-Zertifikat)
- Zertifizierung des Herstellers über die Chargenkonformität ohne Retestung nach Import des Arzneimittels (vgl. [Artikel 9 des GMP-Anhangs zum MRA der EU mit den USA](#))

Ab wann greifen die Erleichterungen des MRA?

Die gegenseitige Anerkennung von Herstellungserlaubnissen und GMP-Inspektionen kommt ab **01. November 2017** zu Anwendung, falls die FDA bis dahin mindestens 8 EU-Behörden bewertet hat. Ansonsten verzögert sich die Anwendung, bis diese Bewertung abgeschlossen ist. Die EU hat die Bewertung der FDA spätestens bis zum 01. Juli 2017 abzuschließen.

<http://www.gmp-verlag.de>

Achtung: Die gegenseitige Anerkennung von **Chargenprüfungen** greift erst, wenn alle zuständigen EU-Behörden von der FDA anerkannt wurden, und das wird **nicht vor dem 15. Juli 2019** sein. Bis dahin hat die FDA gemäß dem GMP-Annex Zeit für die Bewertung der EU-Behörden. Das heißt, dass auch ab dem 01. November 2017 zunächst noch eine vollständige Retestung in der EU von Arzneimitteln, die in den USA hergestellt wurden, durchgeführt werden muss.

In der nächsten Woche in Teil 2 des Artikels lesen Sie die Antworten auf die Fragen:

- Was versteht man unter dem territorialen Anwendungsbereich?
- Welche Vorteile hat das MRA für die Behörden?
- Welche Vorteile bringt das MRA der Pharmaindustrie?
- Wer kann ein MRA-Zertifikat (= Zertifikat über die GMP-Compliance) für eine Herstellungsstätte in den USA beantragen?
- Wo beantragt man in Deutschland ein MRA-Zertifikat für eine Herstellungsstätte in den USA?
- Kann ich zukünftig auf Audits von meinem Lohnhersteller bzw. Wirkstoffhersteller in den USA verzichten?
- Stellt die FDA eigentlich auch Herstellungserlaubnisse und GMP-Zertifikate aus?

Textstellen der Regularien zum Thema Chargenprüfungen:

Annex 16 des EU-GMP-Leitfadens:

1.5.4 Die Sachkundige Person, die das Fertigprodukt zertifiziert, muss sicherstellen, dass jede einzelne Fertigproduktcharge gemäß den GMP- und Zulassungsanforderungen hergestellt wurde. Wenn zwischen der EU und dem exportierenden Land kein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung („MRA“, Mutual Recognition Agreement) besteht und keine ähnliche vertragliche Regelung getroffen wurde, muss die Sachkundige Person auch sicherstellen, dass das Fertigprodukt in einem Mitgliedstaat einer vollständigen qualitativen Analyse, einer quantitativen Analyse mindestens aller Wirkstoffe und sämtlichen sonstigen Versuchen oder Prüfungen unterzogen wurde, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel entsprechend den der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugrunde gelegten Anforderungen zu gewährleisten.

Artikel 9 des GMP-Anhangs des MRA der EU mit den USA:

Chargenprüfungen

In der EU ist die sachkundige Person nach Artikel 51 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 55 Absatz 2 der Richtlinie 2001/82/EG von der Verpflichtung zur Durchführung der Kontrollen nach Artikel 51 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG und nach Artikel 55 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG befreit, wenn diese Kontrollen in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurden, das Produkt in den Vereinigten Staaten hergestellt wurde und jeder Charge / jedem Los eine vom Hersteller ausgestellte und von der für die Freigabe der Charge / des Loses verantwortlichen Person unterzeichnete Chargenbescheinigung (im Einklang mit dem WHO-Zertifizierungssystem für die Qualität der Arzneimittel) beigelegt ist, aus der hervorgeht, dass das Produkt mit den in der Zulassung festgelegten Anforderungen übereinstimmt.

<http://www.gmp-verlag.de>

Quellen:

1. [ANHANG zum Beschluss der Kommission zur Festlegung des Standpunkts der Union im Hinblick auf einen Beschluss des nach Artikel 14 des Abkommens zwischen der Europäischen Gemeinschaft und den Vereinigten Staaten von Amerika über die gegenseitige Anerkennung eingesetzten Gemischten Ausschusses zur Änderung des Sektoralen Anhangs über Gute Herstellungspraxis \(GMP\) für Arzneimittel](#)
2. [EMA Guide to MRAs in Operation \(EMA/MRA/22/03 Final\)](#)

Autorin:**Dr. Sabine Paris**

Maas & Peither AG – GMP-Verlag

Schopfheim, Deutschland

E-Mail: sabine.paris@gmp-verlag.de**Noch mehr spannende GMP-Themen**

Alle Regularien und viele spannende Kapitel aus der Praxis – jetzt im GMP-BERATER Online!

Lernen Sie den GMP-BERATER Online jetzt kennen!

Sichern Sie sich Ihren **kostenlosen Testzugang** und werfen Sie einen Blick in die umfassendste GMP-Online-Datenbank der Welt!

14 Tage, kostenlos und mit persönlichen Zugangsdaten können Sie

- ALLE Kapitel des GMP-BERATERs Online einsehen und
- ALLE Funktionen in Ruhe ausprobieren.

Die Testphase ist absolut unverbindlich und endet nach 14 Tagen automatisch!

[>>> Jetzt kostenlosen Testzugang anfordern!](#)

[>>> Mehr Informationen und Bestellung: GMP-BERATER](#)