

WICHTIGE GMP-DOKUMENTE

RÜCKBLICK 2018

Mit dieser Zusammenfassung von GMP-Dokumenten, die in 2018 veröffentlicht wurden, behalten Sie die Entwicklung in der nationalen und internationalen Gesetzgebung direkt im Blick.

FDA: Finales Dokument zu Datenintegrität, Dezember 2018

Das 17-seitige Dokument „*Data Integrity and Compliance with Drug CGMP: Q&As*“ ist in 18 Fragen und Antworten gegliedert und wurde am 13. Dezember 2018 veröffentlicht. Neben einer Definition der Begrifflichkeiten, wie z. B. Datenintegrität, Metadaten, Audit Trail, werden die Anforderungen an die Datenintegrität aus 21 CFR 210, 211, 211 und Teil 11 genauer beleuchtet. Es wird z. B. erläutert,

- wie der Zugang zu Computersystemen begrenzt werden soll,
- wie der Umgang mit Formblättern aussehen soll,
- wann elektronische Daten zu einer GMP-relevanten Aufzeichnung werden,
- welche elektronischen Aufzeichnungen die FDA bei einer Inspektion einsehen darf,
- wann elektronische Unterschriften erlaubt sind und wann nicht,
- wie und wie oft Audit Trails überwacht werden müssten, oder auch
- wie Datenintegritäts-Probleme am besten angegangen werden sollen.

 [GMP News](#)
 [Leitlinie](#)

PIC/S: Leitlinienentwurf Datenmanagement und Datenintegrität, November 2018

Am 30. November hat die PIC/S einen überarbeiteten Entwurf der "*Guidance on Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments*" (PI 041-1) zur Konsultation für relevante Interessengruppen veröffentlicht.

Ziel ist ein harmonisierter Ansatz für Inspektionen, der die Themen Datenmanagement und Datenintegrität umfassend berücksichtigt. Bereits im August 2016 hatte die PIC/S dazu einen ersten Entwurf „auf Probe“ veröffentlicht. Dieser wurde während eines sechsmonatigen Versuchszeitraums von verschiedenen Mitgliedsbehörden der PIC/S in der Praxis getestet und nun, gemäß deren Rückmeldungen, von der Arbeitsgruppe aktualisiert und erweitert. Dieser Prozess wird nun wiederholt.

Der Konsultationszeitraum für den revidierten Entwurf dauert drei Monate und erstreckt sich vom 30. November 2018 bis 28. Februar 2019.

 [GMP News](#)
 [Leitlinienentwurf](#)

EU-US MRA zu Inspektionen: Q&A-Dokument aktualisiert, November 2018

Nach der Bekanntgabe von fünf weiteren europäischen Mitgliedsstaaten, denen die US FDA die Fähigkeit zuspricht, GMP-Inspektionen nach amerikanischen Standards ausführen zu können, hat die EMA das entsprechende Q&A-Dokument zum MRA aktualisiert. Die 10 Fragen bilden den gegenwärtigen Stand des Abkommens ab.

 [GMP News](#)
 [Q&A-Dokument](#)

EU: Q&A zu Sicherheitsmerkmalen, Version 12, November 2018

Das 28-seitige Dokument mit Fragen und Antworten zur Umsetzung der Vorschriften über die Sicherheitsmerkmale von Humanarzneimitteln wurde überarbeitet. Ab sofort ist es in der Version 12 verfügbar. Die Änderungen gegenüber der ersetzten Version betreffen die Fragen 1.20 und 2.21.

Es ist als Ergänzung zur Fälschungsschutzrichtlinie 2011/62/EU und der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 zu sehen. Diese werden ab dem 9. Februar 2019 verbindlich.

 [GMP News](#)
 [Q&A-Dokument](#)

EMA: Entwurfsleitlinie zu Pharmawasser, November 2018

Der 10-seitige Entwurf der "*Guideline on the Quality of Water for Pharmaceutical Use*" wird – als finale Version – die aktuelle "*Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use*" von 2002 und das "*CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of vaccines for parenteral use*" ersetzen.

Eine Kommentierung ist bis zum 15. Mai 2019 möglich.

 [GMP News](#)
 [Leitlinienentwurf](#)

PIC/S: Leitlinien zur Klassifizierung von GMP-Mängeln (PI 040-1), November 2018

Die Leitlinien unterstützen eine risikobasierte Klassifizierung von GMP-Mängeln aus Inspektionen und sollen zu einer größeren Einheitlichkeit zwischen Inspektoraten führen. Der Anwendungsbereich soll zukünftig auch auf Mängel der Guten Vertriebspraxis (GVP) ausgedehnt werden.



Die Leitlinien werden am 1. Januar 2019 in Kraft treten und im Vorfeld auf der Webseite der PIC/S veröffentlicht.

 [GMP News](#)
 [PIC/S publications](#)

ICH: Q3C(R7) mit korrigiertem PDE für Ethylenglycol, Oktober 2018

ICH Q3C steht nun in einer revidierten Version 7 zur Verfügung. Die Revision ist auf einen korrigierten PDE-Wert für Ethylenglycol zurückzuführen.

Neuer PDE-Wert Ethylenglycol: 3,1 mg/Tag mit einem Konzentrationsgrenzwert von 310 ppm (zuvor 6,2 mg/Tag und 620 ppm).

 [GMP News](#)
 [ICH Q3C\(R7\)](#)

Schweiz: Heilmittelverordnungspaket IV verabschiedet, September 2018

Das Heilmittelverordnungspaket IV (HMG IV) umfasst sowohl Verordnungen des Bundesrates als auch des Swissmedic Institutsrates. Der Institutsrat hat am 7. September 2018 fünf Verordnungen verabschiedet, am 21. September 2018 hat der Bundesrat über drei weitere Verordnungen entschieden.

Das HMG IV umfasst folgende Instituts- und Bundesratsverordnungen:

- Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV)
- Vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV)
- Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung (KPAV)
- GebV-Swissmedic
- Swissmedic-Personalverordnung

Das revidierte Heilmittelgesetz (HMG 2) sowie der Großteil der revidierten Ausführungsverordnungen (HMG IV) treten am 1. Januar 2019 in Kraft.

 [GMP News](#)
 [Heilmittelgesetz, HMG](#)

Änderungen in der AMWHV und AM-HandelsV, Juli 2018

Zum 13. Juli 2018 sind Änderungen in der AMWHV und der AM-HandelsV in Kraft getreten. Diese wurden im Bundesgesetzblatt Nr. 24 vom 12.07.2018 veröffentlicht.

Für die AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung) betreffen die Änderungen ([BGBl](#) | S. 1082):

- § 1, § 2 und § 36: Änderung von EG-GMP-Leitfaden in EU-GMP-Leitfaden
- § 3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis : Änderung von EG- in EU-GMP-Leitfaden. Außerdem wurde ergänzt, wo die Leitlinie für ATMPs im Leitfaden zu finden ist.
- § 17 Inverkehrbringen und Einfuhr: Die elektronische Übermittlung von Unterlagen wird zulässig.
- § 25 Freigabe zum Inverkehrbringen: Bei einer ausschließlichen Freigabe ist keine zusätzliche Kennzeichnung erforderlich.

In der AM-HandelsV (Arzneimittelhandelsverordnung) sind die folgenden Abschnitte aktualisiert worden ([BGBl](#) | S. 1081):

- § 4a Bezug und Rücknahme von Arzneimitteln: Absatz (2) Satz 5. wurde entfernt. Absatz (3) wurde erweitert um Betriebe, die Arzneimittel von anderen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union beziehen.
- § 5 Lagerung: In Absatz 3 zu gefälschten Arzneimitteln, wurden Satz 1 und Satz 3 ergänzt.
- § 6 Auslieferung: Es wurden Ergänzungen zur Überprüfung der Sicherheitsmerkmale und zur neu zulässigen elektronischen Übermittlung von Unterlagen vorgenommen.

↔ [GMP News](#)
↔ [BGBI](#)

EU GMP: Finaler Anhang 2 zur Herstellung biologischer Wirkstoffe und Arzneimittel, Juni 2018

Der revidierte Anhang 2 "*Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use*" des EU-GMP-Leitfadens ist seit dem 26. Juni 2018 in Kraft. Er ist nun nicht mehr länger für Arzneimittel für Neuartige Therapien (ATMPs) anwendbar. Dieser Bereich wurde als eigenständige Leitlinie unter einen neuen Part IV des EudraLex Volume 4 ausgegliedert.

Die Leitlinie zu ATMPs ist seit dem 22. Mai 2018 in Kraft

↔ [GMP News](#)
↔ [Anhang 2](#)
↔ [Leitlinie zu ATMPs](#)

EU GMP: Finaler Anhang 17 zu Real Time Release Testing, Juni 2018

Die finale Version mit dem neuen Titel "*Real Time Release Testing and Parametric Release*", spiegelt die Anforderungen für die Anwendung des RTRT-Ansatzes. Er ist als Alternative zur routinemäßigen Prüfung des Endproduktes zu sehen. Dieses Konzept kann auch auf Herstellungsprozesse von biologischen Wirkstoffen, Wirkstoffen und Zwischenprodukten angewendet werden.

Das 8-seitige Dokument ist seit dem 26. Dezember 2018 in Kraft und löst die Vorgängerversion aus dem Jahr 2002 ab.

↔ [GMP News](#)
↔ [Anhang 17](#)

EMA: Brexit-Guidances für die Industrie, Juni 2018

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 19. Juni 2018 zwei Dokumente veröffentlicht, die Arzneimittelhersteller von zentral zugelassenen Arzneimitteln bei ihren Brexit-Vorbereitungen unterstützen sollen:

- [Practical guidance](#) for procedures related to Brexit for medicinal products for marketing authorisation holders (MAH)
- [Questions and Answers](#) related to the United Kingdom's withdrawal from the European Union with regard to the medicinal products for human and veterinary use within the framework of the Centralised Procedure.

↔ [GMP News](#)
↔ [Q&A](#)
↔ [Webseite der EMA zum Brexit](#)

PIC/S: Neue Leitlinien veröffentlicht, Juni 2018

In Anpassung an den EU-GMP-Leitfaden sind die folgenden PIC/S-Leitlinien veröffentlicht worden:

- *PIC/S Aide-Memoire on cross-contamination in shared facilities* (PI 043-1).
- *PIC/S Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use* (PI 045-1);
- *PIC/S Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities* (PI 046-1);
- *PIC/S Guidelines on the principles of Good Distribution Practice for active substances for medicinal products for human use* (PI 047-1)
- *PIC/S GMP Guide* (PE 009-14)

Alle Dokumente treten zum 1. Juli 2018 in Kraft und finden sich auf der "Publications"-Webseite der PIC/S.

- ↗ [GMP News](#)
- ↗ [PIC/S Publications](#)

WHO: Technical Report Series Nr. 1010, Mai 2018

Mit der Veröffentlichung des 52. Technischen Reports Nr. 1010 (TRS) der WHO wurden für den Bereich „Quality Assurance – GMP“ folgende Leitlinien final übernommen und zur Anwendung empfohlen:

- *WHO guidelines on good herbal processing practices for herbal medicines* (Annex 1)
- *WHO good manufacturing practices for herbal medicines* (revision) (Annex 2)
- *Guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems* (revision) (Annex 8)
- *Guidance on good practices for desk assessment of compliance with good manufacturing practices, good laboratory practices and good clinical practices for medical products regulatory decisions* (Annex 9)
- *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products* (revision) (Annex 10)

Die finalen Leitlinien der WHO sind in Form von Anhängen gelistet und werden im Nachzug als Einzeldokumente auf der Webseite der WHO veröffentlicht werden.

- ↗ [GMP News](#)
- ↗ [TRS Nr. 1010](#)

EMA: Q&A zu PDE-Werten, April 2018

Im April 2018 hat die EMA ein finales Q&A-Dokument veröffentlicht, das 13 Fragen und Antworten zur risikobasierten Prävention von Kreuzkontaminationen und der Festlegung von PDE-Werten zur gesundheitsbasierten Risikoidentifizierung enthält. Das Q&A nimmt Bezug auf die *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*", die bereits seit Juni 2015 in Kraft ist.

- ↗ [GMP News](#)
- ↗ [Q&A](#)

MHRA: Finale GxP Data Integrity Guidance and Definitions, April 2018

Zwei Jahre nach Vorlage einer Entwurfsleitlinie wurde im April 2018 die 21-seitige finale Version vorgelegt. Insgesamt gesehen reiht sich die Guideline gut in die bisher veröffentlichten Dokumente zur Datenintegrität ein und listet diese auch als Referenzen (z. B. WHO, PIC/S, Annex 11 EU GMP, OECD, EMA).

↪ [GMP News](#)

↪ [Leitlinie](#)

Swissmedic: Aktualisierung des Zulassungsdokuments und FAQ zu Biosimilars, Januar 2018

Die Swissmedic gab bekannt, dass neu für die Vergleichbarkeit mit einem Biosimilar für die Hauptstudien auch ein Vergleichspräparat aus den USA akzeptiert wird. Für ergänzende Studien darf ein Vergleichspräparat neu auch aus Kanada stammen.

Neu muss zusätzlich ein ERA (Environmental Risk Assessment) vorgelegt werden. Die Wegleitung für die Zulassung von Biosimilars und das dazugehörige Fragen und Antworten-Dokument wurden entsprechend aktualisiert.

↪ [GMP News](#)

↪ [Wegleitung für die Zulassung von Biosimilars](#)

↪ [Q&A](#)