

# Vaikuttavien aineiden toimittajien kvalifiointi ja valvonta

Siv Lundström, ylitarkastaja

9.2.2024

# Tarkastus



## Tarkastus

**Toimivaltaisen viranomaisen** suorittama



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Tarkastuksilla valvotaan, että säädöksiä ja niiden nojalla annettuja määräyksiä ja ohjeita noudatetaan käytännössä.

## Auditointi

Jonkun muun suorittama

# Mitkä lääkeainetehtaat viranomaiset tarkastaa?

**Suomessa kaikki** tehdasluvan (MIA) haltijat

- lupa lääkkeiden teolliseen valmistamiseen, lupa klinisten tutkimuslääkkeiden valmistamiseen ja/tai lupa lääkkeiden sopimusanalysointiin

EU/ETA:ssa kukin maa vastaa omien tehtaidensa tarkastuksista ja jäsenmaat hyväksyvät toistensa tarkastukset myös EU/ETA:n ulkopuolella.

## **EU/ETA:n ulkopuolella**

Keskitettyyn myyntilupamenettelyyn liittyvät lääkeainetehtaat EMA:n puolesta (European Medicines Agency)

Lääkeainetehtaat (API) EDQM:n puolesta (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare)

# Vastuut vaikuttavien aineiden hallinnassa

- EU:ssa vastuu vaikuttavan aineen laadusta ja turvallisuudesta on **ensisijaisesti** lopputuotteen valmistajalla/MAH:lla.
- API-valmistajien keskittyvät tarkastusresurssit kasvavat tasaisesti ja resurssien tehokas käyttö on välttämätöntä
- Riskiperusteisten tarkastusohjelmien suunnittelu vaatii luotettavaa tietoa
- Kansainvälinen yhteistyö ja tiedonvaihto
- Tärkeimmät maantieteelliset tuotantoalueet:
  - Kiina
  - Intia
  - Japani
  - Eurooppa

# Auditoinnit, MAH-vastuu

- Lääkeaineiden GMP-mukaisuus (written confirmation, QP Declaration)
  - HUM ja VET- lääkkeille
  - *‘For human and veterinary medicinal products, the QP declaration should be based upon an **audit** of the active substance manufacturers. It is established good practice that the audit should be conducted at the manufacturing site i.e. an on-site audit. Audits should be by or on behalf of the MIAH, by suitably trained and experienced person(s), who may be a third party contractor. The audit cannot be replaced by GMP certificates from a relevant competent authority’ EMA/196292/2014’*

# QP:n vastuu- GMP-auditit

The QP is responsible for assuring that appropriate standards of GMP are in place and that all documentation necessary to do this are available, including when making any batch release decisions. As far as the QP declaration is concerned, the QP is responsible for signing the declaration based upon available documentation from **any audit, ensuring that any required audit has been done independently by well-trained personnel and in sufficient scope as stated in GMP guidance.**

# EU GMP Guide Part II

## Manufacture of active Pharmaceutical Ingredients

# EDQM-tarkastukset



- Tarkastuksen suorittaa yksi EDQM-tarkastaja ja yksi EU/ETA/MRA-viranomaisen tarkastaja
- Tarkastusfrekvenssi perustuu riksiarviointiin 2-5 vuoden välein riippuen puutteiden luokittelusta ja määristä
- Kriittiset puutteet: kaikki valmisteiden CEP:t jäädytetään tai peruutetaan
- Tarkastuksia lähinnä Intiassa ja Kiinassa missä myös 80-90% non-compeista havaitaan



# Vaikuttavien aineiden valmistus ja haasteet

- Paljon valmistusta kolmansissa maissa
- Toimitusketjut ovat monimutkaisia -> maahantuojien vastuu kasvaa
- Enemmistö non-compeista kolmansista maista

# API tehtaiden tarkastukset kolmanissa maissa

- Puutteellinen laatu järjestelmä ja tiedon eheys (data integrity) => suurin syy non-compeihin.
- Liuotinjäämät ja niiden hallinta, – ristikontaminaatio- epäpuhtauksia
- Lopputuotteen valmistajat (MAH) tulisivat parantaa kykyä valitsemaan vaatimustenmukaisia API toimittajia auditoida/ monitoroida valmistajia asianmukaisesti

# Muita asioita API-en liittyen

## API reg ja toimiluvat

- Ilmoitusvelvollisuus API reg tietokantaan kohdistuvat muutokset
- Kolmansista maista tuodut
- Myös tukut, valmistetehtaat

## Jätevesi ja jätteenkäsittely:

- Selvitykset menossa WHO ja komissio
- Anibioottiresistenssi uhka

# Ennakkokysymykset

**Tulisiko API:n CEP:llä kuvatut analyysimenetelmät (esim. jäännösluottimet) validoida vai riittääkö menetelmän verifiointi, kuten farmakopean mukaisille menetelmille?**

**Tulisiko kaikki ei-farmakopean mukaiset analyysimenetelmät validoida vai riittääkö joissain tapauksissa analyysimenetelmän verifiointi (esim. kvalitatiiviset ID-menetelmät)?**

**Mikäli API-valmistajan spesifikaatiolla (CEP:ssa) on sisällytetty jäännösluottimia, voiko lopputuotevalmistaja oman lopputuotteelle laaditun riskiarvion perusteella jättää nämä jäännösluottimet kokonaan analysoimatta raaka-aineesta siten, ettei analyysija tehdä QC kontrollissa lääketehaassa ollenkaan (ei alussa eikä periodisesti) ja viitataan pelkästään API-valmistajan sertifikaattiin ja laadittuun riskiarviointiin.**

# Ennakkokysymykset

- Missä vaiheessa laatusopimus pitää allekirjoittaa API- tai sopimusvalmistajan kanssa, ennen toimittajan kvalifioimista vai kvalifioimisen jälkeen?
  - ensin auditointi/ arviointi 3. osapuolen kautta (varmistua että koskee samaa prosessia)
- API-toimittajien valvontaan kuuluvat API-toimittajien GMP-auditit. Näitä varten laaditaan vuosittaiset auditsuunnitelmat (audit plan/audit programs). Pitääkö audit programmien olla vastuunalaisen johtajan hyväksymiä vai riittääkö korporaatiotason/yhtiön Euroopan laatujohtajan hyväksyntä? Tässä tapauksessa korporaation/Euroopan laatujohtaja ei kuulu GMP-lisenssin omaavan osaston organisaatioon.
  - paikallinen johtaja tulee hyväksyä. Paikallinen johtaja vastaa laadusta.
- Guideline, joka koskee QP deklaraatiota (Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template) määrittelee seuraavasti: Audits of each site for GMP compliance should be undertaken at regular intervals, normally within three years. Justification should be provided if the date since the last audit exceeds this period. Miten vahva tuo ohje 3 vuoden auditvälistä on eli miten tulkitaan tuo "normally"? Voidaanko tämä tulkita niin, että vuosittaisen riskiarvioinnin perusteella auditväliä voidaan pidentää esim. 4 vuoteen ja tämä olisi riittävä peruste kolmen vuoden ylittämiseksi? Tämä kysymys koskee sekä API- että intermediaattivalmistajia.
  - poikkeustapauksessa hyväksytään pidennys. Pitää olla vahva perustelu miksi siirretään 3 vuodesta 4 vuoteen, esimerkiksi COVID.

# Ennakkokysymykset

- Onko Fimean kanta edelleen se, että API-valmistajat pitää on-site auditoida (pelkkä remote audit ei riitä)?
  - ensimmäinen audit on-site jos uusi API-valmistaja. Ainostaan vahvoilla perusteilla ja poikkeustapauksissa voidaan hyväksyä. esimekrkiksi COVID
- Mikäli MAH ulkoistaa QP-sertifiointin tuotteen valmistajalle (esim. CMO:lle), miten MAH:n pitää varmistua jokaisen lopputuote-erän GMP:n ja myyntiluvan mukaisuudesta? Pitääkö MAH:n tarkastaa ja arvioida esim. jokaisen erän batch certificate ja analyysitodistus(Ref. Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders)
  - MAH on loppukädessä vastuussa tuotteen laadusta ja turvallisuudessa. Sopimuksella voi ulkoistaa QP-releasen pätevälle QP:lle (tuotetietämys, QP:lla kaikki tarvittava tieto erän vapauttamiseen saatavilla. QP-tarkastaa erän tietoja.
- Pitääkö CMO:n erän sertifioivalla QP:lle olla pääsy MAH:n tietojärjestelmiin, esim. myyntilupadokumentaatioon tai valitukseen liittyen?
  - pitää olla kaikki erädokumentaatioon ja tuotteen laatuun liittyvää tarvittava tieto saatavilla, joten myös myyntilupaan ja valitukseen liittyvät tiedot.
- Jos MAH on ulkoistanut lopputuotteen valmistuksen CMO:lle ja sekundääripakkauksen sekä final QP-releasen CPO:lle, miten final QP:n on varmistettava valmistuksen ja analytiikan GMP- ja MA-mukaisuus vapautushetkellä?
  - QA-sopimukset, Sopimuksella voi ulkoistaa QP-releasen pätevälle QP:lle. QP:lla kaikki tarvittava tieto erän vapauttamiseen saatavilla. QP-tarkastaa erän tietoja. MAH on loppukädessä vastuussa tuotteen laadusta ja turvallisuudessa.
- Mikäli on sisäinen sopimus siitä, että yhtiössä pääkonttori tarkastavat kaikki PQR:t kokeeko Fimea kuitenkin, että niitä pitää tarkastaa myös VAJ toimesta paikallisesti?
- Vuosittaisessa tuotearviossa tulee arvioida myös ulkoistetun toiminnon valmistusosia (PQR), että tuote on laadultaan myyntiluvan, vaatimusten mukainen ja validoidun prosessin mukainen.

# Tarkastushavainnot

*Kiitos!*