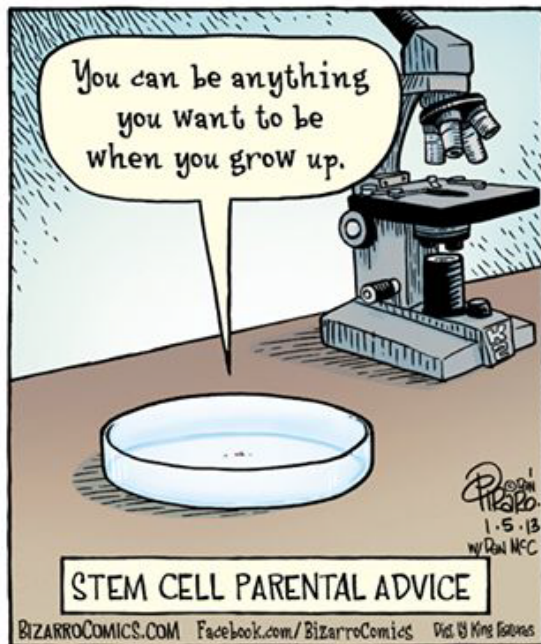


EU GMP Guide Part IV: Guideline on GMP specific to ATMP

Pirjo Hänninen
3.4.2019

ATMP



ATMPs:
 Gene therapy
 medicinal
 products
 Somatic cell
 therapy
 medicinal
 products
 Tissue
 engineered
 products



ATMP EU

REGULATION (EC) No 1394/2007:

“The manufacture of advanced therapy medicinal products should be in compliance with the principles of good manufacturing practice, as set out in Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use”

In EU ATMP products are **medicinal products**, with **special GMP requirements** in EU GMP Guide Part 4:

- Manufacturing and controls both commercial and clinical trial products according to EU GMP

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf

REGULATION (EC) No 1394/2007 highlights

- ATMP määritelmä
- Luokitellaan lääkkeeksi
- Myyntilupa :Keskitetty menetelmä
- CAT, the Committee for advanced Therapies

Eudralex Volume 4- Good Manufacturing practise guidelines

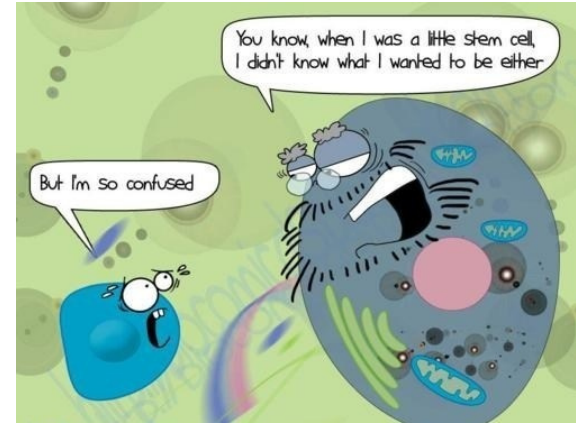
- **Part IV - GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products**
- https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf
 - Julkaistiin 12/2017, voimaan 5/2018
 - Erillinen itsenäinen dokumentti
 - Sisältää osia/tekstiä Part I ja annexit
 - Joitain viittauksia annex 1, Annex 11 ja Annex 12
 - Koskee sekä kansallisen ATMP luvan että ATMP GMP toimiluvan haltijoita

Part IV ATMP rakenne ja vertailu muihin GMP guideihin

1. Introduction- quality system (ch1), self inspection ch 9
2. Risk- Based approach – ei ole Part I tai annexeissa
3. Personnel- ch 2
4. Premises – ch 3 ja annex 1 ja 2
5. Equipment – ch 3 ja 6, annex 1
6. Documentation – ch 4 , annex 2 ja 11
7. Starting and raw materials – ch 5 ja 4, annex 2, Part II
8. Seed lot and cell bank system – annex 2
9. Production- ch 5 annex 1
10. Qualification and Validation – annex 11, 13 ja 15
11. Qualified person and batch release – ch 2, annex 2, 13 ja 16
12. Quality control – ch 6, annex 19
13. Outsourced activities – ch 7
14. Quality defects and product recalls – ch 8, annex 2 ja 13
15. Environmental control measures for ATMPs containing or consisting of GMOs –annex2
16. Reconstitution of product after batch release – annex 13
17. Automated production of ATMPs- ei vastaavuutta

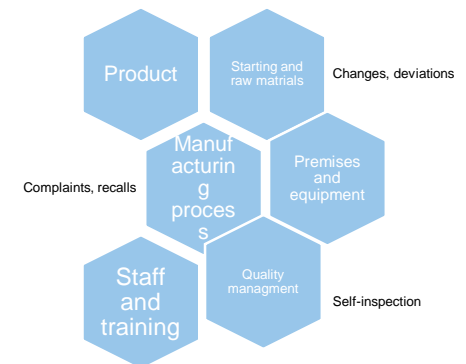
Part IV- RBA

- RBA (risk based approach)
 - Haasteelliset lähtömateriaalit
 - Lopputuotteen ”vaihtelevuus” johtuen lähtömateriaalin biologisesta alkuperästä
 - Innovatiivisia uusi lääkkeitä, nopeasti muuttuva ala
 - tuo joustavuutta, mutta valmistajalla vastuu tuotteen riskitekijät huomioiden kontrolloida ja vähentää riskejä koskien valmistusprosesseja
 - IMP:ssä prosessin kehityksen myötä tulee lisää tietoa, joka tulee hyödyntää riskien hallinnassa
 - Kaupallisissa ATMP valmisteissa RBA tulee olla MA mukainen
 - Esim RBA raaka-aineille, testaukselle



Part IV- 4 premises

- Multi-product facility
 - Muitakin valmisteita kuin ATMP valmistuksessa
 - Erilliset tilat, kampanjavalmistus
 - Virusvektoreiden valmistus samoissa tiloissa



Part IV – 11 Qualified person and batch release

- QP velvollisuudet sekä kaupallisessa että IMP vapautuksessa (Article 49/2001/83)
- 11.3.3 valmistuspaikan sijainti, keskuspaikka/hajautetut valmistuspaikat
- 11.15 – 11.19 ATMP tuotteen maahantuonti, kiireelliset, pienitilavuuksiset (Re-test)
- 11.5 OOS tuotteiden annostelu
 - Poikkeustapaus
 - Hoitavan lääkärin suostumus käyttää OOS tuotetta (unreleased by QP) , kirjallisesti

Part IV – 16 reconstitution , 17- automation

- 16 ”valmiiksi saattaminen”
 - Annostelupaikassa, ei GMP aluetta
 - Ei ole osa GMP valmistusta
 - Perusteltava miksi ei voi tehdä GMP ympäristössä
 - Prosessi tulee kuvata (MA, CTA)
 - Jos myyntiluvallinen tuote , prosessi tulee olla validoitu
 - Esim: sulatus, pesu, puskurin vaihto, sentrifugointi
- 17 automatisoitu valmistus
 - Valmistajan vastuulla laitteen käyttö (CE merkattu medical device)
 - Kvalifiointi, URS tehtävä, huolto ja ylläpito