

Anforderungen an die Qualitätsdokumentation im Rahmen von Verlängerungsverfahren

AGES PharmMed, 26.11.2009

Mag. Dr. Peter Platzer
Abteilungsleiter
Arzneimittelqualität
AGES PharmMed

RENEWAL Arzneyspezialitäten



Inhalt

- Neues Formblatt
- Dossier Check

RENEWAL Arzneyspezialitäten



gesetzlich erforderliche Unterlagen...

... eine **konsolidierte Fassung der Zulassungs- bzw. Registrierungsunterlagen in Bezug auf Qualität, Unbedenklichkeit und gegebenenfalls Wirksamkeit** vorzulegen, in der alle seit Erteilung der Zulassung bzw. Registrierung vorgenommenen Änderungen berücksichtigt wurden.

RENEWAL Arzneyspezialitäten

Was ist unter einer konsolidierte Fassung der Zulassungsunterlagen zu verstehen?








alle Änderungen werden in ein Dossier eingearbeitet
=> es gibt ein vollständiges "Dossier in einem"

alle Änderungen werden dem/einem Ursprungsdossier
chronologisch beigeschlossen
=> es gibt ein vollständiges "Dossier in Schichten"

Renewal - "Dossier in einem"

"Dossier in einem" – Vorteile für die Gutachter

-  Übersichtlichkeit
-  Wiederfindbarkeit
-  schnelle Orientierung im Dossier
-  Begutachtung wird erleichtert
-  Effizienzsteigerung

Renewal - "Dossier in Schichten"

"Dossier in Schichten" – offen verbliebene Fragen



Alter der Ursprungsdokumentation

Vollständigkeit sichergestellt

Übersichtlichkeit gewährleistet

Wiederfindbarkeit verzögert

RENEWAL Arzneyspezialitäten

Neues Formblatt gemäß § 20 AMG



Folgende Qualitäts-relevante Unterlagen sind dem Renewal §20 beizufügen

- Angaben zum Wirkstoffhersteller, CEP, ASMF
- Angaben zum Chargenfreigeber
- aktuelle Auflistung aller involvierter Wirkstoffhersteller/Hersteller/Chargenfreigeber
- Bestätigung der GMP-Konformität des Wirkstoffherstellers
- aktuelle Herstellungserlaubnis bzw. GMP-Zertifikat jedes Herstellers/Chargenfreigebers
- chronologische Liste aller Änderungen seit Zulassung
- letztgültige Fassung FI, GI und KE
- update der Qualitätsdokumentation

RENEWAL Arzneyspezialitäten § 20 AMG

Angaben zum Wirkstoffhersteller



- Identifizierung aller Wirkstoffhersteller
- Überprüfung, ob vorgelegtes CEP valide und aktuell.
- Überprüfung, ob vorgelegter ASMF komplett und aktuell (Angabe der Versionsnummern und Vorlagedaten des Applicants und Restricted Parts).

RENEWAL Arzneyspezialitäten § 20 AMG

aktuelle Auflistung aller involvierter
Wirkstoffhersteller/Hersteller/Chargenfreigeber

umfassende Liste aller involvierter
Wirkstoffhersteller/Hersteller/
Chargenfreigeber erforderlich



- ✓ schneller Überblick
- ✓ Übersichtlichkeit gewährleistet

RENEWAL Arzneyspezialitäten § 20 AMG

Bestätigung der GMP-Konformität des Wirkstoffherstellers

aktuelle Herstellungserlaubnis bzw. GMP-Zertifikat jedes Herstellers/Chargenfreigebers



- Bestätigung der GMP-Konformität des Wirkstoffherstellers durch die Qualified Person
⇒ auch bei Verwendung von CEPs
- aktuelle Herstellungserlaubnis bzw. GMP-Zertifikat jedes Herstellers/Chargenfreigebers
⇒ nicht älter als drei Jahre

RENEWAL Arzneispezialitäten § 20 AMG

chronologische Liste aller Änderungen seit Zulassung



- ✓ schnellerer Überblick über den gesamten Lebenszyklus der Arzneispezialität
- ✓ rasche Identifikation gravierender Änderungen

RENEWAL Arzneyspezialitäten § 20 AMG

update der Qualitätsdokumentation – aktuell



- vollständige, aktuelle, gut strukturierte chemisch-pharmazeutische Dokumentation
human: CTD – Modul 3 bevorzugt

Validation/Checklist

Invalid, wenn

- Antragsformblatt nicht komplett ausgefüllt
- GMP-Zertifikat älter als drei Jahre
- Keine AIM-GMP-Erklärung des Herstellers/Chargenfreigebers
- CEP invalid oder ungültig
- Kein "Restricted Part" des ASMF übermittelt

Anforderungen an die Qualitätsdokumentation von Arzneimitteln

3. Modul 3: Chemische, pharmazeutische und biologische Informationen zu Arzneimitteln, die chemische und/oder biologische Wirkstoffe enthalten
 - 3.1. Format und Präsentation
 - 3.2. Inhalt: wesentliche Grundsätze und Anforderungen
 - 3.2.1. Wirkstoff(e)
 - 3.2.1.1. Allgemeine Informationen und Informationen über die Ausgangs- und Rohstoffe
 - 3.2.1.2. Herstellungsprozess des Wirkstoffs/der Wirkstoffe
 - 3.2.1.3. Charakterisierung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe
 - 3.2.1.4. Kontrolle des Wirkstoffs/der Wirkstoffe
 - 3.2.1.5. Referenzstandards oder -materialien
 - 3.2.1.6. Behältnis und Verschlusssystem des Wirkstoffs
 - 3.2.1.7. Stabilität des Wirkstoffs/der Wirkstoffe
 - 3.2.2. Fertigarzneimittel
 - 3.2.2.1. Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels
 - 3.2.2.2. Pharmazeutische Entwicklung
 - 3.2.2.3. Herstellungsprozess des Fertigarzneimittels
 - 3.2.2.4. Kontrolle der Hilfsstoffe
 - 3.2.2.5. Kontrolle des Fertigarzneimittels
 - 3.2.2.6. Referenzstandards oder -materialien
 - 3.2.2.7. Behältnis und Verschluss des Fertigarzneimittels
 - 3.2.2.8. Haltbarkeit des Fertigarzneimittels

Qualitätsdokumentation Wirkstoff

Module 3.2.S		Part II
3.2.S.1	Allgemeine Information	II C 1.2
3.2.S.2	Herstellung	II C 1.2.3+4
3.2.S.3	Charakterisierung	II C 1.5+6
3.2.S.4	Kontrolle des Wirkstoffes	II C 1.1 II C 1.2.5+7
3.2.S.5	Referenzstandards	II C 1.2.5+7
3.2.S.6	Abpackung	
3.2.S.7	Stabilität	II F 1

Qualitätsdokumentation Fertigprodukt

Module 3.2.P		Part II
3.2.P.1	Beschreibung und Zusammensetzung des FP	II.A
3.2.P.2	Pharmazeutische Entwicklung	II.A.4
3.2.P.3	Herstellung	II.B
3.2.P.4	Kontrolle der Hilfsstoffe	II.C.2
3.2.P.5	Kontrolle des Fertigproduktes	II.E
3.2.P.6	Referenzstandards	
3.2.P.7	Abpackung	II.C.3
3.2.P.8	Stabilität	II.F.2
5.3.1.2	Comparative BA and Bioequivalenz (BE) Study Reports	II.G

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung

Renewal §20 - Wirkstoff



- Wirkstoffdokumentation
 - Certificate of Suitability (CoS)
 - Active Substance Master File (ASMF)
 - vollständige Dokumentation - im Dossier beinhaltet

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung

Renewal §20 - Wirkstoff



- Wirkstoffdokumentation
Certificate of Suitability (CEP = CoS)
- Kopie des aktuell gültigen CoS muss dem Dossier beigeschlossen werden.
[www.edqm.eu – databases certification]
- „Declaration of Access“ möglich
- Ist eine „Re-test Period“ am CoS angeführt?

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung Renewal §20 - Wirkstoff

www.edqm.eu -> databases -> certification

Certificates Results - Mozilla Firefox

http://extranet.pheur.org/4DLink1/4DCGI/Query_CEP?SelectName=1&Contains=1&SubName=amox&SWTP=1&OK=Search

Meistbesuchte Seiten HELP.gv.at - Ihr Weg... AGES: Homepage LISA https://www.edqm.eu...
European Directorate for the Quality of... Certificates catalogue Certificates Results

[New Search](#)

Substance Number	Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Issue Date	Status	Type
260	Amoxicillin trihydrate Powder, compacted and micronised powder	KDL Biotech Limited IN 400 018 Mumbai	R0-CEP 1997-129-Rev 00	24/01/2005	SUSPENDED	Chemistry
577	Amoxicillin sodium Sterile, Process Y	Amifarma S.L. ES 08389 Palafolls (Barcelona)	R1-CEP 1998-002-Rev 00	09/09/2003	WITHDRAWN BY HOLDER	Chemistry
577	Amoxicillin sodium Sterile, Process E	Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès	R1-CEP 1999-036-Rev 04	18/09/2008	VALID	Chemistry
260	Amoxicillin trihydrate	SHIJIAZHANG PHARMA GROUP ZHONGHE PHARMACEUTICAL CO LTD CN 010206 Tuoketuo	R0-CEP 2007-315-Rev 00	30/06/2009	VALID	Chemistry

Fertig

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung

Renewal §20 - Wirkstoff



- Wirkstoffdokumentation
Active Substance Master File (ASMF)
- Wurden beide Teile des ASMFs in der letztgültigen Version übermittelt?
„Applicants Part“ (AP) und „Restricted Part“ (RP)
- Wurde der „Letter of Access“ vorgelegt?
- Aufbau des ASMFs
 - ✓ human: gemäß CTD
 - ✓ veterinär: gemäß NtA veterinary format oder CTD

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung

Renewal §20 - Wirkstoff



- Kontrolle des Wirkstoffes
 - Liegt eine Wirkstoffspezifikation vor, die geeignet ist die Qualität des Wirkstoffes zu kontrollieren?
 - ✓ Verunreinigungen (ggfs. qualifiziert)?
 - ✓ Restlösungsmittel?
 - ✓ Katalysatoren?
 - ✓ Genotoxische Verunreinigungen? – zumeist beim Renewal nicht nötig
 - Liegen aktuelle Prüfergebnisse des Wirkstoffes aller Hersteller vor (weniger als drei Jahre)?

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung

Renewal §20 - Wirkstoff



- Stabilität des Wirkstoffes
 - Für den Wirkstoff darf es nur eine gemeinsame Spezifikation für Freigabe und Stabilität geben
 - Keine Stabilitätsdaten des Wirkstoffes erforderlich, wenn...
 - ✓ CEP mit definierter Re-test Period
 - ✓ Bestätigung, jede Charge vor Verarbeitung zu prüfen

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung Renewal §20 - Fertigprodukt



- Zusammensetzung/Pharmazeutische Entwicklung
 - Stimmt die aktuelle Zusammensetzung noch mit der letztgenehmigten Zusammensetzung über?
 - Ist das Verabreichen geteilter Tabletten vorgesehen?
 - Sind die Kompatibilitäten nachgewiesen?
 - Ist eine Prüfung der Anbruchsstabilität erforderlich?

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung

Renewal §20 - Fertigprodukt



- Kontrolle des Fertigarzneimittels
 - Liegt eine Fertigproduktspezifikation vor, die geeignet ist die Produktqualität zu kontrollieren?
 - ✓ Verunreinigungen (ggfs. „Qualification by Use“)?
 - ✓ Restlöschungsmittel?
 - Liegen aktuelle Prüfergebnisse des Fertigproduktes aller tatsächlichen Hersteller vor (drei Produktionschargen, jünger als drei Jahre)?

Dossier Check - Lernen aus der Erfahrung

Renewal §20 - Fertigprodukt



- Haltbarkeit des Fertigarzneimittels
 - Liegt eine Laufzeitspezifikation vor, die geeignet ist, die Produktqualität zu kontrollieren?
 - Sind die Grenzwerte für Verunreinigungen durch gefundene Daten gerechtfertigt?
 - Liegen aktuelle Stabilitätsdaten jedes Fertigproduktherstellers vor?
 - Ist die beantragte Laufzeit durch die vorgelegten Daten abgedeckt?

**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit**