

**Berényi Vilmos**

**Silvestris & Szilas Kft**

**GMP változások**

**WIL-ZONE**

- vegyész, analitikai kémiai szakmérnök
- akkreditált minőségügyi rendszermenedzser
- regisztrált vezető felülvizsgáló

E-mail: [info@wil-zone.hu](mailto:info@wil-zone.hu)  
 berenyi@gmail.com  
 Mobil: 06-70-327-91-78  
[www.wil-zone.hu](http://www.wil-zone.hu)  
[www.validalas.eu](http://www.validalas.eu)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**WIL-ZONE Tanácsadó Iroda**

- Minőségügyi (ISO 9001) rendszerek
- GMP, GLP, GDP, GACP
- Validálások, kvalifikálások, tesztelés
- Kockázatelemzés
- Akkreditált laborok felkészítése, ISO 17025
- KIR, IBIR, MEBIR
- Vezetési és szervezetfejlesztési tanácsadás
- Projektfelügyelet
- Statisztika, SPC, minőségtechnikák
- Audit, átvilágítás, felülvizsgálat, inspekcio

2

---

---

---

---

---

---

---

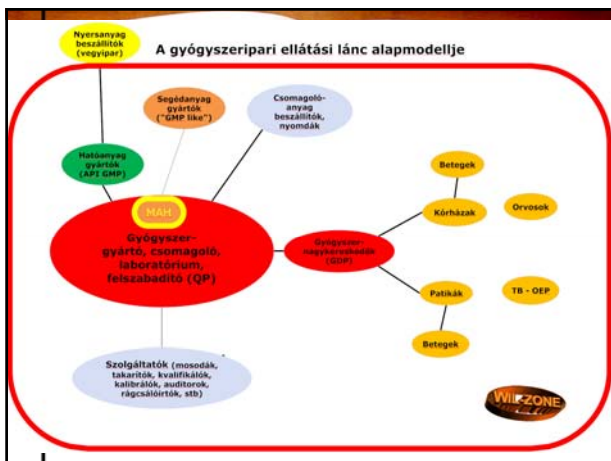
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Minőségirányítási változások

- Dokumentumok, dokumentációs rendszer
- Dokumentált információk
- A szervezet és környezetének megértése
- Az érdekelt felek szükségleteinek és elvárásainak megértése
- Kockázatelemzés
  - lehet „ösztönös, vagy dinamikusan átgondolt”
- Megelőző intézkedések

5

---

---

---

---

---

---

---

---

### EU-GMP jogi aktualitások

- Chapter 2 Personnel (16 February 2014)
- Part 2 Basic requirements for active substances used as starting materials (August 2014)
- Chapter 6 Quality Control (1 October 2014)
- Chapter 3 Premise and Equipment (1 March 2015)
- Chapter 5 Production (1 March 2015)
- Chapter 8 Complaints and Product Recall (1 March 2015)
- Annex 15 Qualification and validation (1 October 2015)
- Annex 16 Certification by a Qualified person and Batch Release Deadline for coming into operation: 15 April 2016

---

---

---

---

---

---

---

---

## EU-GMP jogi aktualitások

- Chapter 2 Personnel (16 February 2014)
  - **Senior Management**
    - ultimate responsibility to ensure an effective quality management system
    - **quality objectives**
    - establish a quality policy
    - participate in the management review
    - **maintain the quality management system and continually improve its effectiveness**
    - provide all resources needed
  - **Head of Quality Assurance**
  - **Consultants**
    - adequate education, training, and experience
    - qualifications need to be documented

---

---

---

---

---

---

---

---

## EU-GMP jogi aktualitások

- **Part 2 Basic requirements for active substances used as starting materials (August 2014)**
  - Annex 20 → Part III
  - Section 17 gives guidance to parties who, among others, **distribute or store an active substance or intermediate.** This guidance is expanded in the guideline on the principles of good distribution practices for active substances for medicinal products for human use referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC.

---

---

---

---

---

---

---

---

## API GDP

- Guidelines of 19 March 2015 on **principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use**
- az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek hatóanyagaira vonatkozó **helyes forgalmazási gyakorlat** elveiről (2015/C 95/01)
  - a közvetítés kivételével...?
    - Hatóanyagok értékesítésével vagy beszerzésével kapcsolatos bármely tevékenység, **kivéve** az anyagok fizikai kezelését, és amely valamely másik jogi vagy természetes személy nevében folytatott és független tárgyalás formájában valósul meg
  - nem alkalmazandók a hatóanyag-intermedierekre
  - az elektronikus raktárkezelési rendszereket validálni kell

9

---

---

---

---

---

---

---

---

**EU-GMP jogi aktualítások**

- **Chapter 6 Quality Control (1 October 2014)**
  - Laboratory equipment should not be routinely moved between high risk areas to avoid accidental cross-contamination. In particular, the microbiological laboratory should be arranged so as to minimize risk of cross-contamination.
  - A procedure for the investigation of **Out of Specification** and **Out Of Trend** results - Any out of trend or out of specification data should be addressed and subject to investigation
  - The **sampling plan** used should be appropriately justified and based on a risk management approach
  - A laboratory that is using a testing method and which did not perform the original validation, should verify the appropriateness of the testing method
  - **Results of parameters identified as quality attribute or as critical should be trended**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**EU-GMP jogi aktualítások**

- **Chapter 6 Quality Control (1 October 2014) folyt.**
  - Reference standards - Their qualification and certification as such should be clearly stated and documented
  - Technical transfer of testing methods
    - **original validation** of the method(s) should be reviewed
    - a **gap analysis** should be performed and documented
    - the transfer of testing methods from one laboratory (transferring laboratory) to another laboratory (receiving laboratory) should be described in a detailed **protocol**
    - **deviations** from the protocol should be investigated
    - the **technical transfer report** should document the comparative outcome of the process and should identify areas requiring further test method revalidation

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**EU-GMP jogi aktualítások**

- **Chapter 3 Premise and Equipment (1 March 2015)**

<i>Production Area</i>	<i>Production Area</i>
<p>3.6 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks. Quality Risk Management principles should be used to assess and control the risks.</p> <p>Depending of the level of risk, it may be necessary to dedicate premises and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk presented by some medicinal products.</p> <p>Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk because:</p> <p>i. the risk cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures,</p> <p>ii. scientific data from the toxicological evaluation does not support a controllable risk (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta lactams) or</p> <p>iii. relevant residue limits, derived from the toxicological evaluation, cannot be satisfactorily determined by a validated analytical method.</p> <p>Further guidance can be found in Chapter 5 and in Annexes 2, 3, 4, 5 &amp; 6</p>	<p>order to minimise the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as highly sensitising materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. from live micro-organisms). The production of certain additional products, such as certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxics, certain highly active drugs and non-medicinal products should not be conducted in the same facilities. For those products, in exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of medicinal products.</p>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## EU-GMP jogi aktualitások

- **Chapter 5 Production (1 March 2015)**
  - A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured.
  - **Factors including:** facility/equipment design and use, personnel and material flow, microbiological controls, physico-chemical characteristics of the active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products should also be taken into account.

---

---

---

---

---

---

---

---

- **Technical Measures**
- **Organisational Measures**
- Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness **should be reviewed periodically** according to set procedures
- The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the **extent of technical and organisational measures** required to control risks for cross-contamination.

---

---

---

---

---

---

---

---

## EU-GMP jogi aktualitások

- **Chapter 8 Complaints (Quality defects) and Product Recall (1 March 2015)**
  - Cooperation with Competent **authority** (need for recall prior to information of authority), references to chapter 1 & chapter 7
  - Independence of **Marketing and sales**
  - **Early phases** of investigation and **Decision making** process including **Root Cause Analysis** and CAPA
  - Risk reducing actions & **Quality Risk Management**
  - Focus on **adverse event and trending**
  - **Recalls prior to a root cause analysis**
  - **Scope of recall** regarding the distribution network (how far...)
  - Missing recall due to **short shelf-life products**
  - Details regarding **Rework**
  - **Special attention to falsification** (vs counterfeit)
  - **Mock recall**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Annex 15 Qualification and validation  
2001. szeptember**

- A **létesítmények, berendezések, folyamatok jelentős változtatásait**, melyek a termék minőségére hatást gyakorolhatnak validálni kell.
- Ahhoz, hogy a validálás alkalmazási területét és mértékét meghatározzák, **kockázatbecslést** kell alkalmazni.
- Írott **tervet (protokollt)** kell készíteni, mely tartalmazza a kvalifikálás és validálás folyamatát.
  - A terveket felül kell vizsgálni és jóvá kell hagyni.
  - A validálási tervnek tartalmaznia kell a kritikus lépéseket és az elfogadhatósági határértékeket.

16

---

---

---

---

---

---

---

---

**Annex 15 Qualification and validation  
2001. szeptember**

- **Jelentést** kell készíteni, melyben az eredményeket összegzik, utalva a kvalifikálás és/vagy validálási tervekre.
- Minden **eltérést**, a következtetések levonásával együtt fel kell jegyezni, beleértve a **hiányosságok** pótlására irányuló javaslatokat is.
- Egy megfelelő kvalifikálás végrehajtását követően a kvalifikálásban vagy validálásban következő lépéshez szükséges hivatalos **felszabadítás** formája írásos jóváhagyás legyen.

17

---

---

---

---

---

---

---

---

**Annex 15 Qualification and validation  
2001. szeptember DQ**

- **Tervezési kvalifikálás (Design Qualification)**
- Dokumentált igazolása annak, hogy a létesítmények, berendezések, vagy rendszerek előterjesztett műszaki tervei alkalmasak a tervezett célokra
- Az új létesítmények, rendszerek, vagy berendezések validálásának első lépése a tervezés kvalifikálás kell legyen.
- A tervezés GMP megfelelőségét bizonyítani és dokumentálni kell.
- URS meghatározása (specifikáció, ajánlat, megrendelés, tender)
- **Tervek (basic design, kiviteli, megvalósulási)**

18

---

---

---

---

---

---

---

---

## Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember IQ

- **Telepítési kvalifikálás (Installation Qualification)**
- Dokumentált igazolása annak, hogy a rendszerek megfelelnek a jóváhagyott műszaki terveknek, a gyártói ajánlásoknak és/vagy a felhasználói követelményeknek
- A telepítési kvalifikálást új, vagy átalakított létesítményeken, rendszereken és berendezéseken kell elvégezni. *Minimum:*
  - a) a berendezések, csővezetékek, kiszolgáló rendszerek, műszerek telepítését, amit az érvényes minőségi követelmények szerint ellenőriztek;
  - b) a gyártói ajánlások, felhasználói és karbantartási követelmények gyűjteményét és összevetését;
  - c) a kalibrációs követelményeket;
  - d) a szerkezeti anyagok tanúsítását.

19

---

---

---

---

---

---

---

---

## Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember OQ

- **Működési kvalifikálás (Operational Qualification)**
- Dokumentált igazolása annak, hogy a felszerelt, vagy módosított berendezések, vagy rendszerek az előírtaknak megfelelően működnek az előrelátható működési tartományokban
- Az IQ után kell következnie. Minimum tartalmaznia kell:
  - a) olyan vizsgálatokat, amelyeket folyamatok, rendszerek és a berendezések ismeretében fejlesztettek ki,
  - b) olyan vizsgálatokat, melyek az alsó és felső határértéket felölelő körülményt vagy körülményeket is tartalmazzák, amelyeket olykor „legrosszabb eset”-nek (worst case) is neveznek.

20

---

---

---

---

---

---

---

---

## Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember OQ

- **Működési kvalifikálás (Operational Qualification)**
- Sikeres végrehajtása nyomán véglegesítendő a kalibrálási, kezelési és a tisztítási eljárásokra, a dolgozók betanítására és a megelőző karbantartásra vonatkozó követelmények. Ez lehetővé teszi a létesítmények, a rendszerek és a berendezések hivatalos „felszabadítását”.
- Moduláris mérések, tesztek
- Stressz tesztek

21

---

---

---

---

---

---

---

---

## Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember PQ

- **Üzemelési/Teljesítmény kvalifikálás (Performance Qualification)**
- Dokumentált igazolása annak, hogy az egymással összekapcsolt berendezések és segédrendszerek képesek a jóváhagyott gyártási módszer és specifikációk alapján hatékony és reprodukálható teljesítmény nyújtására
- Az elvégzett és megfelelő OQ után következzen. Minimum:
  - a) olyan vizsgálatokat, amelyekben a gyártás során használt anyagokat, azok minősített helyettesítő anyagait, vagy szimulált terméket alkalmaznak, amelyeket folyamatok, létesítmények, rendszerek, vagy berendezések ismeretében fejlesztettek ki;
  - b) olyan vizsgálatokat, melyek az alsó és felső működési határértéket felölelő körülményt vagy körülményeket is tartalmazzák.
- „Bár a PQ különálló tevékenységként van leírva, esetenként, érdemes a működési kvalifikálással együtt elvégezni.”

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember

- **Használatban lévő létesítmények, rendszerek és berendezések kvalifikálása**
  - A működő berendezések kritikus változóinak működési paramétereit és határértégeit igazoló és támogató bizonyítékoknak kell rendelkezésre állnia.
  - Ezt kiegészítve dokumentálni kell a kalibrálási, a tisztítási, a megelőző karbantartási és gyártási műveleteket, valamint a dolgozók betanításának műveleteit és az erről készült feljegyzéseket.

23

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A legfrissebb előírások - EU

- 2015. október 1 - Annex 15 Qualification and validation (16 vs 11 oldal)
  - "justified and documented" risk analysis több helyen is!
  - "Validation planning" >>> "Organisation and Planning for Qualification and Validation" (Life cycle)
  - "ongoing validation strategy" (Retrospektív validálás nem elfogadható többé...!)
  - "good documentation practices", "knowledge management", „validation life cycle”
  - **URS** (szükséges a DQ-ban igazolni)
  - **FAT + SAT** tesztek (nem kötelező az ismétlés!), **IOQ**
  - Requalification fejezet az in-use equipment qualification helyett

24

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## A legfrissebb előírások - EU

- site transfers and ongoing process verification
- verification of transportation
- validation of packaging (primer és szekunder is!)
- validation of utilities
  - szezonális megfontolások!
- EMA guide:
  - Traditional process validation
  - Continuous process verification
  - Hybrid approach
  - Design space verification
  - Standard/non-standard processes

25

---

---

---

---

---

---

---

---

## A legfrissebb előírások – EU GDP

- „Iránymutatások (2013. március 7.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes nagykereskedelmi gyakorlatáról” (2013/C 68/01)
  - 3.3.1. Számítógépes rendszerek - **használatbavétel előtt** megfelelő validáló és ellenőrző vizsgálatokkal igazolni kell, hogy a rendszer képes a kívánt eredmények pontos, következetes és megismételhető elérésére.
  - A rendszerről írásos, részletes **leírást** kell készíteni. Ezt naprakész állapotban kell tartani. (pl. alapelvek, célkitűzések, biztonsági intézkedések ismertetése, a rendszer alkalmazási köre és fő jellemzői, a számítógépes rendszer alkalmazásának módja, valamint az, hogy milyen kölcsönhatásban áll más rendszerekkel.)

26

---

---

---

---

---

---

---

---

## A legfrissebb előírások – EU GDP

- „Iránymutatások (2013. március 7.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes nagykereskedelmi gyakorlatáról” (2013/C 68/01)
  - Az adatok számítógépes rendszerbe táplálását vagy módosítását kizárólag az **erre felhatalmazott személyek** végezhetik.
  - Az **adatok biztonságát** fizikai és elektronikus úton kell biztosítani, és azokat a véletlen vagy illetéktelen módosításoktól védeni kell.
  - A tárolt **adatok hozzáférhetőségét** időszakonként ellenőrizni kell.

27

---

---

---

---

---

---

---

---

## A legfrissebb előírások – EU GDP

- „Iránymutatások (2013. március 7.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes nagykereskedelmi gyakorlatáról” (2013/C 68/01)
  - Az adatokat rendszeres időközönként készített **biztonsági másolatokkal** kell védeni.
  - A biztonsági másolatokat a nemzeti jogszabályban megállapított időtartamig, de **legalább öt évig** egy különálló és biztonságos helyen kell megőrizni.
  - A rendszer **hibája vagy leállása** esetén követendő eljárásokat protokollban kell szabályozni. E protokollnak az adatvisszaállítási rendszerekre is ki kell terjednie.

28

---

---

---

---

---

---

---

---

## A legfrissebb előírások – EU GDP

- „Iránymutatások (2013. március 7.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes nagykereskedelmi gyakorlatáról” (2013/C 68/01)
  - A berendezéseket és folyamatokat alkalmazásuk előtt és bármilyen jelentős változást – pl. javítást vagy karbantartást – követően **egyenként** minősíteni és/vagy validálni kell.
  - A megállapított eljárásoktól való **eltéréseket** dokumentálni kell, és az eltérések kiigazítása és azok újbóli előfordulásának elkerülése érdekében további (korrekciós és megelőző) intézkedésekről kell
  - A beérkezett, a szállított vagy a közvetített gyógyszerekkel kapcsolatos valamennyi ügyletről vételi/eladási számlák, szállítólevelek formájában, vagy elektronikus, illetve bármilyen más formában **nyilvántartást** kell vezetni.

29

---

---

---

---

---

---

---

---

## 53/2004. (VI. 2.) ESzCsM rendelet a gyógyszerekkel folytatott nagykereskedelmi és párhuzamos import tevékenységről

- A forgalmazott termékekről olyan **elektronikus nyilvántartást kell vezetni**, amelynek alapján a forgalmazás bármely fázisában azonosítható a termék. A nyilvántartásnak legalább a következő adatokat kell tartalmaznia:
  - a) a termék neve, gyógyszeranyag esetén minősége;
  - b) a termék hatásfokossága;
  - c) kiszerezési egység;
  - d) gyártási tételszám;
  - e) lejárat idő;
  - f) a gyártó megnevezése;
  - g) ha nem közvetlenül a gyártótól érkezett, a szállító megnevezése is;
  - h) a beérkezett, a szállított vagy a közvetített mennyiség, az érkezés vagy szállítás dátuma;
  - i) a vevő (megrendelő) neve, címe;
  - j) a vevőnek (megrendelőnek) szállított mennyiség és a kiszállítás dátuma;
  - k) az egységes termékazonosító (EAN) kód, ha az a terméken szerepel;
  - l) forgalomba hozatali engedélyezési szám;
  - m) a termék státusza (eladható készletbe helyezett vagy nem megfelelő);
  - n) a termék minőségbiztosítási száma;
  - o) a termék raktári helykódja;
  - p) a visszáruként visszavett termékek a vevő megnevezésével együtt.
- Ezen nyilvántartást és az annak alapját képező papír alapú dokumentációt annak keletkezését követő 5 éven keresztül - az engedély visszavonása után is - a hatáskörrel és illetékességgel rendelkező hatóságok számára ellenőrzési célból hozzáférhető módon meg kell őrizni. Jogutód nélküli megszűnés esetében a nyilvántartást ellenőrzési célból hozzáférhető módon az OGYÉI részére kell átadni.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Annex 11 (30 June 2011)

- The application (software) should be validated; IT infrastructure should be qualified.
  - VALIDATION - Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results (see also qualification).
  - QUALIFICATION - Action of proving that any equipment works correctly and actually leads to the expected results. The word validation is sometimes widened to incorporate the concept of qualification

31

---

---

---

---

---

---

---

---

## Annex 11 (30 June 2011)

- Extent of validation: **RISK**
- Should cover relevant steps of the **life cycle**
- Change control and **deviations**
- Transferred/migrated **data**
- **accuracy checks** (by validated applications)
- Suppliers and Service Providers
- Data storage, Archiving
- Printouts
- **Audit Trails**
- Incident Management, Business Continuity
- **Electronic Signature**

32

---

---

---

---

---

---

---

---

## EU-GMP várható módosítások

- „Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use” (21 March 2016)
- „Certification by a Qualified person and Batch Release” (15 April 2016)

33

---

---

---

---

---

---

---

---

## Egyéb változtatások - GAMP

- GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems - Published: February 2008
- A Risk-Based Approach to Calibration Management (Second Edition) (2010)
- A Risk-Based Approach to Electronic Records and Signatures (2005)
- A Risk-Based Approach to GxP Compliant Laboratory Computerized Systems (Second Edition) (2012)
- A Risk-Based Approach to GxP Process Control Systems (Second Edition) (2011)
- **A Risk-Based Approach to Regulated Mobile Applications (2014)**

34

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Egyéb változtatások - GAMP

- A Risk-Based Approach to Operation of GxP Computerized Systems - A Companion Volume to GAMP 5 (2010)
- A Risk-Based Approach to Testing of GxP Systems (Second Edition) (2012)
- Electronic Data Archiving (2007)
- **Global Information Systems Control and Compliance (2005)**
- **IT Infrastructure Control and Compliance (2005)**
- Legacy Systems (2003)
- Manufacturing Execution Systems – A Strategic and Program Management Approach (2010)
- GAMP Good Practice Guides Under Development

35

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Egyéb változtatások

- **Quality Metrics**

Request for Quality Metrics  
Guidance for Industry

ISPE  
Quality Metrics Initiative  
June 2015

Figure 3: Summary of Final Metrics Collected During ISPE Industry Wave 1 Pilot



36

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---






---



---



---



---



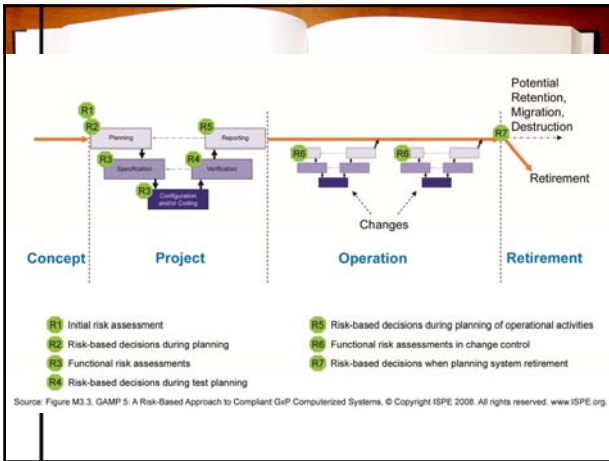
---



---



---




---



---



---



---



---



---



---