



## Arbeitsgruppe API Import

### **Verfügbarkeit der Auditberichte API Hersteller für QP Declaration**

**Gemäß QP declaration Template (EMA/334808/2014) für Wirkstoffe muss die Sachkundige Person für die Einreichung von Zulassungsanträgen bestätigen, dass die Hersteller für Intermediates und Wirkstoffe gemäß der gültigen GMP Regularien fertigen, die Grundlage hierfür bildet ein vor-Ort – Audit bei den Herstellern.**

**Dies beinhaltet die API's, sowie die im CEP, im ASMF oder im Dossier gelisteten Intermediate-Hersteller (IM-Hersteller).**

*„each site involved in the synthesis of the active substance beginning with the introduction of the designated active substance starting material, include intermediate manufacturing sites / part-processing sites“.*

Abzugrenzen hiervon sind für chemisch synthetisierte APIs die API Starting Materials, für deren Herstellung nicht die Vorgaben der ICH Q7 (= EU GMP Part II) gelten. Die Eignung der API Starting Materials sollte durch die Qualitätssicherungssysteme des Wirkstoffherstellers abgedeckt sein. Mit der Einführung des API Starting Materials beginnt die Synthese unter GMP und die Vorgabe in Compliance mit EU GMP Part II herzustellen.

Die folgenden Zwischenstufen werden im Weiteren als „API Intermediates“ bezeichnet.

*a) Müssen Audit-Berichte von API Intermediate Sites bei der zertifizierenden QP vor Ort vorhanden sein, um im Falle von Inspektionen vorgelegt werden zu können?*

- Gemäß Anhang 16 (1.7.3) sollten der QP die Auditberichte „zur Verfügung“ stehen, eine Angabe in welcher Form wird nicht gemacht.
- Es wird nicht ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie physisch bei der QP vor Ort sind.
- Gefordert wird das die QP volle Transparenz über die Lieferkette hat. *“fully understand the supply chain“*:
  - o Jeder an der Herstellung beteiligte Hersteller, die herstellende Tätigkeit (z.B. Synthese, Intermediate Synthese, Mikronisierung)
  - o Für EDQM CEP's bedeutet dies auch die Hersteller, die möglicherweise nicht offen im CEP deklariert sind
- Gelebte Praxis für die Lohnherstellung ist, dass die Berichte schriftlich angefordert werden können:
  - o Es empfiehlt sich im Verantwortungsabgrenzungsvertrag
    - den Zeitraum zu hinterlegen, um eine zeitnahe Verfügbarkeit sicherzustellen
    - die Aufnahme das keine weitere API Intermediateherstellung in anderen Betriebsstätten (Genauere Anschrift, auch nicht unter anderer Adresse) erfolgt.
    - Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen



## Arbeitsgruppe API Import

- b) *Ist eine Auditierung des oder der Intermediate-Herstellers im Auftrag oder durch die QP zwingend erforderlich?*
- eine Auditierung durch die QP oder im Auftrag wird nur für den API Hersteller als zwingend erforderlich angesehen
  - Im Rahmen des Audits wird geprüft, ob der API Hersteller den IM-Hersteller auditiert sowie das ein Abgrenzungsvertrag, Auditbericht und Compliance Report vorliegt
  - Wurde der API Hersteller noch nicht durch die QP (oder im Auftrag) auditiert, wird der Auditbericht und Compliance Report angefragt und geprüft.
- c) *Ist eine Auditierung des Intermediate-Herstellers durch den API Hersteller selbst ausreichend? (So, dass es dann ausreicht, wenn man die Durchführung des Audits durch den API Hersteller beim Audit des API Lieferanten ausreichend prüft und die Lieferantenqualifizierung des API Herstellers auf den „Prüfstand“ stellt.)*
- Die Auditierung d. IM-Herstellers durch den API Hersteller wird daher als ausreichend bewertet, mit der Ausnahme, wenn API und IM-Hersteller zum selben Konzern gehören (Interessenskonflikt). In dem Fall braucht man ein Audit durch die QP oder im Auftrag.
  - Ein Audit des IM Herstellers durch den API Hersteller ist nicht akzeptabel, falls IM-Hersteller Bestandteil desselben Konzerns wie der API Hersteller ist.
  - Falls der API Hersteller außerhalb des Konzerns ist, wird das Audit durch den API Hersteller als ausreichend angesehen, wenn eine entsprechende Qualifizierung des Auditors vorhanden ist.
  - Eine Behördeninspektion ersetzt kein Audit durch die QP „*The audit cannot be replaced by GMP certificates from a relevant competent authority*“.
- d) *Eine Auditierung des API /der Intermediate-Herstellers durch den Dossier Broker wird unter folgenden Bedingungen als Grundlage für die QP Declaration bei den Zulassungsbehörden akzeptiert:*
- Die auditdurchführende Einheit des Dossier - Lieferanten ist nachweisbar qualifiziert und entspricht den Qualitäts-Anforderungen der QP, ein Interessenskonflikt ist auszuschließen.
  - Der Auditierungsservice des Dossier - Lieferanten als Third Party Auditor qualifiziert.
  - Das Audit des Intermediate Herstellers kann vom API Hersteller durchgeführt werden; wenn in der entsprechenden SOP zum Lieferantenmanagement so festgelegt  
→ Wichtig ist die Qualität des durchgeführten Audits/durchführenden Auditors
- e) *Eine Auditierung des API /der Intermediate-Herstellers durch den Kunden (MAH) im Rahmen der Lohnherstellung wird unter folgenden Bedingungen als Grundlage für die QP Declaration akzeptiert:*
- Durchführung durch eine unabhängige Audit-Corporate-Funktion des Kunden (MAH) die Audits bei den API und IM Herstellern durchführt.
  - Anforderung des Auditberichtes und ein Nachweis, dass der Auditor unabhängig und entsprechend qualifiziert ist, dies ist im Verantwortungsabgrenzungsvertrag (VAV) mit dem Kunden entsprechend zu regeln.
  - Regelung in welcher Form diese Verfügbarkeit sichergestellt wird
  - Empfohlen wird weiterhin im Verantwortungsabgrenzungsvertrag zu verankern, dass die QP ein Audit begleiten darf (grundsätzliche Option).



## Arbeitsgruppe API Import

### f) Szenario Bulkherstellung an EU Site 1 und Verpackung/Batchcertification an EU Site 2:

- Die QP kann sich dann innerhalb der EU auf die QP Declaration der anderen EU QP verlassen → Annex 16 → entsprechend kann diese weitervererbt werden.
- Bei gemeinsamen QP Declarations (zw. Bulk-Hersteller und Verpackung/QP Release) sollten in einem Annex zum Verantwortungsabgrenzungsvertrag zwischen Auftragnehmer und Kunde die Verantwortlichkeiten in Bezug auf die QP Declaration definiert werden und dieser von beiden QPs unterschrieben werden. *„When more than one MIAH is involved, rather than provide multiple declarations it may be acceptable to provide a single declaration signed by one QP – if the declaration is clear that:-it is signed on behalf of all the involved QPs; - the arrangements are underpinned by a technical agreement; -the QP providing the declaration is the one identified in the agreement as taking specific responsibility for the GMP compliance of the active substance manufacturer(s).“*

Arbeitsgruppe API Import: A. Labitzky-Schomburg, Tiefenbacher API + Ingredients GmbH & Co. KG; B. Gabriel, R-Pharm Germany GmbH; C. Enge, Wiewelhove; D. Warncke, AET; J. Hilbig, Aesica Pharmaceuticals GmbH; J. Mauz, Robugen GmbH; K. Abelein, R-Pharm Germany GmbH; K. Christalla, R-Pharm Germany GmbH; M. Steinhauser, Losan; S. Limmer, Limmerconsulting; S. Trumm, Hormosan Pharma GmbH; U. Dressler, Catalent Pharma Solutions