

# NEWS FROM THE EMA



**Presentation to PDA Annual Meeting  
26<sup>th</sup> December 2017  
Ministry of Health  
Rachel Shimonovitz**

# The EMA's GMP/GDP Inspectors Working Group

Is a group of GMP Inspectors that meets on a regular basis four times a year. The group consists of representatives from the GMP inspectorates of the European Economic Area Member States, a representative from the European Commission (DG Enterprise and Industry) and observers from **EDQM**, the **inspectorates** of the countries in relation with the EU and **MRA partner countries**.

- The participants of these meetings discuss new and revised GMP-related guidances, normally developed by drafting groups, work related to Mutual Recognition Agreements, how new legislation impacts GMP inspection activities and harmonisation of GMP inspections.

# GMP Guide: Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products)

Public Consultation ב-20 בדצמבר 2017 - פורסם •

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017\\_12\\_pc\\_annex1\\_consultation\\_document.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017_12_pc_annex1_consultation_document.pdf) •

יעד לפרסום סופי Q4 2018 Target date: •

Comments: To incorporate guidance included in •  
Q&As dealing with the production of Water for  
Injections by Reverse Osmosis and control of  
biofilms

Q&A בנושא מערכות מים פורסם ב-EMA Website באוגוסט  
2017 וכאמור יוטמע ל-Annex 1

# שינויים ב- Annex 1 על קצה המזלג

ראשית, ה-Annex הרבה יותר מפורט. מהות השינוי ב- Annex 1 הינה יישום תכנית אסטרטגית לבקרת זיהום, Contamination Control strategy (CSS), שמטרתה להעריך את יעילות כל המדדים, הבקורות והניטורים המיושמים. נושא הערכת סיכונים ו-risk mitigation הוכנסו ל-Annex

הרחבה של נושא ה-Barrier Technologies ועידוד השימוש בטכנולוגיות אלו (איזולטורים, RABs), יש פרק חדש על מערכות, מערכות מים וביופילם, מערכות קירור, ואקום וקיטור, תהליכי עיקור וליאופיליזציה, מערכות סגורות לשימוש קבוע או חד פעמי

המלצה לצמצם במניפולציות אספטיות (כולל חיבורים אספטיים) באמצעות שימוש בפתרונות הנדסיים סיווג החדרים הנקיים מפנה ל ISO 14644 שהתעדכן לאחרונה –הסרת חלקיקים בגודל 5 מיקרון ומעלה בהסמכת חדרים אך השארתם לצורך הניטור הרוטיני הכנסת שימוש בספורוציד בתהליך החיטוי, ניטור סביבתי מפורט.

הרחבה בנושא Media Fill ( Aseptic filling Simulation)

# IMPs

- פורסמו שתי חקיקות בנוגע לתכשירים בניסויים קליניים ב-Official Journal בספטמבר 2017 :  
2017/1572 ו-2017/1569 יחליפו את Annex 13
- ה-Template לשחרור אצוות קליניות התעדכן ויופיע אף הוא ב-4 Eudralex volume.
- בקרוב יפורסם ל-Public consultation מדריך המכסה את אחריות היזם בניסוי הקליני

# Parametric release -Annex 17

- עבר אישור בספטמבר 2017 ויופץ בתחילת 2018
- הועלתה בקשה להוסיפו כחלק מ-Annex 1

## Annex 21 - ייבוא של תכשירים

- זהו Annex חדש. כרגע נמצא בטיוטה. לא יכלול הגדרה חוקית של יבואן בנוהל. מיועד למסירה ל-European Commission בסוף 2018
- אלו הם לא דרישות חדשות אלא דרישות קיימות שקובצו ממקומות שונים.

# GMP ובעלי רישום (MAH)

- בסוף 2018 יתפרסם נייר עמדה בנוגע לקשר בין התאמה ל-GMP והאחריות והפעילויות של בעלי רישום ובעלי רישיון ייצור

Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015 (H/V) •

יתפרסם ברבעון שני 2018, היה ב- Public •  
2016 עד אוקטובר consultation

# ATMPs

- ב-2 במאי 2018 יוטמע נוהל ATMP בעקבות כך

הולכים לשנות את Annex 2

- [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017\\_11\\_22\\_guidelines\\_gmp\\_for\\_atmps.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf)

# Data Integrity

- שני Annexes עומדים לעבור רביזיה להתאמה לדרישות:
- Annex 4 ו-Annex 11

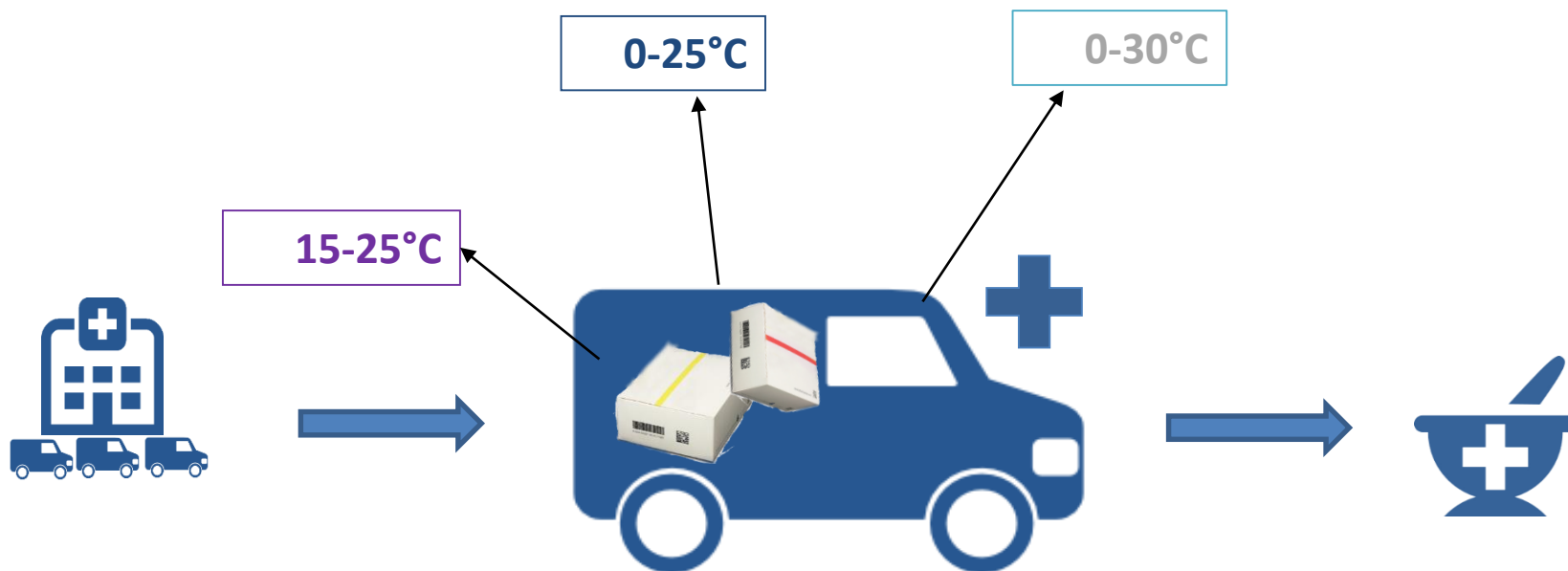
# MRAs

- ל-EMA יש MRAs עם אוסטרליה, קנדה, ישראל, יפן, ניוזילנד, שוויץ.
- מה-1 בינואר 2018, שוויץ תאפשר בפעם הראשונה לרשויות זרות לבצע ביקורות בשטחה. מכירה בשחרור רשמי אירופאי. עד היום היה צריך לבקש מהרשות Authorisation, כעת Notification ל-Swissmedic חודש לפני הביקורת והם יחליטו אם ללוות את הביקורת ומבקשים לקבל העתק מהדו"ח עד 10 ימים מסיום כתיבת הדו"ח. (לשינוי זה אין השלכה על ה-MRA).
- אירופה ואוסטרליה מעוניינות ב-Free Trade Agreement
- יפן מעוניינת להרחיב את ההסכם ל-APIs, מוצרים סטריליים וביולוגיים-(מוצרים וטרינריים אינם כלולים בהרחבה)- ממתין להחלטה.
- כעת נחתם MRA עם ארה"ב (פורטוריקו כלולה לכל המעוניין). נחתם במרץ 2017.
- ה-MRA יכלול (H&V) FPs, חומרי ביניים, APIs, מוצרים ביולוגיים מסוימים לשימוש הומאני. מחוץ להסכם: דם, פלסמה, רקמות ותאים, חיסונים וטרינריים. ב-15 ביולי 2019 ההסכם יורחב ויכלול וטרינריה וב-15 ביולי חיסונים הומאניים ומוצרים הנגזרים מפלסמה. ב-15 ביולי 2022 יורחב לפלסמה, דם וחיסונים הומאניים
- על מנת ש-Combined product ייכלל בהסכם עליו להיות מוכר כתכשיר רפואי על ידי 2 הרשויות. ATMPs אינם בהסכם בשלב זה.
- ה-FDA אישר כי לשמונה מדינות יש GMP אקוויולנטי: אוסטרליה, קרואטיה, צרפת, שבדיה, ספרד, מלטה, איטליה, אנגליה

# מפגש עם התעשייה

- פעם בשנה במפגש דצמבר מגיעים נציגים מהתעשייה (כגון: EFPIA, PDA, ISPE) שואלים שאלות ולעיתים מציגים גם חידושים.
- הנושאים הפעם נסובו סביב: יציאת אנגליה מהאיחוד האירופאי,
- MRAs עם יפן וארה"ב. מה כלול בהסכם, מתי ייחתם. האם כולל ATMPs, Combined products
- על מנת ש-Combined product ייכלל בהסכם עם ארה"ב עליו להיות מוכר כתכשיר רפואי על ידי 2 הרשויות.
- התעשייה מודאגת מכך שאנגליה עוזבת. מבקשת תקופת מעבר וכן לדעת מה יקרה מבחינת GMP.
- קיים חשש מ-Shortage

- התעשייה מתכוונת להכין מדריך לחריגות טמפרטורה של תכשירים רפואיים. כרגע יש Q&A באתר ה-EMA. העלו בקשה לאפשר חריגות למוצרי קירור של 22-30 מעלות למשך 24 שעות.



- תשובת ה-EMA: כל חריגה דורשת הערכה, לא ניתן לאשר זמן ללא טמפרטורה ומוצר ספציפי. קיימים מוצרים העוברים בין יותר מ-30 בתי מסחר ובכל אחד יכול להתרחש Isolated Excursion
- ה-EMA מתכוונת לפרסם השנה מסמך שאלות ותשובות בנושא Exposure limits
- כאשר בית מסחר מקבל Serious GDP non compliance בעיקר עבור שרשרת הפצה בקור, יש לשקול האם ראוי להמשיך לעבוד מול בית מסחר זה או למצוא פתרון אחר להובלת הסחורה לפחות לפרק זמן עד לתיקון הליקויים

- עבור אמ"ר המשמש ב-Combined product. ראשית האם הם כלולים בהסכמים מול FDA. האם ה-EMA תהיה מוכנה לקבל את הסיכון עבור הפריט ואת הקלסיפיקציה שלו כפי שנקבעו על ידי Notified body? למי לפנות כאשר קיימת בעיה במוצר כנ"ל, האם ל-Notified Body או לפיקוח תרופתי?
- תשובת ה-EMA: ה-EMA לא מעורב, האישור יינתן על NCA ואם יש C Mark הוא יאושר. כאשר קיימת בעיה בתכשיר יש לפנות לפיקוח על תרופות אלא אם יש בעיה ספציפית במנגנון המכשיר/אמ"ר.

- מבקשים להקל בדיגום מכל אריזה עבור חומרי גלם ביולוגים. כאשר דוגמים מכל אריזה הנ"ל עלול לזרז את הפגיעה בחומר. יש גם כאלו אשר צריך להפשיר מוצר על מנת לדגום אותו.
- תשובת ה-EMA קיימות דרכים אלטרנטיביות כגון דיגום אריזה טרם שקילה, שימוש בדוגמאות Travel Satellite /samples מהיצרן ועוד.
- ה-EMA תקים צוות לכתובת שאלות ותשובות בנושא דיגום של חומרים אספטיים/סטרייליים

## GMP certificate - Validity Period

- התעשייה מבקשת לדעת לכמה זמן תקפה תעודת GMP.
- תשובת ה-EMA : ראשית תעודת GMP משקפת Snapshot למועד הביקורת באתר.
- תעודת GMP ניתנת רק לפעילויות שהינן ב- Compliance ותוקפה המקסימלי 3 שנים. ניתן להאריך תוקף לשנה נוספת על בסיס ביקורות של רשויות אחרות מוכרות באתר .
- כאשר אתר איננו עומד בדרישות ה-GMP מונפקת תעודת Non-Compliance

- בהודעת ה-EMA GMP Non Compliance ה-ה מבקשת להוסיף כי ה-QP איננו יכול לבצע אישור אצוות או שבמקרים מיוחדים ה-QP יכול לאשר את האצוות רק על מנת לאפשר Supply של מוצרים קריטיים בלבד.

# האם ניתן למכור אצוות PPQ?

- קיימות מדינות באירופה שאינן מתירות מכירת אצוות ולידציה של תהליך.
- באופן תיאורטי ניתן למכור אצוות ולידציה לאחר שהסתיימה הולידציה והוכח כי כל האצוות עומדות בדרישות. יש לסגור זאת מול הרשות הספציפית

# Super Batch

- הועלתה שאלה האם ניתן לחבר מספר גדול של אצוות צובר לכדי אצווה אחת "Super Batch" = חיבור, אריזה ושחרור אצווה אחת.
- תשובה: אצווה תבדק על פי תיק הרישום. ניתן לעשות זאת במידה ומאושר בתיק הרישום (לדוגמא במקרים של ייצור רציף).

# דנמרק העלתה בעיה הקיימת אצלם.

- יצרנים רוצים לייבא דוגמאות של תכשירים בעקבות תלונות או הודעות על פגם על מנת לבצע חקירה. בדנמרק הנושא איננו מכוסה בחקיקה וביקשה לדעת מה קורה במדינות אחרות. כיצד ניתן לאשר ייבוא של פריטים אלו?
- הנציג הגרמני הודיע כי על פי החקיקה בגרמניה דוגמאות אנליטיות אינן דורשות אישור ייבוא וכנ"ל דוגמאות למחקר. תשובה דומה התקבלה מהנציג הצרפתי. בקפריסין ממלאים טופס ובו מתחייבים על כך שהדוגמא נדרשת לצורך חקירה ומצרפים רציונל והרשות חותמת על אישור זה.
- בספרד המכס בודק האם הכמות סבירה והרציונל לייבוא מקובל והוא מאשר

# ואצלנו

סעיפים 5 ו-8 תחת תקנה 29 נותנים מענה משפטי לנושא הזה –

## פטור

29. (א) הוראות תקנות אלה למעט תקנות 26ז, 26יא(ד) ו-28(ב)(2), לא יחולו בהסכמת המנהל על תכשיר שנתקיים בו אחד מאלה:

**(5) מיועד לטיפול תרופתי במעקב, למחקר רפואי או מדעי אחר;**

**(8) יובא בכמות שאינה מסחרית לצרכי רישומו בפנקס וההליכים הנלווים לכך לפי תקנות אלה;**

בנוסף יש לשים לב כי לשון התקנות היא כזו שהליכי שחרור אצווה רלוונטיים רק לאצוות מסחריות ולכן ככלל, ככל שאין כוונה לשווק האצוות גם אז אין צורך בהליכי שחרור אצוות.

## הודעה על שחרור אצווה

15. (א) לא ישווק אדם תכשיר אלא אם כן הוא מתוך אצווה אשר לגביה הודיע הרוקח האחראי בעסק בכל אישור, למנהל, כי נתן אישורו לשחרור האצווה בהתאם להוראות תקנה 17(ב) לתקנות תנאי ייצור נאותים.

(ב) יחד עם ההודעה כאמור יגיש הרוקח האחראי, לפי דרישת המנהל, מסמכים, נתונים או דוגמאות מתוך האצווה, חומרי ייחוס הנדרשים לביצוע בדיקות מעבדה או כל מידע אחר הנוגע לשיווק בטוח של התכשיר.

# נערך דיון לגבי בקרות על ייבוא תכשירים לחולה ספציפי

- יש מדינות באיחוד שרק בתי חולים יכולים לייבא בהם עבור מטופל ספציפי מאחר וזהו אמצעי לאכיפת GDP
- מדינות אחרות כגון אוסטרליה ובלגיה רק בתי חולים ובתי מסחר בעלי אישור יצרן/ייבואן יכולים לייבא.
- באירלנד לדוגמא וכן במרבית מדינות אירופה חייב להתבצע רק על ידי בית מסחר בעל אישור יצרן/ייבואן ומשם מועבר לבית מרקחת.

# Guideline on the selection of sterilisation processes for active substances, drug products and primary packaging

מדריך לעיקור חומרי גלם פעילים, תכשירים ואריזות ראשוניות יתפרסם במחצית השנייה של 2018  
היה ב-Public consultation עד אוקטובר 2016.

על פי המדריך תהליך עיקור עבור API נחשב First Drug Manufacturing Step, התהליך נבדק על פי GMP Part I: Annex 1 והיצרן מקבל תעודת GMP ו-MIA.

נערך דיון לגבי מה נדרש מבחינת GMP מאקסיפיאנטים (חומרי אריזה ואקסיפיאנטים) העוברים עיקור

עבור אקסיפיאנטים נאמר כי לא תידרש תעודת GMP אך הביקורת תתבצע על פי Annex 1 באחריות יצרן התכשיר.

ניהול סיכונים בהקשר לסטריליות יוכנס לתיק הרישום

- המדריך מחליף עץ החלטות לבחירת שיטת עיקור
- דן ברמות ה-F0 הנדרש לעיקור, נותן גבולות לשאריות אתילן אוקסיד לאחר עיקור באתילן אוקסיד, דן בנושא עומסים מיקרוביאליים לפני עיקור של חומרי גלם פעילים, אקסיפיאנטים וחומרי אריזה
- מפנה לתקני ISO הרלוונטיים

# אנגליה פרסמה מסמך עמדה שיהווה בסיס

## לעדכון הצהרת QP (יפורסמו Q&A)

- על פי המסמך הקיים ל-QP אפשרת לאשר אצווה לשיווק במידה והייתה חריגה לא צפויה ב-IPC.
- דובר על כך שברגע שחריגת IPC נצפתה ובוצעה עבודה פעולה מתקנת בפעם הבאה בה החריגה מופיעה לא ניתן להתייחס אליה כאל אירוע לא צפוי.

A deviation may only be considered 'unexpected' until the time of discovery. One or more batches manufactured prior to discovery may be eligible for certification, however further manufacture or testing must be in compliance with the MA. Repeated occurrences of the deviation thereafter cannot continue to be accepted for certification, because they no longer meet the 'unexpected' criteria.

# תוכניות ל-2018

- כתיבת מדריך/Reflection paper לקשר שבין התאמה ל-GMP לבין בעלי רישום ויצרנים- סוף 2018
- המבוא ל-Eudralex, פרק 1, 4 ו-11 יעברו רביזיה- סוף 2018 (Data integrity ואימוץ גישת ניהול סיכונים)
- ה-EMA תתמוך בפיתוח ICHQ12 (מתוכנת סדנת עבודה להסמכת מפקחים ומעריכי תיקים בנושא יישום)
- המשך הרמוניזציה של הפיקוח בין רשויות שונות באמצעות פרסום שאלות ותשובות, עדכון מסמך ה-Compilation of community procedure
- ברבעון ראשון מתוכנן פרסום של טיוטת מדריך לייצור מוצר מוגמר וטרינרי (לחצי שנה התייעצות עם התעשייה) Guideline on the manufacture of the finished dosage form (V)

- ברבעון שלישי של 2018 יפורסם ל- public consultation המדריך לאיכות מים לשימוש פרמצבטי. שינוי עיקרי הינו משיטות זיקוק לשיטות ללא זיקוק.
- קיים דיון לגבי איכות המים ביחס לדרישה כי מים המשמשים לשלב האחרון בסינתזה של APIs לא סטריליים המיועדים לשימוש בתכשירים סטריליים פרנטרליים הינם חופשיים מאנדוטוקסינים.
- קיים גם דיון לגבי איכות המים המשמשת ל-fermentation media.
- מדריך לייצור תכשירים מוגמרים-למוצרים וטרנריים יופץ ברבעון ראשון 2018

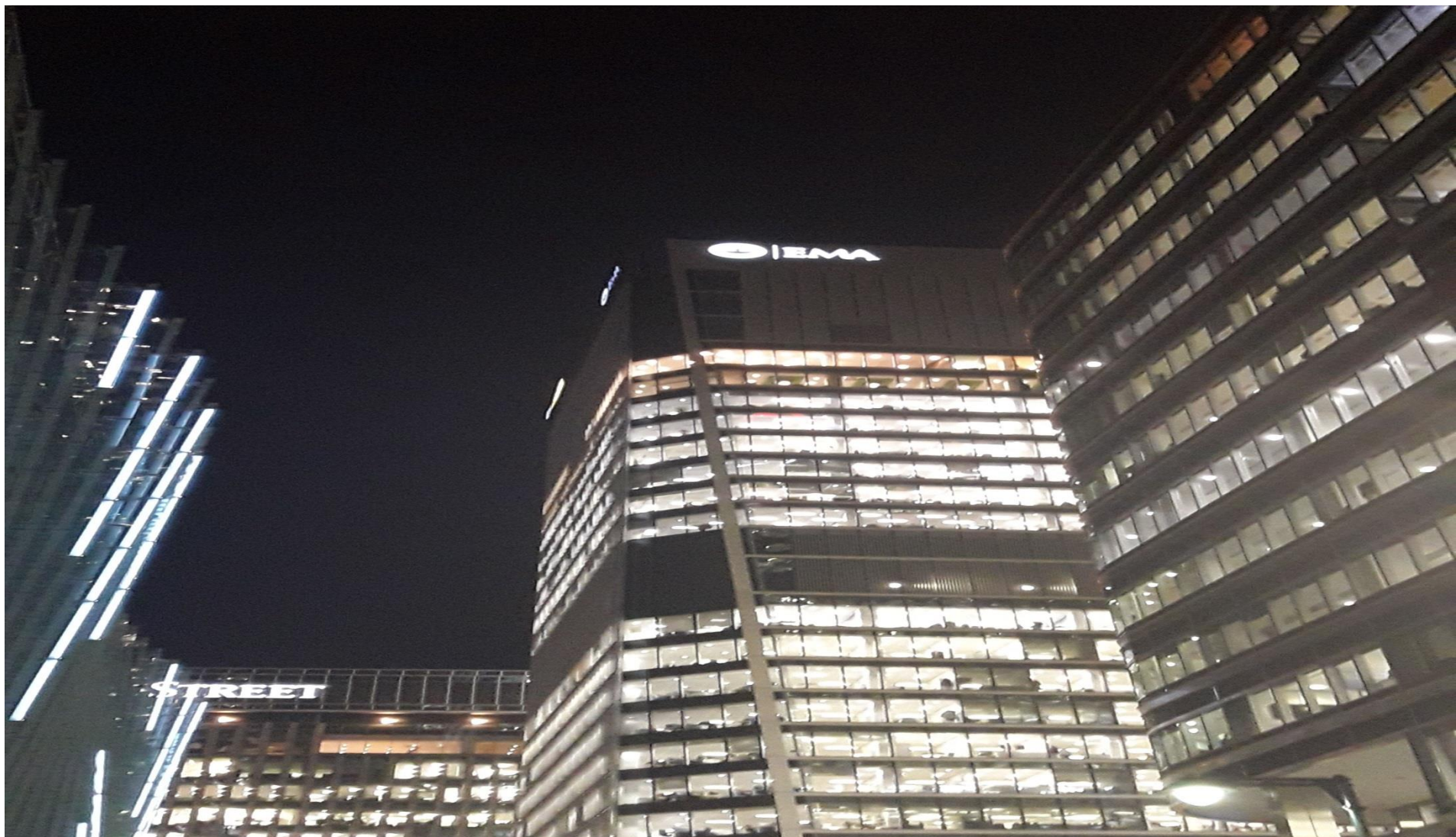
- ברבעון שני יפורסמו שאלות ותשובות בנושא יישום מדריך Shared Facilities

- בסוף 2018 יפורסמו שאלות ותשובות על

Annex 16, section 3 (unexpected variations)

- הרעיון העומד מאחורי מסמך זה הוא שכאשר מתרחשת חריגה לא צפויה בתהליך ייצור של תכשיר בתוצאות IPC ניתן להתייחס לכך כאל unexpected variations, אך אם חריגה זו מתרחשת פעם נוספת ה-QP לא יכול לתרץ שחרור אצווה על סמך unexpected variations מאחר ובשלב זה היה מצופה לבצע CAPA למניעת הישנות החריגה.

# לשנה הבאה בהולנד



Thank You for your time



**Questions?**