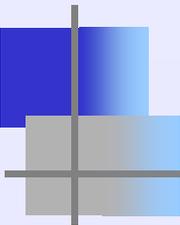


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung



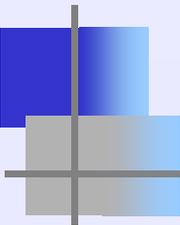
Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München
Laborabteilung IV Pharmazie
Bereich Pharmazeutische Forschung und Entwicklung



Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- Entwicklungszeit NCE 12 Jahre
- Kosten ca 800 Mio US \$
- Dauer präklinische Entwicklung 5 Jahre
- Von 250 Prüfsubstanzen erreichen nur 4,7 Phase I





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung



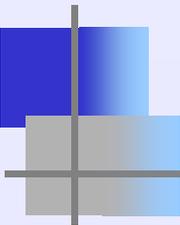
Vermeidung falscher strategischer
Entscheidungen durch Datenvalidität



Qualitätsmanagementsysteme

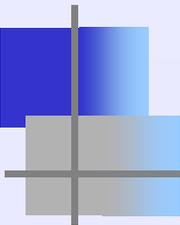
- Ethisch/ gesundheitsprotektive Gründe
- Regulatorische Gründe
- Ökonomische Gründe





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Qualität: Grad, in dem ein Satz inhärenter Merkmale
Anforderungen erfüllt (ISO 9000)



Anforderungen an Arzneimittel: Qualität, Wirksamkeit und
Unbedenklichkeit (AMG)

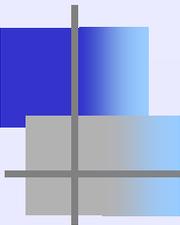


Pharmazeutische **Qualität**: Beschaffenheit eines Arzneimittels,
die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen,
physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das
Herstellungsverfahren bestimmt wird (AMG)



Qualitätsmanagement: Managementsystem zum Leiten
und Lenken einer Organisation bezüglich der Qualität



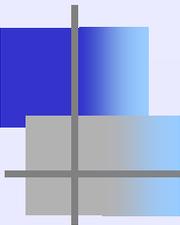


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Zertifizierung: Bestätigung durch eine dritte Seite bezogen auf Produkte, Prozesse, Systeme oder Personen (ISO 17000)

Akkreditierung: Bestätigung durch eine dritte Seite, die formal darlegt, dass eine Konformitätsbewertungsstelle die **Kompetenz** besitzt, bestimmte **Konformitätsbewertungsaufgaben** durchzuführen (ISO 17000)





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Zertifizierbare QMS

ISO 9001

Akkreditierbare QMS

ISO 17025

ISO 15189

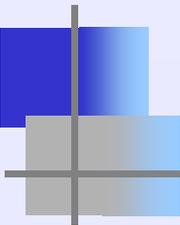
Behördliche zugelassene/
überwachte QMS

GLP

GCP

GMP



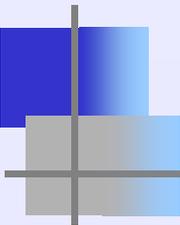


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 9000/ 9001

- 1940er aufgrund von Qualitätsmängeln schriftliche Fixierung von Arbeitsabläufen in Munitionsfabriken und staatliche Überwachung in England
- 1959 Mil-Q-9858a (USA)
- 1963 Übernahme und Weiterentwicklung (Europa)
- 1968 Allied Quality Assurance Publications AQAP (Nato)
- 1971 British Standard 9000 (British Standard Institute)
- 1987 DIN EN ISO 9000 – 9004
- 2005 dritte Ausgabe DIN EN ISO 9001





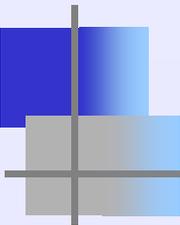
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- ISO 9000 Qualitätsmanagement Grundlagen und Begriffe
- ISO 9001 Qualitätsmanagementsysteme Anforderungen
- ISO 9004 Leitfaden zur Qualitätsverbesserung

Inhalte:

- Standards für QMS
- Generelle Anwendbarkeit





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

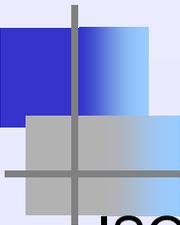
1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm beschreibt Grundlagen für Qualitätsmanagementsysteme, die den Gegenstand der ISO-9000-Familie bilden, und legt die zugehörige Terminologie fest.

Diese Internationale Norm ist anwendbar auf:

- a) Organisationen, die durch die Verwirklichung eines Qualitätsmanagementsystems Vorteile suchen;
- b) Organisationen, die Vertrauen zu ihren Lieferanten erwerben wollen, dass diese ihre Anforderungen an das Produkt erfüllen werden;
- c) die Nutzer der Produkte;
- d) alle, die mit einem gemeinsamen Verständnis der im Qualitätsmanagement verwendeten Begriffe zutun haben (z. B. Lieferanten, Kunden, Behörden);
- e) alle, innerhalb und außerhalb der Organisation, die das Qualitätsmanagementsystem bewerten oder im Hinblick auf die Einhaltung der Anforderungen nach ISO 9001 auditieren
(z. B. Auditoren, Behörden, Zertifizierung/Zulassungsstellen);
- f) alle, innerhalb und außerhalb der Organisation, welche die Organisation bezüglich eines für sie geeigneten Qualitätsmanagementsystems beraten und schulen;
- g) Entwickler in Bezug stehender Normen





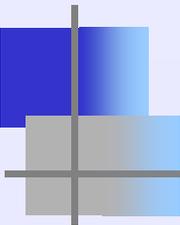
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- ISO 9000 Qualitätsmanagement Grundlagen und Begriffe
- ISO 9001 Qualitätsmanagementsysteme Anforderungen
- ISO 9004 Leitfaden zur Qualitätsverbesserung

Inhalte:

- Standards für QMS
- Generelle Anwendbarkeit
- Grundlage nahezu aller weiteren Qualitätsnormen

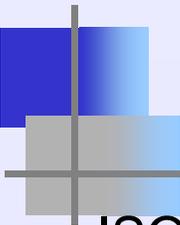




Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- Draft International Standard ISO DIS 15378: Primary packing material for medicinal product-particular requirements for the application of ISO 9001 with reference to Good manufacturing Practice
- ISO 17025 folgt mit Review Aktualisierung ISO 9001





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- ISO 9000 Qualitätsmanagement Grundlagen und Begriffe
- ISO 9001 Qualitätsmanagementsysteme Anforderungen
- ISO 9004 Leitfaden zur Qualitätsverbesserung

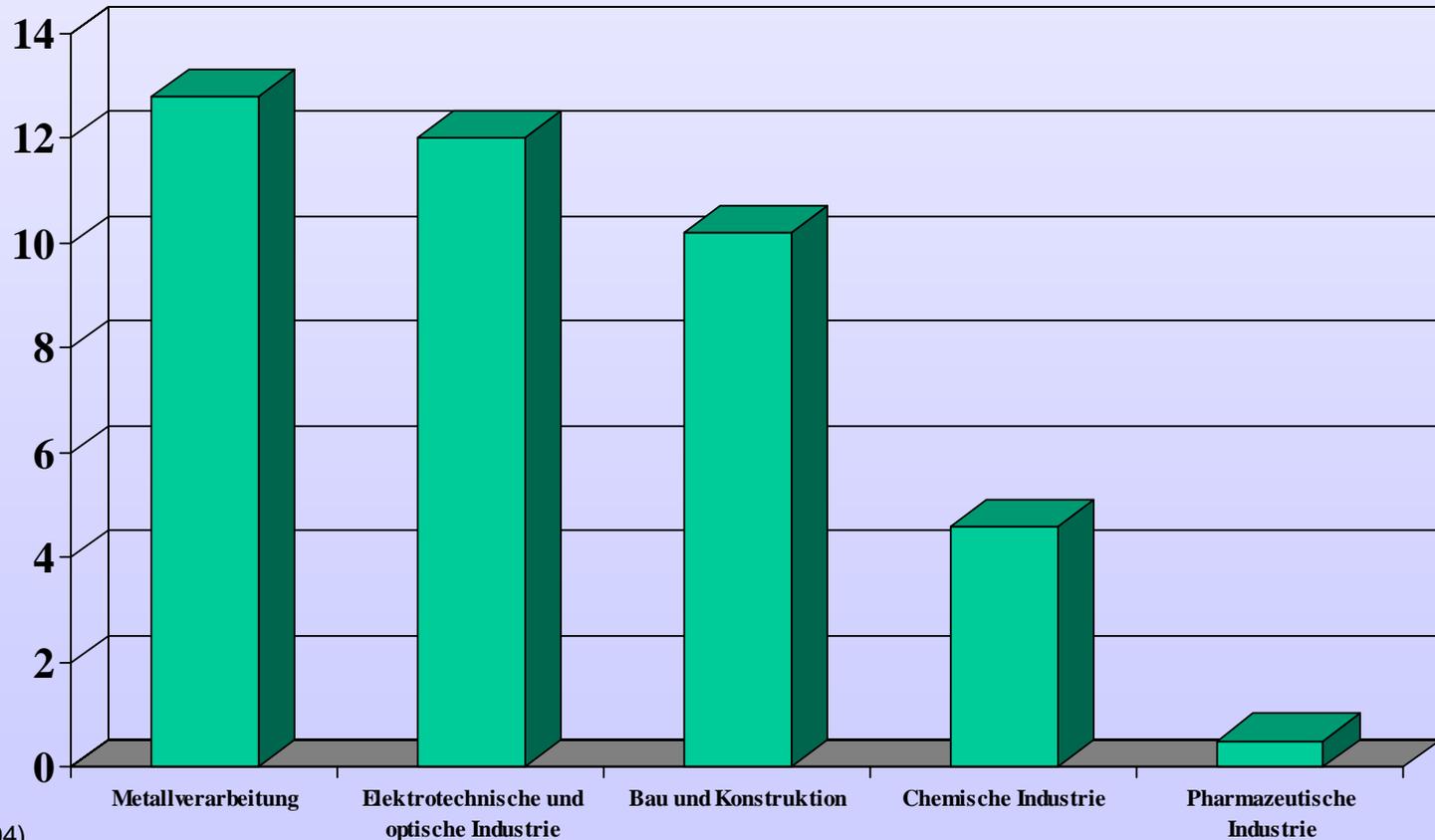
Inhalte:

- Standards für QMS
- Generelle Anwendbarkeit
- Grundlage nahezu aller weiteren Qualitätsnormen
- Keine branchenspezifischen Anforderungen



Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 9001 Zertifizierungen nach Branchen weltweit

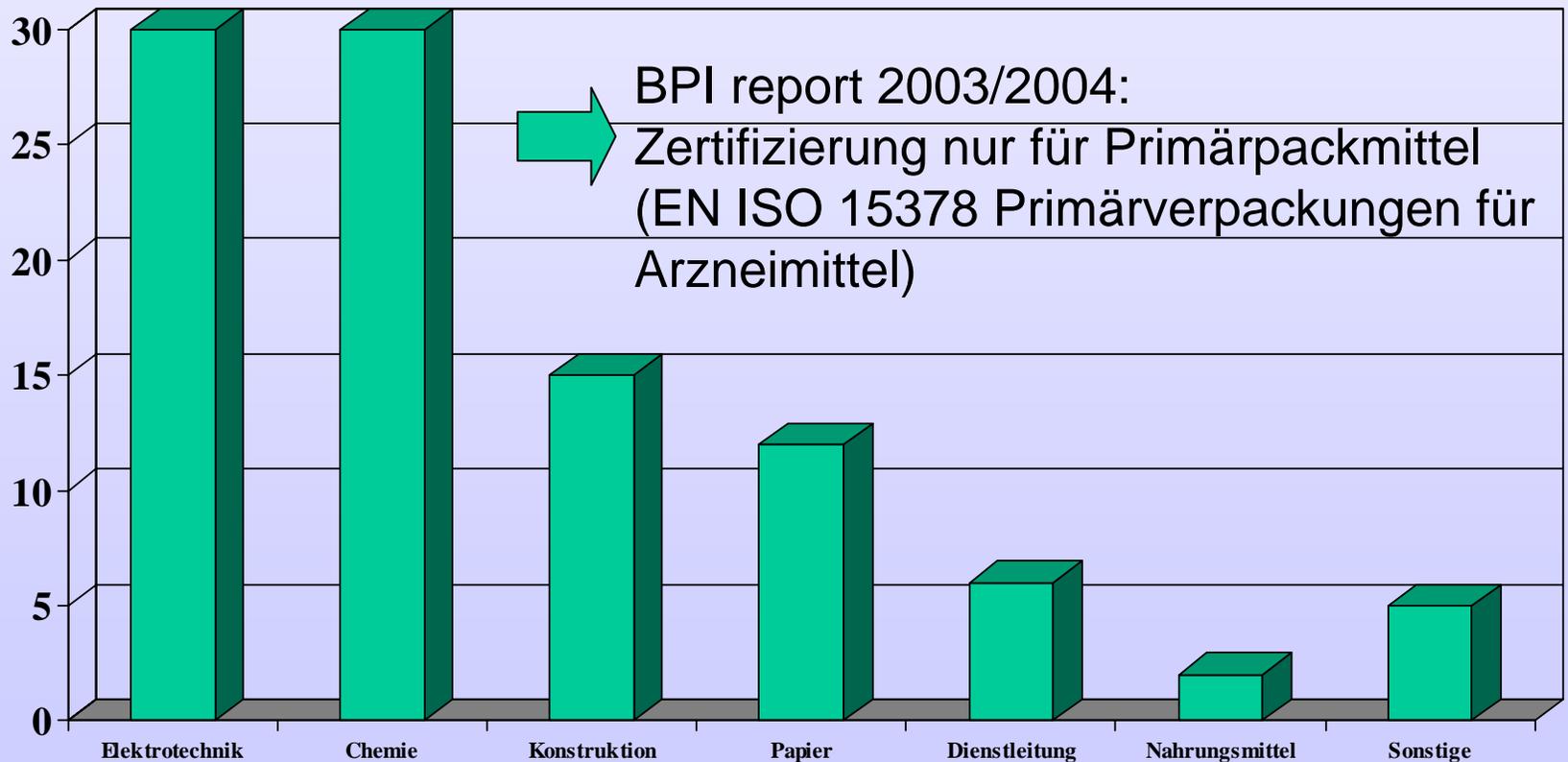


(ISO survey 2004)



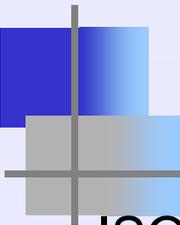
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 9001 Zertifizierungen nach Branchen Deutschland



(Bänziger W. et al 1997)





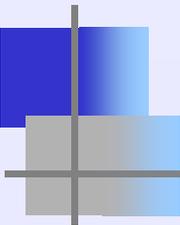
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- ISO 9000 Qualitätsmanagement Grundlagen und Begriffe
- ISO 9001 Qualitätsmanagementsysteme Anforderungen
- ISO 9004 Leitfaden zur Qualitätsverbesserung

Inhalte:

- Standards für QMS
- Generelle Anwendbarkeit
- Grundlage nahezu aller weiteren Qualitätsnormen
- Keine branchenspezifischen Anforderungen
- **Arzneimittelrechtlich/ regulatorisch wenig relevant**





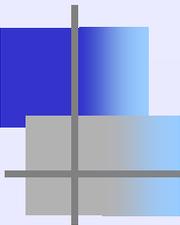
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 17025

Inhalt

- Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien
- Anwendbarkeit auf alle Arten von Laboratorien



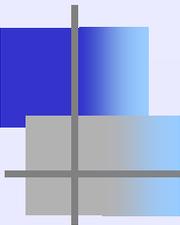


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

1 Anwendungsbereich

1.2 Diese Internationale Norm ist auf alle Organisationen, die Prüfungen und/oder Kalibrierungen durchführen, anwendbar.





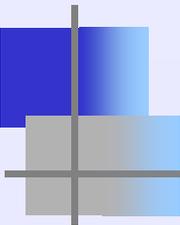
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 17025

Inhalt

- Anforderungen an die **Kompetenz** von Prüf- und Kalibrierlaboratorien
- Inhalt
 - Anwendbarkeit auf alle Arten von Laboratorien
 - Management Anforderungen (Abschnitt 4)
 - **Technische Anforderungen (Abschnitt 5)**





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 17025

Untersuchungszweck

Diagnostik

ISO 15189

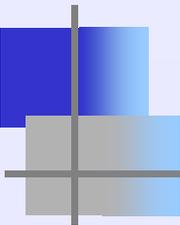
Herstellung Prüfung
von Arzneimitteln

GMP

Sicherheitsbewertung

GLP





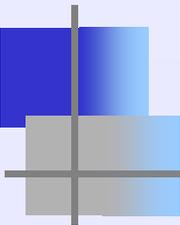
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 17025

Inhalt

- Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien
- Anwendbarkeit auf alle Arten von Laboratorien
- **Keine regulatorische Forderung**
(Ausnahmen Referenzlabore PEI, Zertifizierungsstellen Medizinprodukte, Änderungsanzeigen in Bezug auf Chargenfreigabe (Type 1A und 1B) Vorlage: Herstellerlaubnis oder formale Akkreditierung als Testlabor)



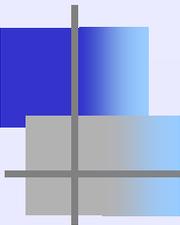


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 15189

- Erstausgabe November 2002, gültige Version August 2005
- Weitgehende Analogie zu 17025
- Stärkerer Focus auf Probenahme und Interpretation
- Verbindlich für med. Labore





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

medizinisches Laboratorium

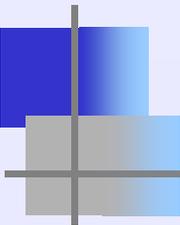
Laboratorium für die biologische, mikrobiologische, immunologische, chemische, immunhämatologische, hämatologische, biophysikalische, zytologische, pathologische oder anderweitige Untersuchung von Materialien, die **aus dem menschlichen Körper** stammen, zum Zwecke der Gewinnung von Informationen für die **Diagnose, Prävention oder Behandlung** von Krankheiten oder zur Beurteilung der Gesundheit von Menschen (ISO 15189)



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München

Laborabteilung IV Pharmazie

Bereich Pharmazeutische Forschung und Entwicklung

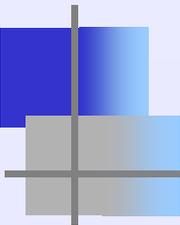


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ISO 15189

- Erstausgabe November 2002, gültige Version August 2005
- Weitgehende Analogie zu 17025
- Stärkerer Focus auf Probenahme und Interpretation
- Verbindlich für med. Labore
- **Regulatorische Einbindung** in ICH Guideline Good Clinical Practice/ Dir 2001/20 EC, 2005/28 EC





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

ICH E6

8. Essential documents for the conduct of a clinical trial

8.2 Before the Clinical Phase of the Trial

Commences Medical/Laboratory/Technical
Procedures /tests

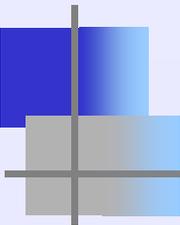
- certification or
- **accreditation** or
- established quality control and/or external quality assessment or
- other validation, to document competence of facility to perform required test(s) , and support reliability of results



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München

Laborabteilung IV Pharmazie

Bereich Pharmazeutische Forschung und Entwicklung



Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Good Clinical Practice GCP

Internationaler Qualitätsstandard

Basis Deklaration von Helsinki (1964) ethische Grundsätze für
die Medizinische Forschung

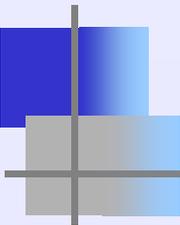
Ethisch und wissenschaftlich begründet



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München

Laborabteilung IV Pharmazie

Bereich Pharmazeutische Forschung und Entwicklung

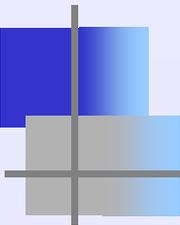


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for **designing, conducting, recording and reporting** trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the **rights, safety and well being of trial subjects** are protected, consistent with the principles that have their origin in the declaration of Helsinki, and that the **clinical trial data are credible.**"

(Note for Guidance on good clinical practice, CPMP/ICH/135/95)





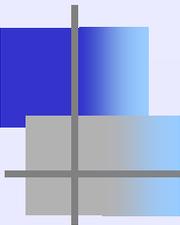
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Good Clinical Practice GCP

Inhalt:

- Internationaler Qualitätsstandard
- Basis Deklaration von Helsinki (1964) ethische Grundsätze für die Medizinische Forschung
- Ethisch und wissenschaftlich begründet
- Planung, Durchführung, Dokumentation klinischer Prüfungen





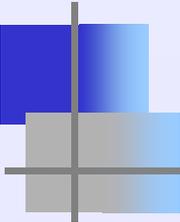
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Good Clinical Practice GCP

Regulatorische Einbindung EU

- Richtlinie 2001/20 vom 4 April 2001
 - grundsätzliche Verpflichtung zu GCP:
"... Good clinical practice ... must be observed for designing, conducting, recording and reporting clinical trials that involve the participation of human subjects" (Dir. 2001/20 Art 1)
 - Duldung von Inspektionen (Dir. 2001/20 Art 15)
- Richtlinie 2005/28 vom 8 April 2005
 - Details



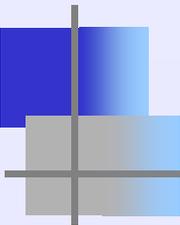


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Nationale Umsetzung DE

- Arzneimittelprüfrichtlinien gem § 26 AMG
- Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) gem §§ 40 ff AMG





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

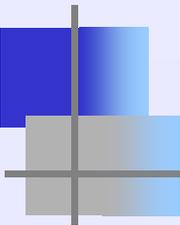
Good Laboratory Practice GLP

Entwicklung/ Implementierung

1. USA

- Food and Drug Act 1906 Gründung FDA
- Ermächtigung zu Inspektionen
- 1950er bis 1970er 40 % aller U.S: toxikologischen Tests durch Industrial Bio Test Laboratories: 867 Audits dabei 618 invalide Daten
- Folge: Qualitätsstandards für toxikologische Testungen
Good Laboratory Practice GLP Entwurf 1976, gültig Juni 1979



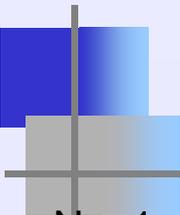


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

2. OECD

- Mai 1981 Veröffentlichung GLP Grundsätze (Entschließung)
- 1989 Vorgaben für staatliche Kontrollmechanismen
OECD-Council Decision:
Recommendation on Compliance with Principles of GLP
Anex 1: Guides for Compliance Monitoring Procedures for GLP
Annex 2: Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits
- OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring

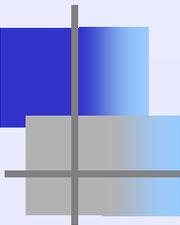




Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- No. 1, OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)
- No. 2, Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (1995)
- No. 3, Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits (1995)
- No. 4, Quality Assurance and GLP (as revised in 1999)
- No. 5, Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles (as revised in 1999)
- No. 6, The Application of the GLP Principles to Field Studies (as revised in 1999)
- No. 7, The Application of the GLP Principles to Short-term Studies (as revised in 1999)
- No. 8, The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies (as revised in 1999)
- No. 9, Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995)
- No. 10, The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (1995)
- No. 11, The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP (1998)
- No. 12, Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country (2000)
- No. 13, The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies (2002)
- No. 14, The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies



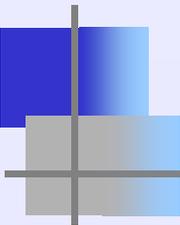


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

3. EU

- Council Directive 87/018/EEC of 18 December 1987 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemicals substances.
- Council Directive 88/320/EEC of 9 June 1988 on the inspection and verification of Good Laboratory Practice (GLP).
- Council Decision 89/569/EEC of 28 July 1989 on the acceptance by the European Economic Community of an OECD decision / recommendation on compliance with principles of good laboratory practice.





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

4. Deutschland

- 1983 Veröffentlichung deutscher Übersetzung OECD Prinzipien
- Initiative betroffener Branchen zur Inspektion durch Länderbehörden (internationale Anerkennung von Labordaten)
- Inspektionen vornehmlich bei Pharmaunternehmen
- Chemische Industrie federführend daher

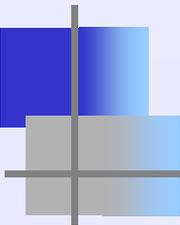


Einbindung von GLP in Chemikaliengesetz (1990)
Anhang gem. § 19a ChemG



Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Verfahren der behördlichen Überwachung der Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis (ChemVwV-GLP 1990)





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

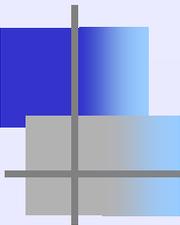
Chemikaliengesetz §19a:

- Nicht-klinische **gesundheits- und umweltrelevante Sicherheitsprüfungen** von Stoffen oder Zubereitungen, deren Ergebnisse eine Bewertung ihrer möglichen Gefahren für Mensch und Umwelt in einem **Zulassungs-, Erlaubnis-, Registrierungs-, Anmelde- oder Mitteilungsverfahren** ermöglichen sollen, sind unter Einhaltung der Grundsätze der Guten Laborpraxis nach dem Anhang 1 zu diesem Gesetz durchzuführen.

Anhang (GLP Grundsätze) Abschnitt I Anwendungsbereich:

- Diese Grundsätze der Guten Laborpraxis finden Anwendung auf die nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen von Prüfgegenständen, die in **Arzneimitteln**, Pflanzenschutzmitteln und Bioziden, kosmetischen Mitteln, Tierarzneimitteln sowie in Lebensmittelzusatzstoffen, Futtermittelzusatzstoffen und Industriechemikalien enthalten sind.



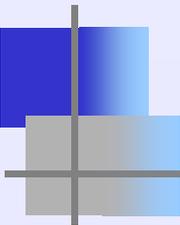


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Prüfkategorien

- 1 Prüfungen zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften und Gehaltsbestimmungen
- 2 Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften
- 3 Prüfungen zur Bestimmung der erbgutverändernden Eigenschaften (in vitro, in vivo)
- 4 Ökotoxikologische Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf aquatische und terrestrische Organismen
- 5 Prüfungen zum Verhalten im Boden, im Wasser und in der Luft; Prüfungen zur Bioakkumulation und zur Metabolisierung
- 6 Prüfungen zur Bestimmung von Rückständen
- 7 Prüfungen zur Bestimmung der Auswirkungen auf Mesokosmen und natürliche Ökosysteme
- 8 Analytische Prüfungen an biologischen Materialien
- 9 Sonstige Prüfungen (mit Erläuterung)





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

GLP und Arzneimittelentwicklung

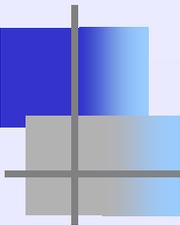
EU

- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001
- Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004

DEU

- AMG § 22 Abs. 2 Nr. 2: bei den Zulassungsunterlagen sind die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche (pharmakologisch-toxikologische Prüfung) vorzulegen
Kommentierung Kloesel Cyran Verweis auf GLP
- Arzneimittelprüfrichtlinien (APR) nach § 26 AMG: Antragsteller muss eine Zulassung bei der Vorlage von Versuchen zur Unbedenklichkeit nachzuweisen hat , daß die den Prüfergebnissen zugrundeliegenden Prüfungen den Anforderungen nach Anhang 1 zu § 19a (GLP) entsprechen



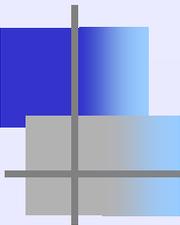


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Dir 2001/83:

Annex I Präklinische (pharmako-toxikologische) Studien sind nach den Bestimmungen der Guten Laborpraxis durchzuführen

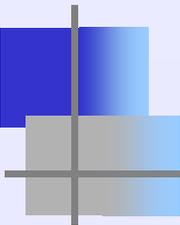




Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- Replacement of animal studies by in vitro models (CPMP/SWP/728/95 February 1997)
- Investigation of Bioavailability and Bioequivalence EC-Doc. CPMP/EWP/QWP/1401/98 July 2001)
- Photosafety Testing EC-Doc. CPMP/SWP/398/01
- Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses [EMA Status as of 13 March 1996] EG-Dok. CPMP/BWP/268/95
- Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products. Guideline prepared within the International Conference on Harmonisation (ICH) process CPMP/ICH/386/95
- Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies. ICH Harmonised Tripartite Guideline EG-Doc. CPMP/ICH/384/95
- Scheme for the Mutual Recognition of Evaluation Reports on Pharmaceutical Products (PER-Scheme) In force since June 1979. (Revised in November 1993) Published by the Secretariat of the European Free Trade Association (EFTA)
- Note for Guidance on Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals ICH Harmonised tripartite guideline EC-Doc. CPMP/ICH/539/00
- Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. ICH Harmonised tripartite guideline EG-Doc. CPMP/ICH/302/95
- Conduct of Bioequivalence Studies for Veterinary Medicinal Products[[*]]EC-Doc. EMEA/CVMP/015/00 corr. 2001
- Conduct of Pharmacokinetic Studies in Target Animal Species EC-DOC. EMEA/CVMP/EWP/133/99
- Conduct of Efficacy Studies for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs EC-Doc. EMEA/CVMP/237/01
- Demonstration of Efficacy for Veterinary Medicinal Products containing Antimicrobial Substances EC-Doc. CVMP/627/01
- Guideline on the Assessment Report (AR)[[*]] EG-Dok: III/5447/94 Final Introduction
- Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial EC-Doc. ENTR/F2/BL D(2003)
- ICH Harmonised Tripartite Guideline M4S
The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety –Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2 Organisation of Module 4
- ICH Harmonised Tripartite Guideline S3A
Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies
- ICH Harmonised Tripartite Guideline S5A
Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products
- ICH Harmonised Tripartite Guideline S6
Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
- ICH Harmonised Tripartite Guideline S7A
Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals
- ICH Harmonised Tripartite Guideline S7B
The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals
- Draft Consensus Guideline S8
Immunotoxicology Studies for Human Pharmaceuticals





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- Replacement of animal studies by in vitro models (CPMP/SWP/728/95 February 1997)
- Investigation of Bioavailability and Bioequivalence EC-Doc. CPMP/EWP/QWP/1401/98 July 2001)
- Photosafety Testing EC-Doc. CPMP/SWP/398/01
- Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses [EMA Status as of 13 March 1996] EG-Dok. CPMP/BWP/268/95
- Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products. Guideline prepared within the International Conference on Harmonisation (ICH) process CPMP/ICH/386/95
- Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies. ICH Harmonised Tripartite Guideline EG-Doc. CPMP/ICH/384/95
- Scheme for the Mutual Recognition of Evaluation Reports on Pharmaceutical Products (PER-Scheme) In force since June 1979. (Revised in November 1993) Published by the Secretariat of the European Free Trade Association (EFTA)
- Note for Guidance on Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals ICH Harmonised tripartite guideline EC-Doc. CPMP/ICH/539/00
- Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. ICH Harmonised tripartite guideline EG-Doc. CPMP/ICH/302/95
- Conduct of Bioequivalence Studies for Veterinary Medicinal Products[[*]]EC-Doc. EMEA/CVMP/015/00 corr. 2001
- Conduct of Pharmacokinetic Studies in Target Animal Species EC-DOC. EMEA/CVMP/EWP/133/99
- Conduct of Efficacy Studies for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs EC-Doc. EMEA/CVMP/237/01
- Demonstration of Efficacy for Veterinary Medicinal Products containing Antimicrobial Substances EC-Doc. CVMP/627/01
- Guideline on the Assessment Report (AR)[[*]] EG-Dok: III/5447/94 Final Introduction
- Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial EC-Doc. ENTR/F2/BL D(2003)
- ICH Harmonised Tripartite Guideline M4S

The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety –Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2 Organisation of Module 4

•ICH Harmonised Tripartite Guideline S3A

Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies

- ICH Harmonised Tripartite Guideline S5A
Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products
- ICH Harmonised Tripartite Guideline S6
Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals

•ICH Harmonised Tripartite Guideline S7A

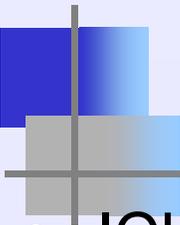
Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München

Laborabteilung IV Pharmazie

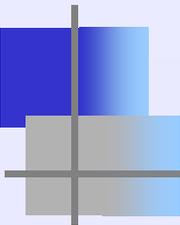
Bereich Pharmazeutische Forschung und Entwicklung



Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

- ICH S7A Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals, 2.11 Application of Good Laboratory Practice (GLP) :
 - “Primary pharmacodynamic studies do not need to be conducted in compliance with GLP.”
 - „Generally, secondary pharmacodynamic studies do not need to be conducted in compliance with GLP.”
 - „The safety pharmacology core battery should ordinarily be conducted in compliance with GLP.“





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Sicherheitspharmakologie core battery GLP pflichtig

- ZNS

Motoraktivität, Verhaltensänderungen, Koordination,
Funcional Observation Battery

- Herz/ Kreislauf

EKG, Aktionspotentialdauer, Blutdruck, Ionenkanalmessungen

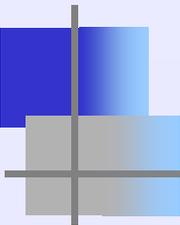
- Atmung

Atemfrequenz ,Blutgase, Blut-pH, Funktionelle Respirationsprüfungen

Folge/ Ergänzungsstudien möglichst GLP nahe

Primäre/ sekundäre Pharmakodynamik keine GLP Pflicht



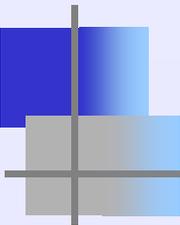


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Toxikologische Untersuchungen zur Zulassung GLP-pflichtig

- Akute Toxizität (oral, dermal, inhalativ)
- Subakute Toxizität (28 Tage)
- Subchronische Toxizität (90 Tage)
- Chronische Toxizität
- Haut- und Augenreizung
- Sensibilisierung
- Verhaltensstörende Eigenschaften
- Kanzerogenität
- Mutagenität
- Reproduktionstoxizität
- Teratogenität, Embryotoxizität
- Toxikokinetik



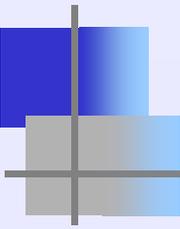


Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Kinetik:

- **Toxikokinetik** GLP pflichtig
- Bioanalytischer Teil von Bioäquivalenzstudien GLP
aber keine GLP Zulassung nötig (GLP nahe)
- Pharmakokinetik GLP empfohlen

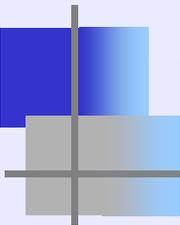




Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

GLP für Arzneimittelentwicklung relevant/ **regulatorisch gefordert**
sicherheitsrelevante Untersuchungen zur Zulassung
weitgehend standardisierte Methoden/ Prüfkategorien





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Good Manufacturing Practice GMP

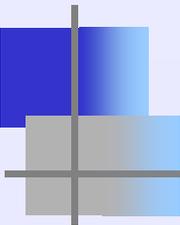
Dir 2001/83, Art 46

„The holder of a manufacturing authorization shall at least be obliged:... to comply with the principles and guidelines of **good manufacturing practice** for medicinal products”;

Reg 726/2004 Art 57:

”... To this end, the Agency, acting particularly through its committees, shall undertake the following tasks:...(i) coordinating the verification of compliance with the principles of **good manufacturing practice**, good laboratory practice, good clinical practice and the verification of compliance with pharmacovigilance obligations”





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

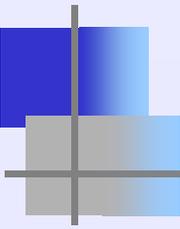
Good Manufacturing Practice GMP

Directive 2003/94/EC 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:

“All medicinal products for human use manufactured or imported into the Community, including medicinal products intended for export, are to be manufactured in accordance with the principles and guidelines of good manufacturing practice.”

Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung - AMWHV)





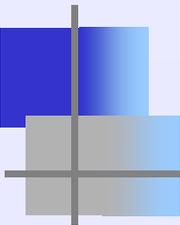
Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

GMP für Wirkstoffherstellung

ICH Q 7A Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients
= Annex 18 zum EU Leitfaden GMP Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe

- Gilt für Wirkstoffe durch
 - Chemische Synthese
 - Extraktion
 - Zellkulturen/ Fermentation
- Abgestufte Gültigkeit der GMP Erfordernisse abhängig vom Herstellungsverfahren
- Besondere Regelungen für API in Prüfpräparaten
(Wirkstoffe für klinische Prüfungen)





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

GMP für Prüfpräparate / Prälinik

- ICH S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals:

„In general, the **expected clinical route** of administration should be used when feasible.“

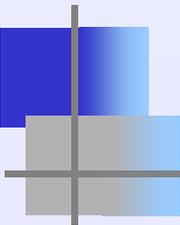
- ICH M3 Timing of Preclinical Studies in Relation to Clinical Trials:

„Local tolerance should be studied in animals **using routes relevant to the proposed clinical administration**“

- ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology Derived products:

„...ideally the **formulation intended for marketing** should be tested“





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Angleichung präklinisch Testformulierung an Klinisches
Prüfpräparat

GMP Leitfaden Annex 13

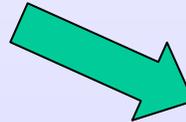
*“**Investigational medicinal products** should be produced in accordance with the principles and the detailed guidelines of **Good Manufacturing Practice** for Medicinal Products”;*

*Dir 2003/94 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*



Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Testformulierung entspr.
Klinischem Prüfpräparat

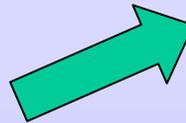


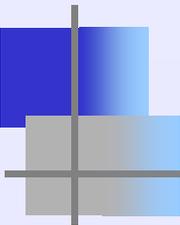
GMP Leitfaden Annex 13



GMP für präklin.
Testformulierung ?

Dir 2003/94





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

GMP für Prüfpräparate / Klinik

GMP Leitfaden Annex 13

*“**Investigational medicinal products** should be produced in accordance with the principles and the detailed guidelines of **Good Manufacturing Practice** for Medicinal Products”;*

*Dir 2003/94 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*



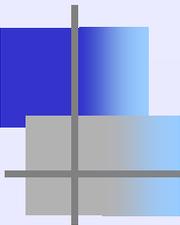
GMP gilt für Klinisches Prüfpräparat



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München

Laborabteilung IV Pharmazie

Bereich Pharmazeutische Forschung und Entwicklung



Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

GMP für Wirkstoffherstellung zur klinischen Prüfung

Annex 18 zum GMP Leitfaden (Wirkstoffherstellung)

„**Nicht alle** in den voranstehenden Abschnitten dieses Leitfadens behandelten **Kontrollen** sind für die Herstellung eines neuen Wirkstoffes für Forschungszwecke **erforderlich**.“

„Die **Kontrolle** von für klinische Prüfungen hergestellten Wirkstoffen sollte **mit dem Entwicklungsstadium des Arzneimittels kongruent** sein“

„Bei der **Produktion** von Wirkstoffen für Klinische Prüfzwecke sollten **angemessene GMP Konzepte**...angewandt werden.“



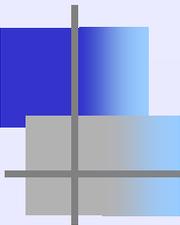
GMP eingeschränkt gültig



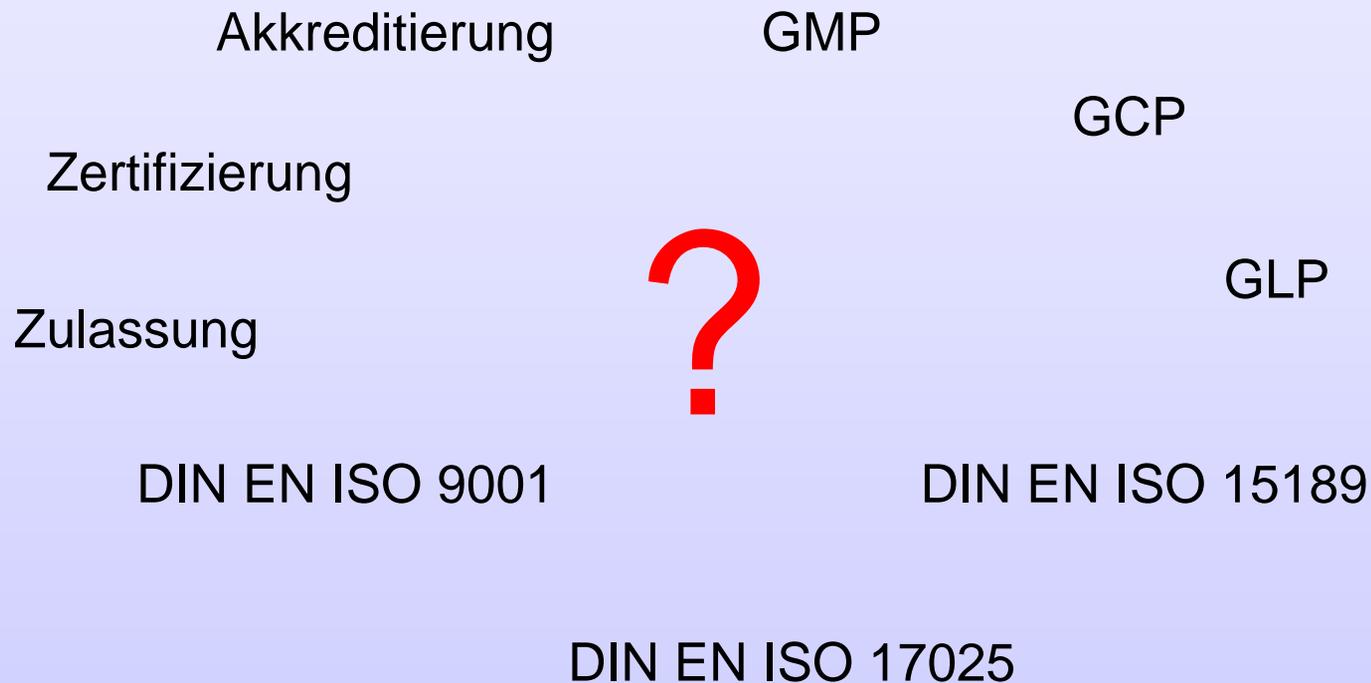
Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München

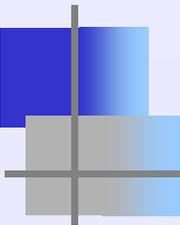
Laborabteilung IV Pharmazie

Bereich Pharmazeutische Forschung und Entwicklung



Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung





Qualitätsmanagementsysteme in der Arzneimittelentwicklung

Akkreditierung

GMP

GCP

Zertifizierung

GLP

Zulassung

DIN EN ISO 9001

DIN EN ISO 15189

DIN EN ISO 17025



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München

Laborabteilung IV Pharmazie

Bereich Pharmazeutische Forschung und Entwicklung

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Fragen/ Kommentare ?

