

Martin Tegtmeier

# Herausforderung GACP/GMP

BfArM im Dialog – Bonn 24. Juni 2019



## Herausforderung GACP/GMP **Übersicht**



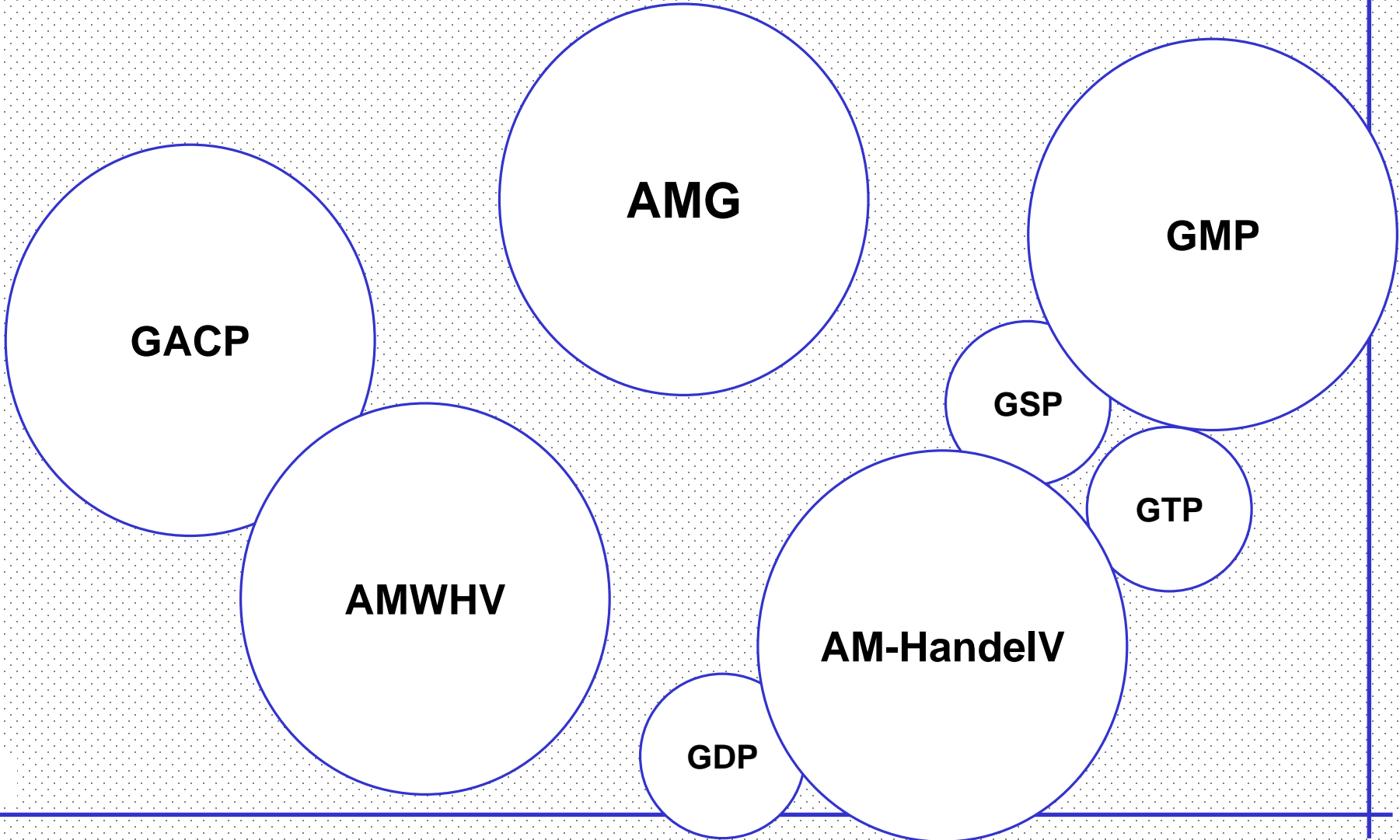
- **Rahmenbedingungen**
- **Good Agricultural and Collection Practice (GACP) und Good Manufacturing Practice (GMP): Übergänge und Wechselspiel**
- **Regulatorische Aspekte**

## Herausforderung GACP/GMP **Übersicht**



- **Rahmenbedingungen**
- **Good Agricultural and Collection Practice (GACP) und Good Manufacturing Practice (GMP): Übergänge und Wechselspiel**
- **Regulatorische Aspekte**

Rahmenbedingungen  
**Guidelines, Gesetze & Verordnungen**



Rahmenbedingungen  
**Guidelines, Gesetze & Verordnungen**



**Arznei-  
mittelgesetz  
(AMG)**

**GACP**

**GMP**

**GSP**

**GTP**

**AM-HandelV**

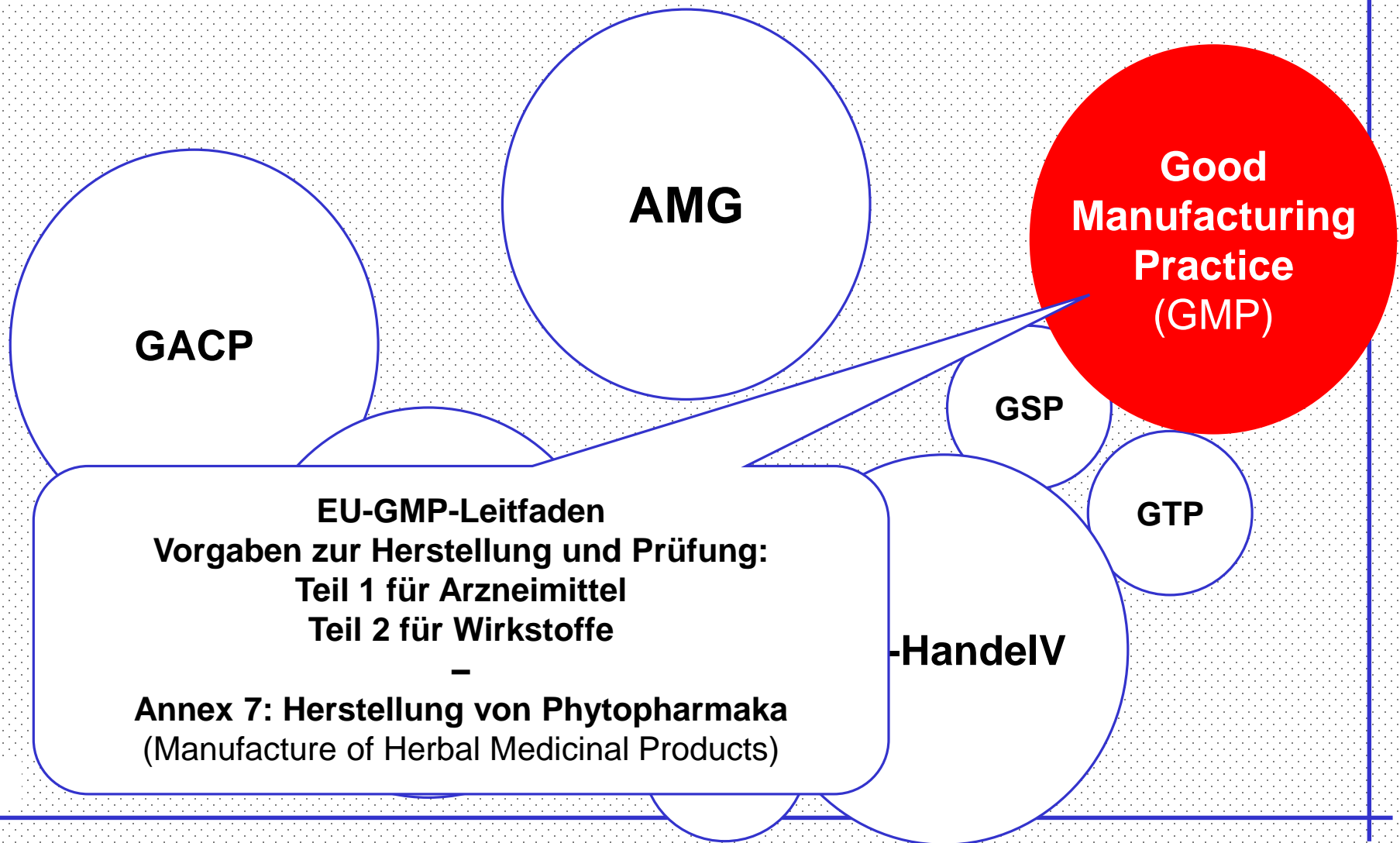
**nationale Umsetzung  
der europäischen  
arzneimittelrechtlichen Rahmengesetzgebung  
z.B. generelle Vorgaben zu  
Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität  
als Voraussetzung für  
Zulassung, Herstellung und Inverkehrbringen  
eines Arzneimittels**



# Rahmenbedingungen Guidelines, Gesetze & Verordnungen

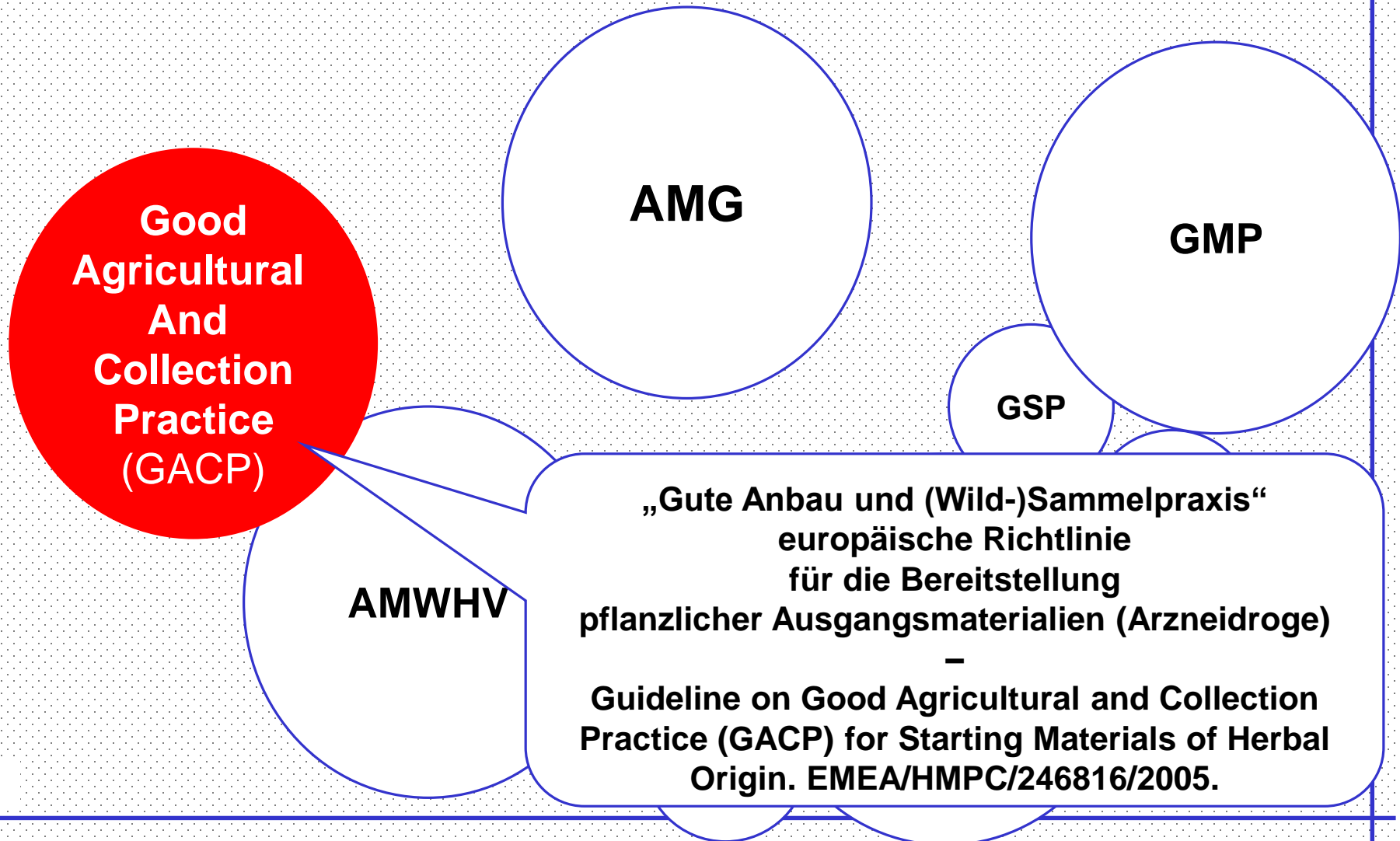


# Rahmenbedingungen Guidelines, Gesetze & Verordnungen



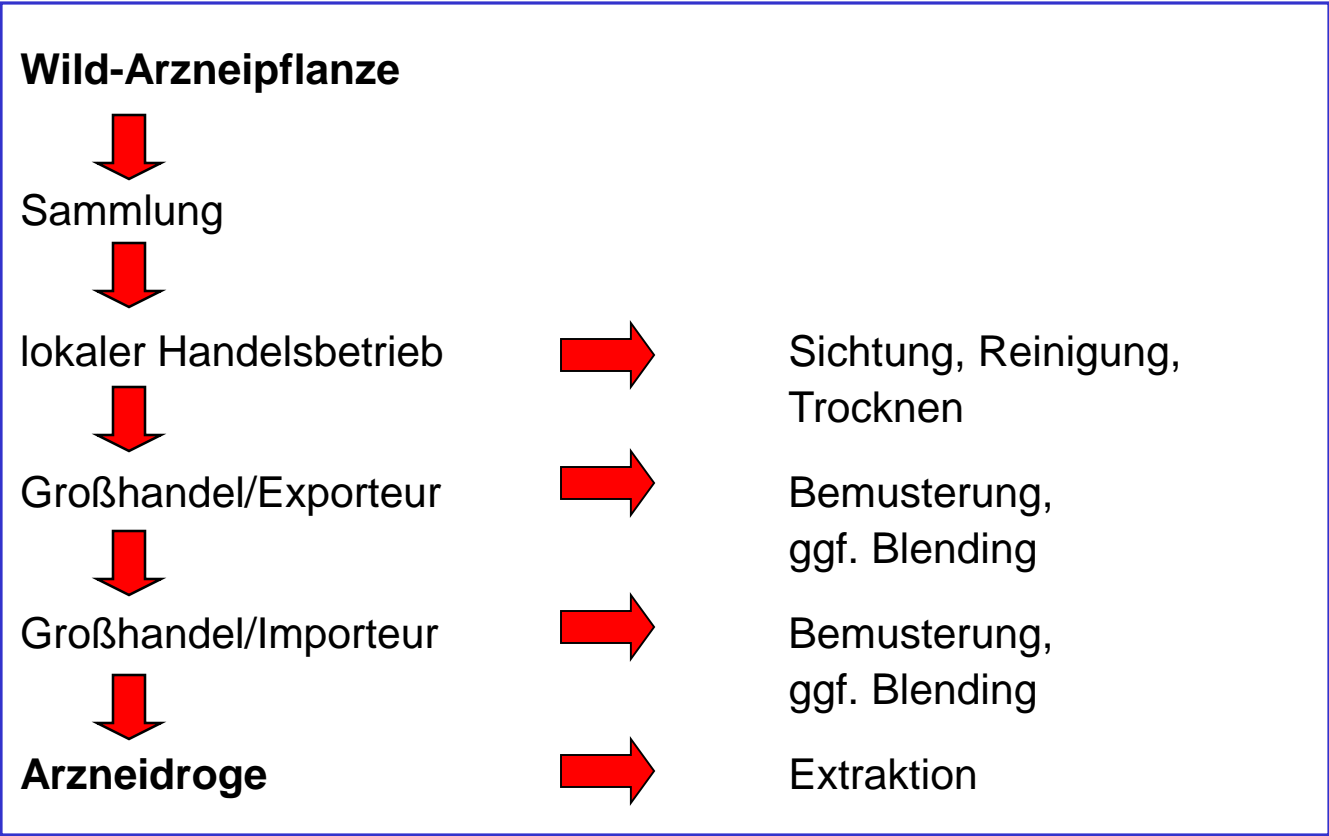


# Rahmenbedingungen Guidelines, Gesetze & Verordnungen





# Rahmenbedingungen (Wild-)Sammlung



## Rahmenbedingungen **Generelle Qualitätsaspekte bei der (Wild-)Sammlung**



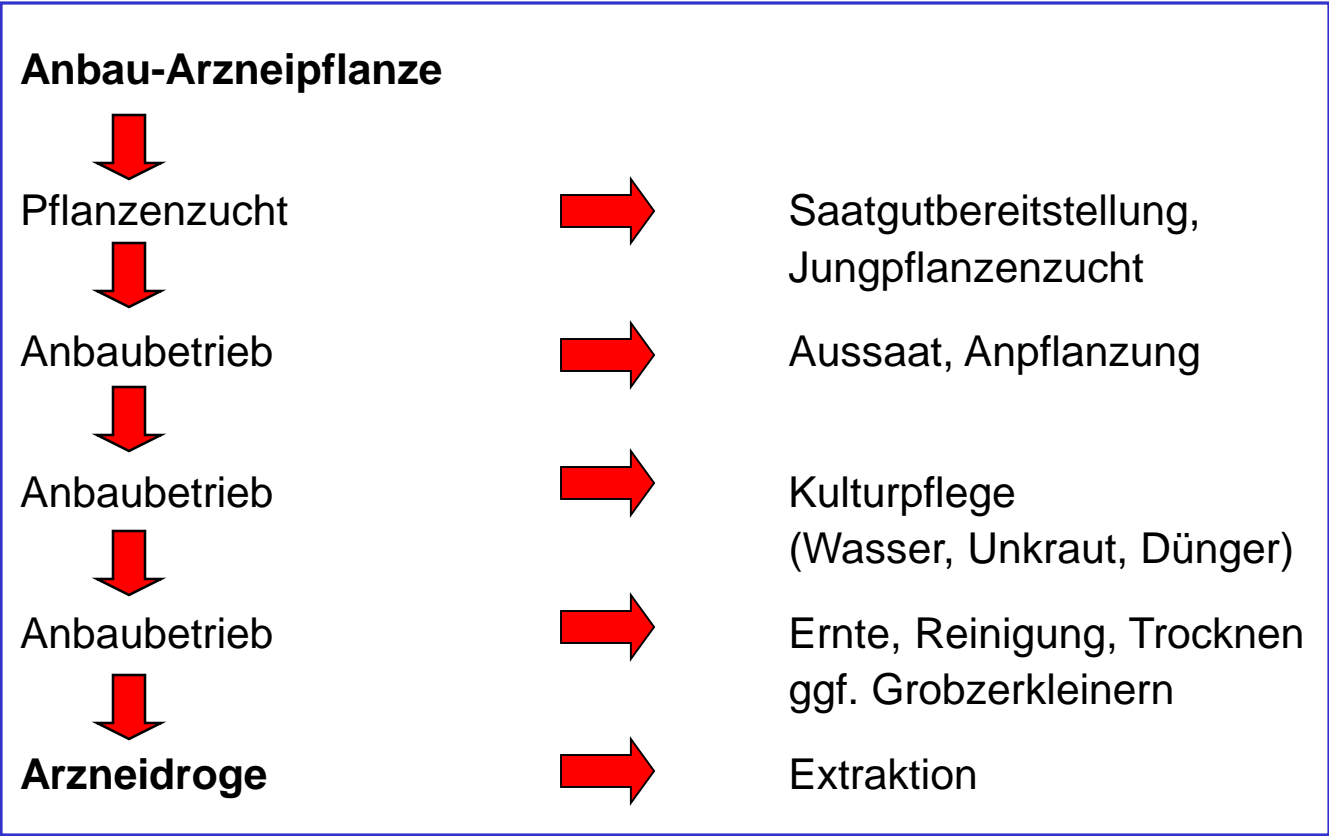
- **Qualitätssicherung durch Good Agricultural and Collection Practice (GACP)**
  - **Informationen über Umgebungsrisiken**  
(z.B. Radioaktivität, Schwermetalle)
  - **Dokumentationsmanagement**  
(u.a. Ursprung, Sammelzeitraum)
- **kontrollierte Sammelgebiete**
  - **Sammelkultur/Ernteverhalten**
  - **Sozioökonomie der Sammler**
- **schwankende Qualität**
  - **breitere Spannen für Leitsubstanzen**
- **Ausgangsmaterial-gesteuerte Prozessführung**

## Rahmenbedingungen Risiken bei der (Wild-)Sammlung



- **bei seltenen Pflanzen einzige Möglichkeit der Beschaffung**
- **Verfügbarkeit des spezifizierten Pflanzenmaterials**
  - **Veränderung der natürlichen Altersstruktur der Pflanze**
  - **Überentnahme der Spezies (Raubbau)**
  - **Verarmung der genetischen Vielfalt**
- **Abhängigkeit von Naturereignissen**  
(z.B. Sonnenscheindauer, Regenmenge, Naturkatastrophen)
- **schwankende Liefermengen**
- **(inter-)nationale Unterschutzstellung einzelner Arten**
  - **(absolutes) Handelsverbot; Ausfuhrkontingent**

# Rahmenbedingungen Anbau von Arzneipflanzen



## Rahmenbedingungen **Generelle Qualitätsaspekte beim Arzneipflanzenanbau**



- **Qualitätssicherung durch Good Agricultural and Collection Practice (GACP)**
  - **mechanische Unkrautbekämpfung**
  - **kein Pestizideinsatz**
  - **schwermetallfreie Böden**
  - **Dokumentationsmanagement**  
(u.a. Anbaudokumentation, Schlagkartei)
- **Pflanze**
  - **Sorten-/Patentschutz**
  - **Sortenunterschiede** (z.B. Inhaltsstoffe, Ertrag, Morphologie)
  - **standardisierte Anbauanleitungen**
- **gleichbleibende Qualität**
  - **inhaltsstoffoptimierte Erntetermine**

## Rahmenbedingungen Perspektiven für den Arzneipflanzenanbau



- **Standardverfahren bei größerem/künftigen Nachfragemarkt**
- **Inkulturnahme/Zuchtprojekte**
  - bei gefährdeten Arten aus der Wildsammlung
  - bei qualitativ unbefriedigendem Angebot
  - bei quantitativ kritischer Situation
- **gezielte Kulturführung**  
(u.a. Saat, Düngung, Pflanzenschutz, Bewässerung, Ernte)
- **optimierte Wertschöpfung unter Nutzungsberücksichtigung**
  - **Vollernten**
  - **Teilernten** (z.B. Kraut- und Wurzelernten)
- **Berücksichtigung der Inhaltsstoffstabilisierung**  
(vom Feld über die Ernte bis zur Extraktion)
- **Produkt-gesteuerte Prozessführung (Anbau)**

## Herausforderung GACP/GMP **Übersicht**



- **Rahmenbedingungen**
- **Good Agricultural and Collection Practice (GACP)  
und Good Manufacturing Practice (GMP):  
Übergänge und Wechselspiel**
- **Regulatorische Aspekte**

## GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel **Ursprung der Arzneidrogen: (Wild-)Sammlung**



- **Wildsammlung**
  - Kulturregionen
  - Entwicklungsländer
  - unerschlossene Gebiete (z.B. Urwald)
- **Dauerkulturen**
  - Alleen, Hecken, Solitärbäume, Streuobstwiesen, (offene) Wälder
  - Pflanzenbestandteil  
(z.B. *Cortex*, *Folium*, *Fructus*, *Herba*, *Lignum*, *Semen*)



## GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel **Ursprung der Arzneidroge: Anbau**



- **Anbau**
  - einjährig mit einer Ernte
  - einjährig mit Mehrfachernten
  - mehrjährig
- **Vorbereitung**
  - **Saatgut**  
(u.a. Bezug/Produktion, Sortenschutz)
  - ***In-vitro*-Vermehrung**
  - **Staudenanzucht**
  - **Stecklingsvermehrung**
  - **Jungpflanzenzucht**

## GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel **Ursprung der Arzneidrogen: Anbau**



- **Anbauflächen**
  - **Bodengüte**
  - **Schadstofffreiheit**  
(z.B. Schwermetalle, Rückstände von Herbiziden und Pestiziden)
- **Kulturführung**
  - **Aussaat**
  - **Bestellung**
  - **Bewässerung**
  - **Düngung**
  - **Pflege**  
(z.B. Pikieren, Beikrautbehandlung)
  - **(kein) Einsatz von Fungiziden, Herbiziden, Pestiziden**

## GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel **Dokumentation nach GACP**



### **GACP-Dokumentation über**

- **Ursprung**
- **Anbau oder Wildsammlung**
- **Anbauflächen und Saatgut/Jungpflanzen**
- **(kein) Einsatz von Fungiziden, Herbiziden oder Pestiziden**
- **Düngung**
- **Erntezeitpunkt (kalendarisch/vegetativ)**
- **Erntetechnik (manuell/maschinell)**
- **Reinigung**
- **Trocknung**
- **Verpackung**
- **Transport**
- **Lagerung**
- **Abweichungen**

## GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel **Vorgaben und Empfehlungen**



### **Tätigkeiten – GACP exklusiv**

- **Anbau/Kultur mit Ernte**
- **(Wild-)Sammlung**

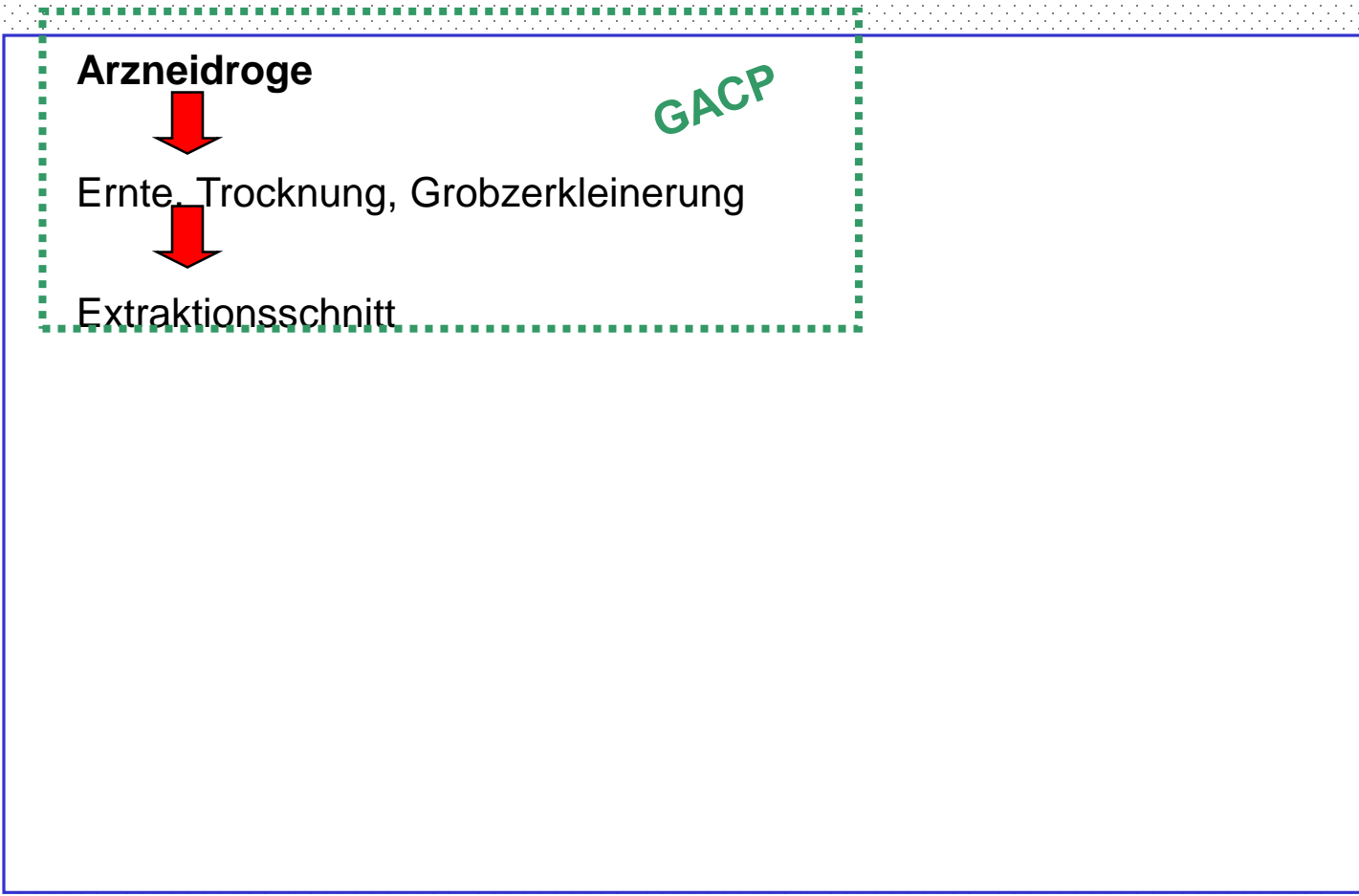
### **Tätigkeiten – GACP & GMP**

- **Trocknen**
- **Zerkleinern**

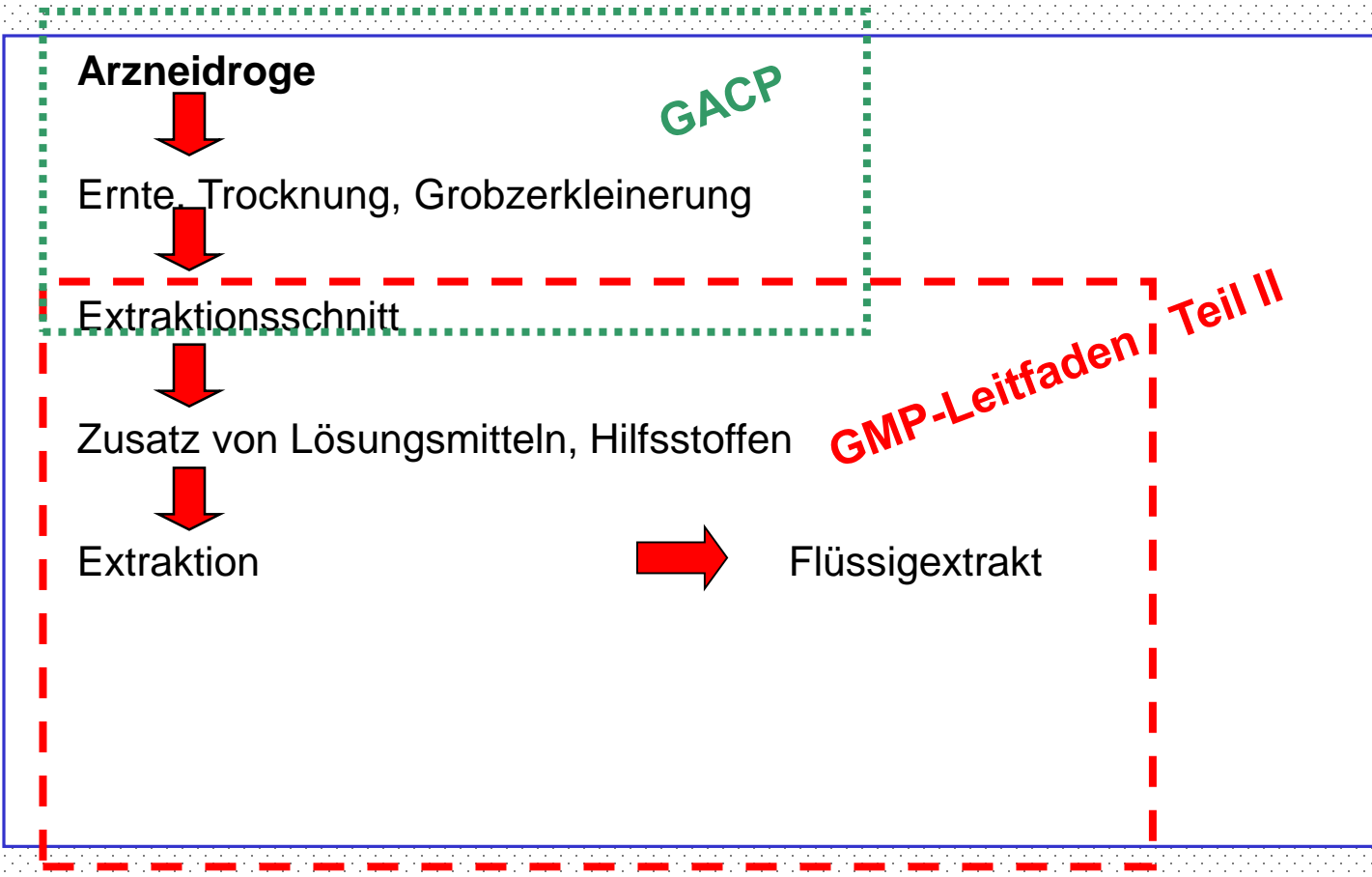
### **Qualitätssicherung bei GACP**

- **adaptiert für (Wild-)Sammlung und Anbau auf GMP-Basis**

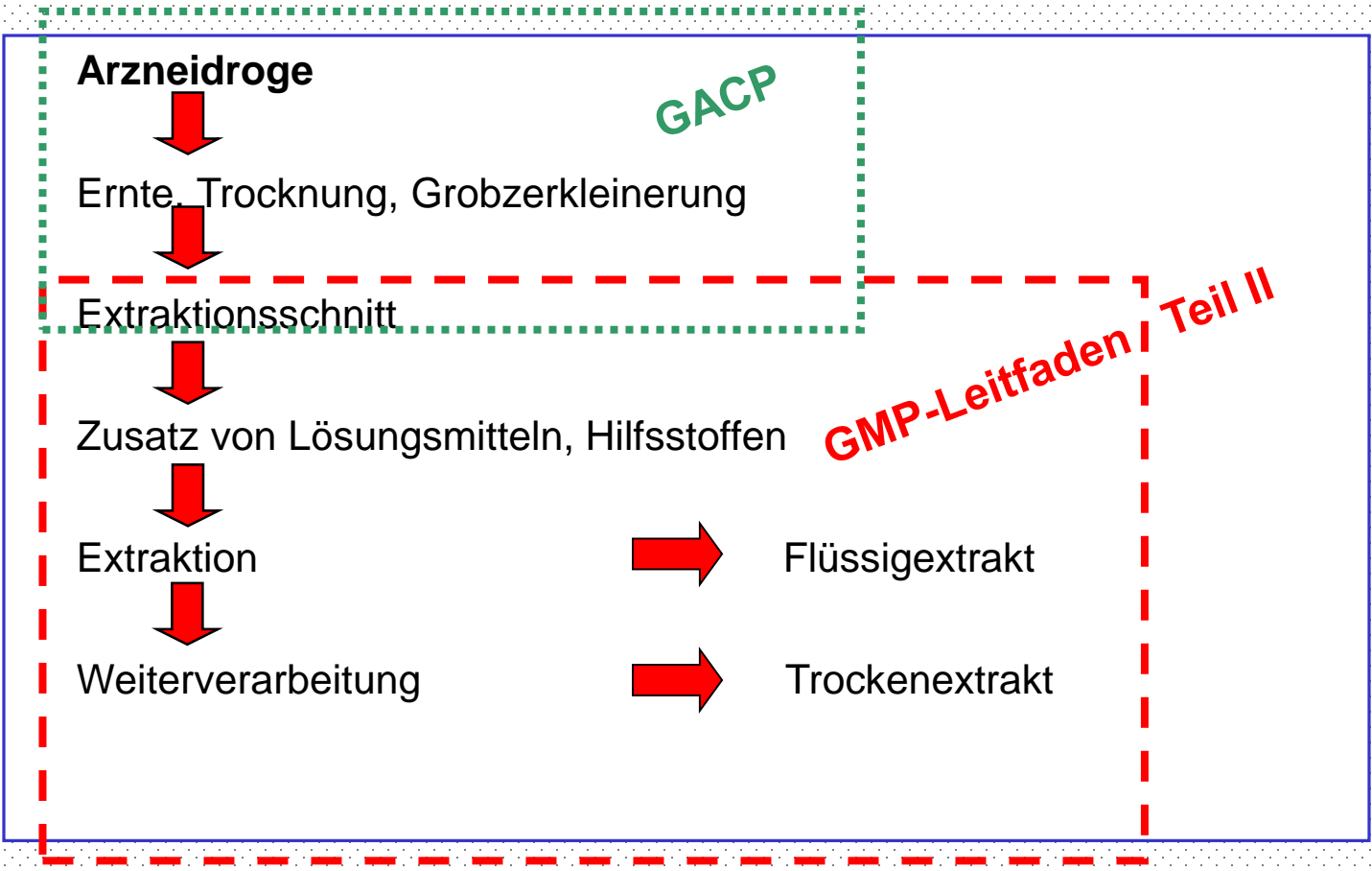
# GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel von der Arzneidroge zum Extrakt



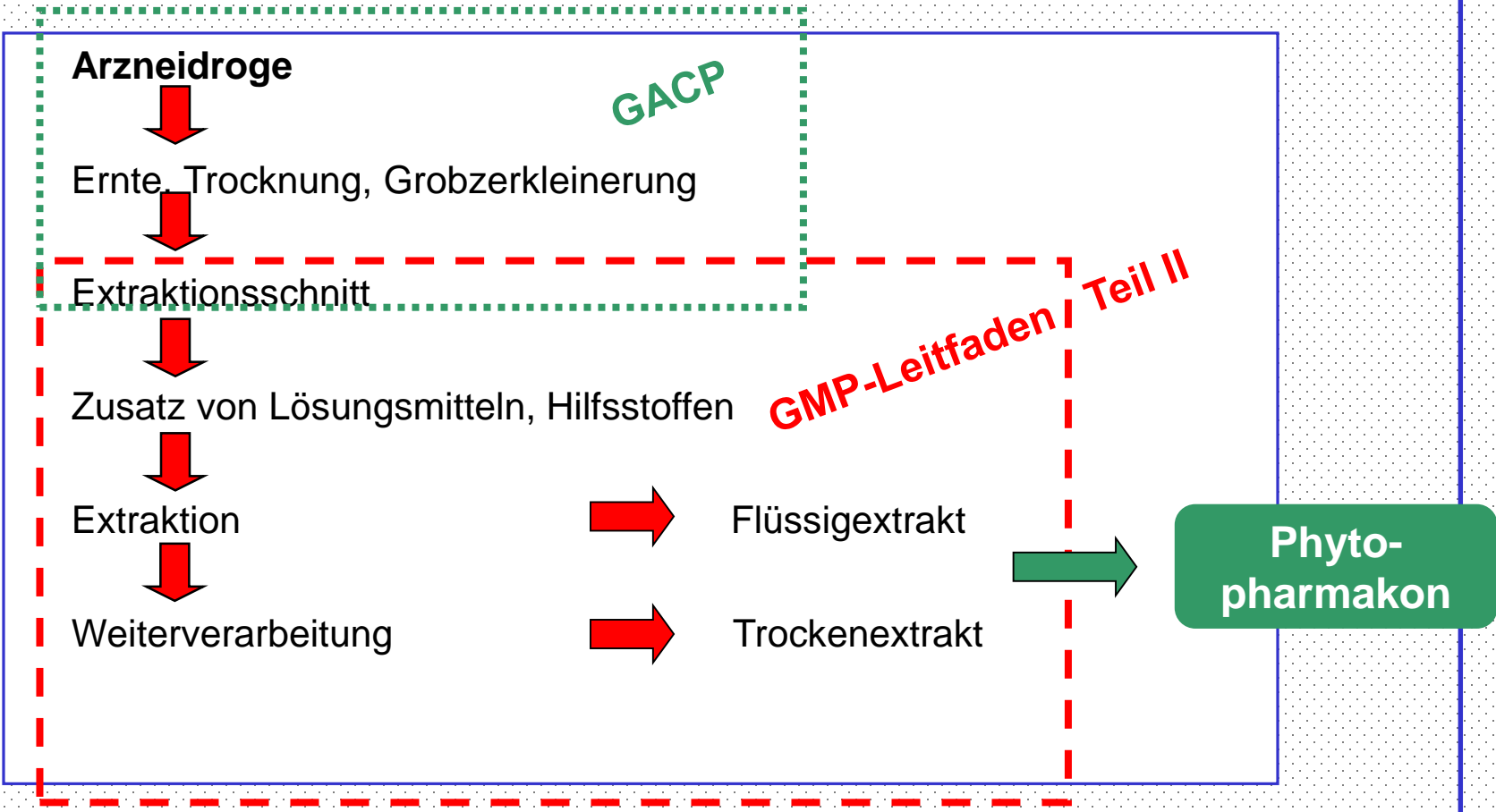
# GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel von der Arzneidroge zum Extrakt



# GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel von der Arzneidroge zum Extrakt

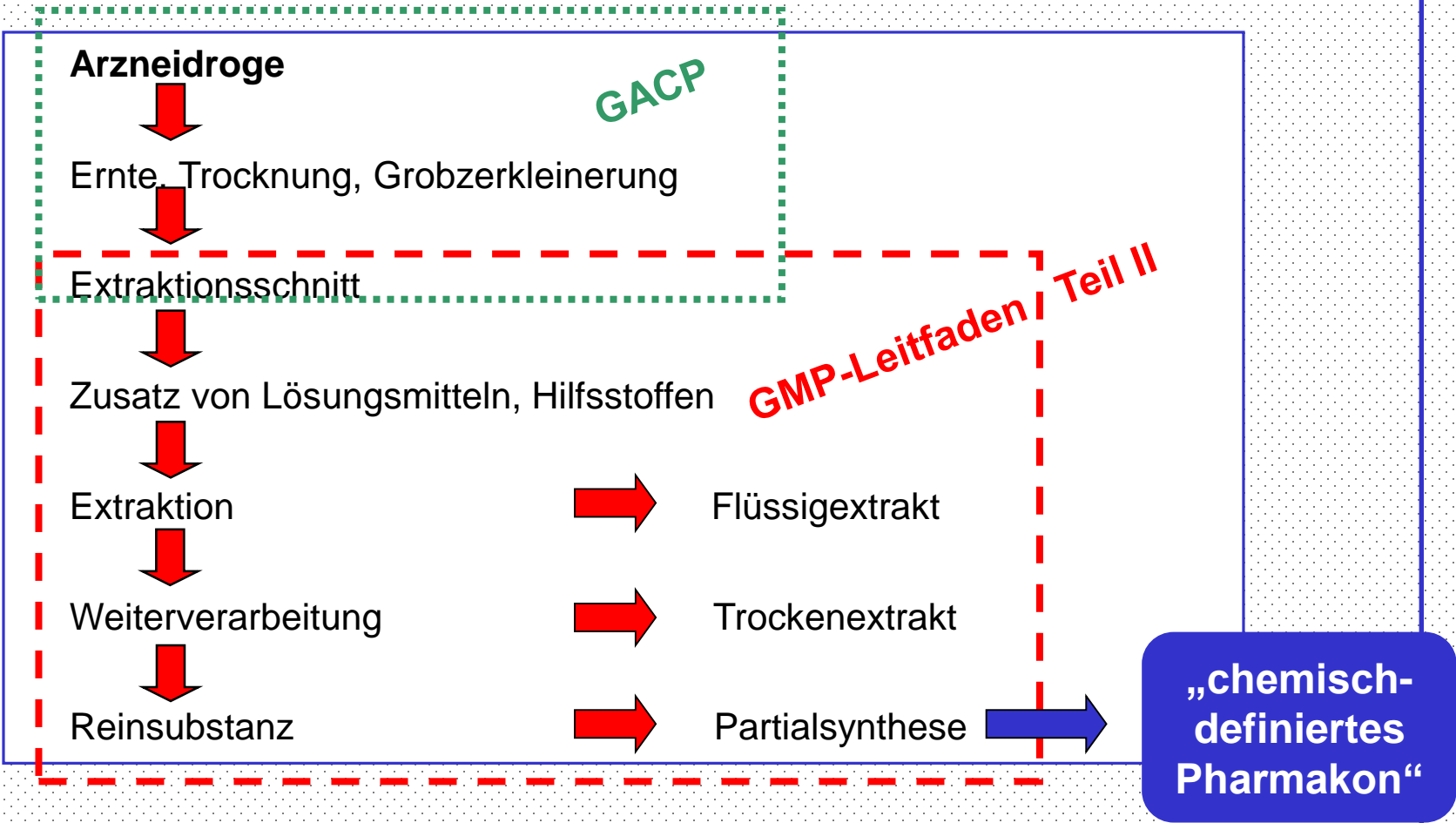


# GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel von der Arzneidroge zum Extrakt





# GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel von der Arzneidroge zum Extrakt



## GACP & GMP: Übergänge & Wechselspiel **EG-GMP-Leitfaden Teil 2 (Anhang 7): Vorgaben**



### **Art der Arzneidrogen**

- **Algen**
- **Ausscheidungen, Absonderungen**
- **Flechten**
- **Pflanzen**
- **Pilze**

### **Tätigkeiten – GMP exklusiv**

- **Aufreinigung**
- **Fraktionierung**
- **Isolierung**
- **Konzentrierung**
- **Fermentation**
- **Verarbeitung von Ausscheidungen/Absonderungen**

## GACP & GMP: Übergänge & Wechselspiel **EG-GMP-Leitfaden Teil 2 (Anhang 7): Vorgaben**



### **GMP für Bereitstellung/Herstellung**

- **alle Prozesse entsprechend GMP-Grundregeln**
  - **Qualifizierung, Validierung, Dokumentation**
- **Droge**
  - **finale Trocknungen**
  - **folgeprozessorientierte Zerkleinerung**  
(z.B. für (unmittelbare) Extraktionsprozesse,  
bei Arbeiten für Arzneitee(zubereitungen)  
als Fertigarzneimittel)
- **Extrakt(zubereitung)**
  - **Primärextraktion zum Fluidextrakt**
  - **Konzentrierung zu Dickextrakten**
  - **Herstellung von Trockenextrakt(zubereitung)en**

## GACP & GMP: Übergänge und Wechselspiel **EG-GMP-Leitfaden Teil 1/Teil 2: Vorgaben**



### **GMP für Herstellung**

- **alle Prozesse entsprechend GMP-Grundregeln**
  - **Qualifizierung, Validierung, Dokumentation**
- **Bulkherstellung**
  - ggf. **Ätherisch-Öl-Produktion**
  - ggf. **Presssafterstellung**
  - ggf. **Tinkturen**
  - **Formgebung**  
(feste, flüssige, halbfeste Darreichungsformen)
- **Konfektionierung**

## Herausforderung GACP/GMP **Übersicht**



- **Rahmenbedingungen**
- **Good Agricultural and Collection Practice (GACP) und Good Manufacturing Practice (GMP): Übergänge und Wechselspiel**
- **Regulatorische Aspekte**

## Regulatorische Aspekte Zulassungsdokumentation



- **Zulassungsunterlagen Extrakt**
  - **Struktur CTD 3.2.S „Drug Substance“**
  - **phytospezifische Dokumentation**
  - **Extrakt ist der „arzneilich-wirksame Bestandteil“**
  - **Ursprung der verwendeten Pflanzen**
  - **Beschreibung der Extraktion**
- **Zulassungsunterlagen isolierter Naturstoff**
  - **Struktur CTD 3.2.S**
  - **Drug Master File**
  - **Substanz ist Wirkstoff oder**
  - **Substanz ist Ausgangsstoff für (Partial-)Synthese**

## Regulatorische Aspekte QP Declaration – Grundlagen



- **Bestätigung der GMP-Konformität für Wirkstoffherstellung**
- **Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture**  
(EMA/196292/2014)
  - **primär chemisch-synthetisch definierte Wirkstoffe**
- **Adaption auf phytospezifische Anforderungen:**
  - **GMP-Leitfaden Teil 2 – Annex 7**
  - **GACP-Richtlinie**  
(EMEA/HMPC/246816/2005)

## Regulatorische Aspekte **QP Declaration – generelles Vorgehen**



### **Arzneidrogen und deren Zubereitungen**

- **Bestätigung der GMP-Konformität für GMP-Schritte**
  - Definition durch Ersteller der Erklärung
- **keine pauschale Einteilung sondern**
- **Berücksichtigung des individuellen Prozessablaufs**
- **realistische Lieferantenqualifizierung**
  - Option für modifizierte Auditierungen auf Basis einer Einzelfallbetrachtung  
(z.B. off-site, remote, „paper-based“ audit)
  - **Nachweis eines geeigneten QS-Vorgehen beim Lieferanten**



## Regulatorische Aspekte QP Declaration im Alltag



### Arzneidrogen und deren Zubereitungen

- **Bestätigung nach real(istisch)en Gegebenheiten**
  - Was ist möglich ?
  - Was ist sinnvoll ?
- **Vorgehen risikobasiert festlegen und begründen**
- **Entscheidungsfindung nachvollziehbar für**
  - Zulassungsbehörde
  - Aufsichtsbehörde
  - Firmenaudit
- **nicht GMP-relevanten Schritte im Teil C als zusätzliche Information berücksichtigen („Transparenz der Lieferkette“)**

## Regulatorische Aspekte **GACP Confirmation – Grundlagen**



- **Bestätigung der GACP-Konformität**
- **Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products**  
(EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 2 5 April 2016)
- **Guideline on quality of herbal medicinal products/ traditional herbal medicinal products**  
(EMA/HMPC/201116/2005 Draft Rev. 3 5 June 2018)

## Regulatorische Aspekte **GACP Confirmation im Alltag**



### **Etabliertes und bewährtes Vorgehen**

- **Bestätigung der GACP-Konformität durch Institution, bei welcher die GACP-Schritte erfolgen**
  - **Anbaubetrieb**
  - **Bezugsquelle für Arzneidroge aus (Wild-)Sammlung, Anbau**
- **Adaption des Vorgehens bei GMP für Tätigkeiten im Auftrag**
- **Berücksichtigung der individuellen Abläufe beim Bezug**
- **realistische Lieferantenqualifizierung**
  - **der Bezugsquelle („finaler Lieferant“)**
  - **Bestätigung für ein geeignetes QS-System beim Lieferanten**

## Regulatorische Aspekte **Lieferantenqualifizierung**



- **generell entsprechend den Vorgaben der AMWHV**
- **schriftliche Qualitätssicherungsvereinbarung mit Verantwortungsabgrenzungsvereinbarung (VAV) entsprechend GACP-Empfehlung (Punkt 7.9)**
- **Lieferantenbewertung auch im Rahmen des Product Quality Review (PQR)**
- **regelmäßige Auditierung des Anbaubetriebes z.B. nach Empfehlungen der Forschungsvereinigung der Arzneimittelhersteller (FAH)**
- **regelmäßige Auditierung des Lieferanten der Arzneidroge aus (Wild-)Sammlung**

## Herausforderung GACP/GMP Literatur



- Wagner B, Waimer F, Drewes S, Löhr M, Mau S, Valder C, Anhalt E, Steinhoff B (2018)  
Challenges of the QP Declaration for early production steps of herbal medicinal products.  
Pharmazeutische Industrie 80 (12) 1656-1661
- Raiser M, Hofmann W, Steckly G, Tegtmeier M, Torres Londono P, Steinhoff B (2017)  
Qualification of suppliers of cultivated and wild collected medicinal plants.  
Pharmazeutische Industrie 79 (1) 66-70
- Wagner B, Waimer F, Klier B, Tegtmeier M, Steinhoff B (2014)  
Implementation of GMP for the Manufacture of Herbal Preparations: An Efficient and  
Successful Approach for Initial Process Steps.  
Pharmazeutische Industrie 76 (2) 222-230
- Hagels H, Tegtmeier M, Strube J, Both S (2013)  
GACP Regulation for Herbal Raw Materials.  
Planta Medica 79 (13) 1105-1106
- Graf vom Hagen-Plettenberg M, Klier B, Tegtmeier M, Waimer F, Steinhoff B (2012)  
Good Agricultural and Collection Practice (GACP) – A Pragmatic and Efficient  
State-of-the-art Standard.  
Pharmazeutische Industrie 74 (7) 1078-1084

Martin Tegtmeier

**Vielen Dank für Ihr Interesse -  
Ich freue mich auf die Diskussion...**

**Verordnung GACP/GMP**

BfArM im Dialog – Bonn 24. Juni 2019

