

# Lægemiddelstyrelsens API projekt 2009

- fokus på overvågning af regelefterlevelse  
hos fremstillere af aktive stoffer

Rapport publiceret d. 20. maj 2010



## Indholdsfortegnelse

1. Resume .....	3
2. Introduktion .....	4
3. Lovgivningen .....	5
3.1. Regler om fremstilling af lægemidler .....	5
3.2. Regler om fremstilling af API .....	5
4. Vejledning om kontrol og overvågning af API .....	6
4.1. Kvalitetssikring og kvalitetskontrol af API .....	6
4.1.1. Audits .....	6
4.1.2. Laboratorieanalyser .....	7
5. Metode .....	8
5.1. Udvalgelse til kontrol .....	8
5.2. Første udvælgelsesrunde .....	8
5.3. Anden udvælgelsesrunde .....	10
5.4. Udvalgelse af API-fremstillere .....	11
5.5. Udvalgelse af danske færdigvarefremstillere .....	11
5.6. Udvalgelse af lægemidler og API .....	11
6. Resultater .....	12
6.1. Inspektioner af API-fremstillere .....	12
6.2. Inspektioner af danske færdigvarefremstillere .....	12
6.3. Sammenligning af audits og inspektioner .....	12
6.4. Dokumentationskontrol af markedsførte lægemidler .....	13
6.4.1. Audit frekvens .....	14
6.4.2. Analysecertifikater .....	14
6.4.3. Reduceret test af API .....	15
6.4.4. Andre observationer .....	15
6.5. Laboratorieanalyser .....	15
7. Diskussion .....	17
7.1. Utilstrækkelige auditrapporter fra audit af API-fremstillere .....	17
7.2. Utilstrækkelig eller manglende opfølgning på afvigelser givet ved audits af API-fremstillere .....	17
7.3. Manglende dokumentation for kvalifikationer og uafhængighed af auditor .....	17
7.4. Manglende godkendelse af auditrapporter hos den sagkyndige person hos færdigvarefremstiller .....	18
7.5. Manglende audit af alle relevante leverandører .....	18
7.6. Lavere frekvens af audits af API-fremstillere end den anbefalede .....	18
7.7. Auditrapporter ikke sammenlignelige med lægemiddelinspektørers observationer .....	19
7.8. Manglende aktion fra MAH på tilbagekaldt CEP .....	20
7.9. Reduceret test af API .....	20
7.10. Anvendelse af monografi- og in-house metoder .....	20
7.11. Registreringsafdeling og QC-afdeling arbejder ikke med synkroniserede specifikationer .....	21
7.12. Uklarhed om krav til referenceprøver .....	21
7.13. Resultater af Lægemiddelstyrelsens laboratorieanalyser .....	21
8. Konklusion .....	23
9. Ordforklaring .....	24
10. Bilag 1 .....	25

## **1. Resume**

Lægemiddelstyrelsen har i 2009 foretaget en undersøgelse for at belyse, i hvilket omfang fremstillere af lægemidler lever op til deres forpligtelse om at sikre, at de aktive stoffer, der anvendes som råvarer ved fremstilling af lægemidler og mellemprodukter, er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for aktive stoffer.

Lægemiddelstyrelsen har som led i undersøgelsen aflagt inspektionsbesøg hos virksomheder her i landet og i udlandet og har desuden anmodet en række virksomheder om at indsende lægemiddelprøver og prøver af aktive stoffer såvel som relevant skriftlig dokumentation med henblik på nærmere kontrol.

Undersøgelsen har bekræftet styrelsens formodning om, at danske fremstillere af lægemidler, ved at udføre regelmæssige audits af fremstillere af aktive stoffer i stor udstrækning lever op til kravet om at sikre, at de nævnte aktive stoffer er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis.

Samtidig har undersøgelsen identificeret områder, hvor Lægemiddelstyrelsen og industrien i fremtiden kan forbedre den nuværende kontrol af fremstillere af aktive stoffer.

Lægemiddelstyrelsen vil med baggrund i undersøgelsen igangsætte yderligere indsatser og projekter for at målrette vejledning og kontrol på området for aktive stoffer.

## 2. Introduktion

Lægemedelstyrelsen har i 2009 gennemført et projekt med fokus på aktive stoffer, der anvendes som råvarer ved fremstillingen af lægemidler. Der er i projektet foretaget stikprøvevis kontrol af regelefterlevelsen i relation til fremstilling, overvågning og kontrol af kvalitet af aktive stoffer (API; Active Pharmaceutical Ingredient). Projektet udspringer af et tværorganisatorisk risikoprojekt fra 2008, der identificerede en række risici i forbindelse med fremstilling og distribution af markedsførte lægemidler.

Der var følgende tungtvejende argumenter for at igangsætte et projekt om API:

- 1) Det EU-retlige krav til API, der anvendes ved fremstilling af lægemidler, blev gennemført i dansk ret i december 2005 og er derfor at betragte som forholdsvis nyt. Styrelsen har igennem sin løbende kontrol observeret, at flere virksomheder har haft vanskeligt ved at tolke og efterleve dette nye krav og savner oplysninger om, i hvor høj grad det nye krav har haft den ønskede effekt.
- 2) Som med andre industrier kan man også på lægemiddelområdet se, at dele af produktionen flyttes til virksomheder udenfor EU. Da de fleste API-fremstillere i ikke-europæiske lande ikke har erfaring med fremstilling af API efter europæiske standarder, er der en særlig udfordring forbundet med at sikre at API, der fremstilles i disse lande, har den rette kvalitet. Siden 2005 har europæiske lægemiddelmyndigheder (Lægemedelstyrelsen inklusiv) stikprøvevist udført inspektioner af udvalgte API-fremstillere – ofte placeret i Indien og Kina. Disse stikprøver har identificeret flere API-fremstillere, der ikke har implementeret de europæiske myndigheders krav. Konkret har Lægemedelstyrelsen i flere tilfælde været nødt til at tilbagekalde færdige lægemidler, da disse indeholdt API fra API-fremstillere med et utilstrækkeligt kvalitetsniveau.
- 3) Risikoen for at forfalsket API, der selv i meget små mængder kan være farlig for forbrugere, indføres i den legale forsyningskæde for API og anvendes ved fremstillingen af godkendte lægemidler, er til stede. Kontamineret API af typen heparin fremstillet af en eller flere kinesiske API-fremstillere var i 2008 årsag til adskillige dødsfald i USA. Den kontaminede heparin kom aldrig på markedet i Danmark. Dog var sagen en påmindelse om, at API-fremstilling bør overvåges omhyggeligt.

Projektet har haft som formål at forbedre grundlaget for effektiv kontrol af fremstillere, ompakkere, forhandlere og distributører<sup>1</sup> af API gennem et samarbejde med danske lægemiddelvirksomheder. Derudover har det været målet, at den indsamlede viden og erfaring skulle gøre Lægemedelstyrelsen i stand til at vurdere niveauet for regelefterlevelse og evaluere lovgivningens effekt. Endelig har det været et mål, at styrelsen med baggrund i projektet, i endnu højere grad skulle være i stand til at fokusere sin kontrol på relevante risikoområder og lægemiddel- eller virksomheds-typer indenfor fremstilling og håndtering af API.

Projektet har kørt af to sideløbende spor. Der er udført kontrol af;

- API og relevant dokumentation (kontrolleret af styrelsens laboratorium) og
- færdigvarefremstilleres kontrol af API og API-fremstillere (kontrolleret af styrelsens lægemiddelinspektører).

---

<sup>1</sup> Forhandlere og distributører af API vil i denne rapport kollektivt blive betegnet som 'mellemløbere'.

### 3. Lovgivningen

#### 3.1. Regler om fremstilling af lægemidler

Fremstilleren af et lægemiddel (færdigvarefremstilleren)<sup>2</sup> skal sikre, at lægemidler, der er omfattet af en markedsføringstilladelse, følger de fremstillingsprocesser, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen. Fremstilleren skal desuden sikre, at alle fremstillingsprocesser gennemføres i overensstemmelse med god fremstillingspraksis (GMP; Good Manufacturing Practice) for lægemidler. Dette fremgår af § 10, stk. 1, nr. 1 og 2, i bekendtgørelse om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter (GMP-bekendtgørelsen)<sup>3</sup>. Detaljerede retningslinjer for god fremstillingspraksis for lægemidler er offentliggjort i "Regler for Lægemidler gældende i det Europæiske Fællesskab, bind 4" (i indeværende rapport betegnet "EU GMP").

I Danmark skal enhver færdigvarefremstiller være i besiddelse af en tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen udstedt efter lægemiddelovens § 39. En sådan tilladelse kan kun udstedes og opretholdes, hvis færdigvarefremstilleren overfor Lægemiddelstyrelsen demonstrerer, at han til stadighed er i stand til at leve op til de specifikke krav, der gælder for udøvelsen af hans virksomhed.

#### 3.2. Regler om fremstilling af API

Færdigvarefremstilleren skal sikre, at de aktive stoffer, der anvendes som råvarer ved fremstillingen af lægemidler og mellemprodukter, er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for aktive stoffer. Dette fremgår af § 10, stk. 1, nr. 3, i GMP-bekendtgørelsen. Detaljerede retningslinjer for god fremstillingspraksis for aktive stoffer er offentliggjort i "Regler for Lægemidler gældende i det Europæiske Fællesskab, bind 4, part II" (i indeværende rapport betegnet "EU GMP, part II").

Fremstilleren af API skal som udgangspunkt ikke have en tilladelse efter lægemiddelovens § 39, for at fremstille, ompakke eller distribuere kemisk API her i landet og har intet selvstændigt ansvar efter GMP-bekendtgørelsen. Fremstilling af API af biologisk oprindelse (inklusive klassisk fermentering) betragtes dog som en så integreret del af lægemidlets fremstilling, at denne ikke vil kunne finde sted uden at virksomheden forinden har indhentet Lægemiddelstyrelsens tilladelse hertil efter lægemiddelovens § 39.

Virksomheder, som fremstiller API i Danmark, inspiceres af Lægemiddelstyrelsen i henhold til § 44 i lægemiddeloven. Lægemiddelstyrelsen udfører udelukkende inspektioner ud fra en risikovurdering eller på anmodning af virksomheden. Efter endt inspektion udsteder Lægemiddelstyrelsen et GMP certifikat til API-fremstilleren, såfremt denne tilfredsstillende overholder gældende regler.

Virksomheder, som fremstiller API udenfor Danmark, inspiceres af Lægemiddelstyrelsen i henhold til Compilation of Community Procedures<sup>4</sup>, udgivet af European Medicines Agency (EMA).

---

<sup>2</sup> 'Færdigvarefremstiller' betyder i indeværende dokument en virksomhed, der har tilladelse (eller GMP-certifikat) til fremstilling af lægemidler og mellemprodukter, uanset om virksomheden fremstiller mellemprodukter eller færdige lægemidler. Betegnelsen er valgt for tydeligt at skelne disse fra API-fremstillere og mellemhandlere.

<sup>3</sup> Jf. bekendtgørelse nr. 1242 af 12. december 2005.

<sup>4</sup> Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information; Guidance on the occasions when it is appropriate for competent authorities to conduct inspections at the premises of manufacturers of active substances used as starting materials.

## 4. Vejledning om kontrol og overvågning af API

### 4.1. Kvalitetssikring og kvalitetskontrol af API

Man skal som færdigvarefremstiller sikre, at API er fremstillet efter betingelserne i markedsføringstilladelsen samt i henhold til reglerne beskrevet i EU GMP, part II. Når lægemidler fremstilles efter reglerne i EU GMP sikres ensartethed i processer og produkter. Derudover skal færdigvarefremstiller sikre, at al modtaget API er af den korrekte kvalitet og fortsat overholder de godkendte specifikationer.

Den mest effektive måde, hvorpå man som færdigvarefremstiller kan leve op til sit ansvar om at sikre, at den indkøbte API fremstilles og distribueres efter reglerne beskrevet i EU GMP, part II, er at auditere API-fremstillere.

En bedømmelse af API-fremstillers niveau for efterlevelse af EU GMP, part II, som er baseret på fremsendte spørgeskemaer, analyseresultater eller anden form for certificering (så som EU-myndigheds GMP-certifikat), kan ikke tilvejebringe den samme sikkerhed for efterlevelse af GMP og vilkårene i markedsføringstilladelsen som færdigvarefremstillerens indgående kendskab til API-fremstilleren.

#### 4.1.1. Audits

Ved en audit<sup>5</sup> besøger en eller flere auditorer, på vegne af færdigvarefremstilleren, den pågældende API-fremstiller. Auditorer bør være tilstrækkeligt videnskabeligt og teknisk kvalificerede, da man under en audit gennemgår både kvalitetsstyringssystemer, produktionsanlæg og laboratorier hos API-fremstilleren. Auditorer skal ligeledes have indgående kendskab til EU GMP, part II.

Efter udført audit udarbejder auditorerne en auditrapport, hvoraf det fremgår, hvilke processer og procedurer der er blevet gennemgået på audit. Derudover udarbejder auditorer en liste over afvigelser og øvrige bemærkninger, som udleveres til API-fremstilleren for skriftlig besvarelse.

Når API-fremstiller har besvaret afvigelser og bemærkninger tilfredsstillende, kan auditorer udarbejde en konklusion og overlevere den fulde auditrapport til færdigvarefremstilleren. På baggrund af auditrapporten skal færdigvarefremstilleren vurdere, om de pågældende API er fremstillet i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for API.

Hvis API-fremstilleren vurderes til være i stand til at sikre, at de pågældende API fremstilles i overensstemmelse med EU GMP, part II, kan denne benyttes som leverandør af den pågældende API.

I visse tilfælde vil endnu en audit være nødvendig, inden API-fremstilleren kan benyttes som leverandør. Dette for at sikre, at alle afvigelser er blevet håndteret tilfredsstillende.

Såfremt den auditerede API-fremstiller benytter andre adresser eller andre virksomheder (eksempelvis kontrakttagere) til dele af fremstillingen af API, bør også disse adresser eller virksomheder auditeres.

Tilsvarende bør evt. ompakkere, der modtager API'en fra API-fremstilleren og ompakker eller ometiketterer API'en førend den leveres videre til færdigvarefremstilleren, auditeres. På samme måde som ovenfor beskrevet, skal auditorer udarbejde rapporter over disse audits og overlevere rapporterne til færdigvarefremstilleren, som skal vurdere, om niveauet af efterlevelse af EU GMP, part II, er tilfredsstillende.

I tilfælde hvor API skal opbevares under særlige betingelser (eksempelvis ved et temperaturinterval forskelligt fra stuetemperatur), vil det for færdigvarefremstiller også være relevant at auditere melleghandlere af API, der ikke udfører fremstillingsaktiviteter.

Tilsvarende gør sig gældende, hvis færdigvarefremstiller har mistanke om at melleghandler ikke har et tilstrækkeligt effektivt kvalitetssystem.

---

<sup>5</sup> 'Audit' refererer i indværende rapport til det besøg færdigvarefremstiller (eller repræsentanter herfra) aflægger hos API-fremstiller i forbindelse med selvinspektions-program.

Benyttede API-fremstillere og relevante mellemhandlere bør med jævne mellemrum auditeres for at sikre fortsat efterlevelse af EU GMP, part II. Som udgangspunkt er en audit valid i to år, men frekvensen af audits bør fastsættes ud fra en risikovurdering. Dog bør der aldrig gå mere end tre år imellem audits udført hos samme API-fremstiller.

Ansvar for at audits udføres med den nødvendige frekvens, og at auditorer er tilstrækkeligt kvalificerede, ligger hos den sagkyndige person hos færdigvarefremstilleren, der skal frigive det færdige lægemiddel til markedet. Det er ligeledes den sagkyndige person, der ved gennemgang af auditrapporter - og evt. ved selv at have deltaget i audits - har ansvaret for at sikre, at API-fremstillere og mellemhandlere under fremstilling og distribution af API'en har overholdt EU GMP, part II.

#### **4.1.2. Laboratorieanalyser**

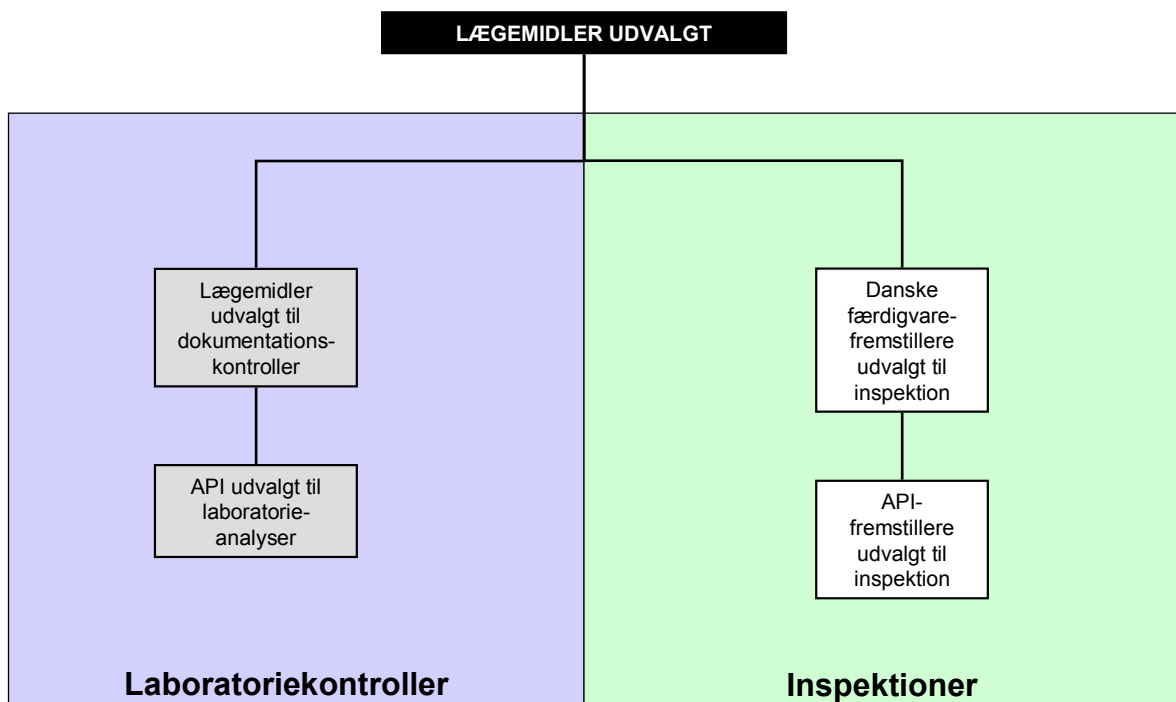
Ved modtagelse af API'en hos færdigvarefremstiller udføres laboratorieanalyser for at sikre, at den leverede API fortsat overholder godkendte specifikationer. Færdigvarefremstiller skal (med mindre andet er specificeret i markedsføringstilladelsen) gennemføre et fuldt kontrolprogram af hver batch af API efter den gældende specifikation. Inden modtaget API kan frigives til brug hos færdigvarefremstiller, skal det sikres, at resultater fra laboratorieanalyser ligger indenfor de godkendte specifikationer.

## 5. Metode

### 5.1. Udvælgelse til kontrol

Projektet har overordnet set udført kontrol via to forskellige metoder (se Figur 1):

- Laboratoriekontroller (kontrol af dokumentation og analyser af API),
- Inspektioner (inspektioner af færdigvarefremstillere og API-fremstillere).



Figur 1: Udvælgelsen af lægemidler til dokumentationskontrol og analyse i laboratoriet, samt færdigvarefremstillere og API-fremstillere til inspektion.

Projektgruppen har, i det omfang det har været praktisk muligt, benyttet en risikobaseret tilgang som grundlag for udvælgelserne af emner til kontrol.

Projektgruppen har primært fokuseret på metodisk at identificere og udvælge API-fremstillere, som det ville være relevante for styrelsens lægemiddelinspektører at inspicere. Herefter er udvalgt lægemidler samt API til laboratoriets kontrol. I udvælgelsesprocessen er udeladt mellemhandlere og ompakkere af API.

Kun lægemidler med en markedsføringstilladelse udstedt af Lægemiddelstyrelsen har indgået i undersøgelsen. Ydermere har det været et krav for projektgruppen, at lægemidlerne var markedsført på tidspunktet for udvælgelsen.

### 5.2. Første udvælgelsesrunde

Udvælgelsen af lægemiddelstoffer<sup>6</sup> har bestået af flere separate trin. I forbindelse med hvert trin er en pulje lægemiddelstoffer udvalgt. Kun udvalgte lægemiddelstoffer har indgået i udvælgelsens efterfølgende trin (dvs. for hvert trin blev puljen af udvalgte lægemiddelstoffer mindre) (se Figur 2).

I trin 1 blev de mest sælgende lægemiddelstoffer identificeret (salg til danske forbrugere; statistik for 2003-2007). For samtidig at sikre en vis bredde i typerne af udvalgte lægemiddelstoffer, blev udvælgelsen af mest sælgende lægemiddelstoffer bevidst fordelt på de 5 mest sælgende ATC-grupper; C, N, A, R, G (Hjerte og kredsløb; Nervesystemet; Fordøjelse

<sup>6</sup> 'Lægemiddelstof' bruges i denne rapport som generel term om et aktivt stof (eksempelvis paracetamol). Dette er derfor ikke at sidestille med betegnelsen 'API', som bruges om et konkret aktivt stof fra én bestemt API-fremstiller.



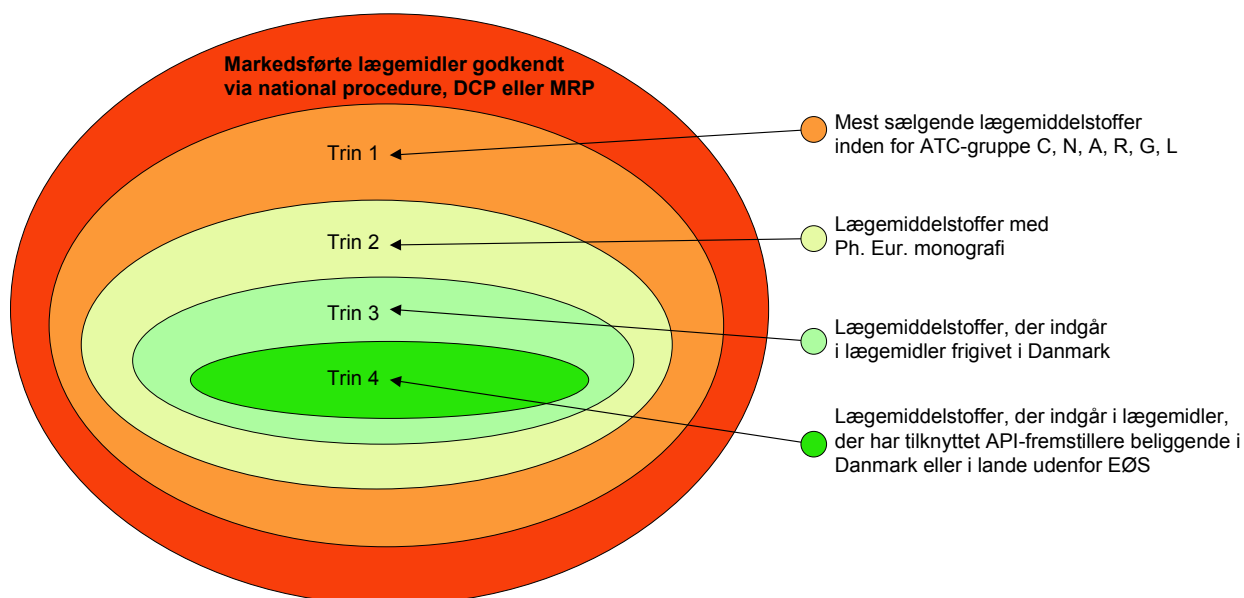
og stofskiftet; Åndedrætsorganer; Kønshormoner). Som særligt fokus-område blev desuden udvalgt de mest sælgende lægemiddelstoffer fra ATC-gruppen L (Cancermidler). For hver af de nævnte ATC-grupper blev de mest sælgende lægemiddelstoffer udvalgt (mellem 2 og 5 lægemiddelstoffer pr. gruppe afhængigt af solgt mængde).

I trin 2 af udvælgelsesprocessen blev lægemiddelstoffer, som havde en Ph. Eur. monografi, udvalgt. Når der foreligger en monografi for et specifikt lægemiddelstof i Ph. Eur., skal API'er til enhver tid overholde denne. Ved kun at udvælge lægemiddelstoffer, der havde monografier i Ph. Eur., begrænsedes antallet af forskellige analysemetoder, der skulle sættes op i styrelsens laboratorium.

I trin 3 af udvælgelsesprocessen blev udvalgt lægemiddelstoffer, der indgik i mindst et lægemiddel med en dansk færdigvarefremstiller tilknyttet. Dette for at fokusere udvælgelsen mod lægemidler, som Lægemiddelstyrelsen har en særlig forpligtelse for at sikre er fremstillet i henhold til gældende regler.

I trin 4 udvalgte lægemiddelstoffer, der indgik i mindst et lægemiddel med en API-fremstiller tilknyttet, beliggende i enten Danmark eller udenfor EØS<sup>7</sup>. Pga. det europæiske samarbejde vil Lægemiddelstyrelsen som udgangspunkt ikke inspicere API-fremstillere beliggende i et andet EØS land. Derfor var lægemidler med API-fremstillere beliggende udenfor EØS af særlig interesse for projektgruppen; det samme var API-fremstillere beliggende i Danmark, da Lægemiddelstyrelsen gerne inspicerer danske API-fremstillere.

Efter første udvælgelsesrunde var 7 lægemiddelstoffer blevet udvalgt til kontrol. Der kunne identificeres 12 lægemidler med et indhold af et af de udvalgte lægemiddelstoffer, og som var relevante for lægemiddelinspektørerne at inspicere (lægemidler var at betragte som inspektionsrelevant for projektet, når de opfyldte kriterierne i trin 3 og trin 4).



Figur 2: Udvalgelsesproces og kriterier fra første udvælgelsesrunde.

<sup>7</sup> EØS er det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde og består af alle EU lande samt Norge, Liechtenstein og Island.

### 5.3. Anden udvælgelsesrunde

Det var et mål for projektgruppen at udvælge mindst 15 API-fremstillere til inspektion. Da den første udvælgelsesrunde kun havde identificeret 12 inspektionsrelevante lægemidler, var det ikke sandsynligt, at dette mål ville blive nået. Derfor gennemførte projektgruppen endnu en udvælgelsesrunde for derved at identificere flere inspektionsrelevante lægemidler (se Figur 3).

I anden udvælgelsesrunde blev udvalgt lægemiddelstoffer med komplementære risikoparametre i forhold til første udvælgelsesrunde, herunder lægemiddelstoffer med meget lille omsætning og begrænset patientgruppe.

I trin 1 i anden udvælgelsesrunde blev udvalgt de mindst sælgende lægemiddelstoffer fra samme 6 ATC-grupper, som var benyttet i første udvælgelsesrunde (C, N, A, R, G, L).

I trin 2 blev udvalgt lægemiddelstoffer, som havde en monografi.

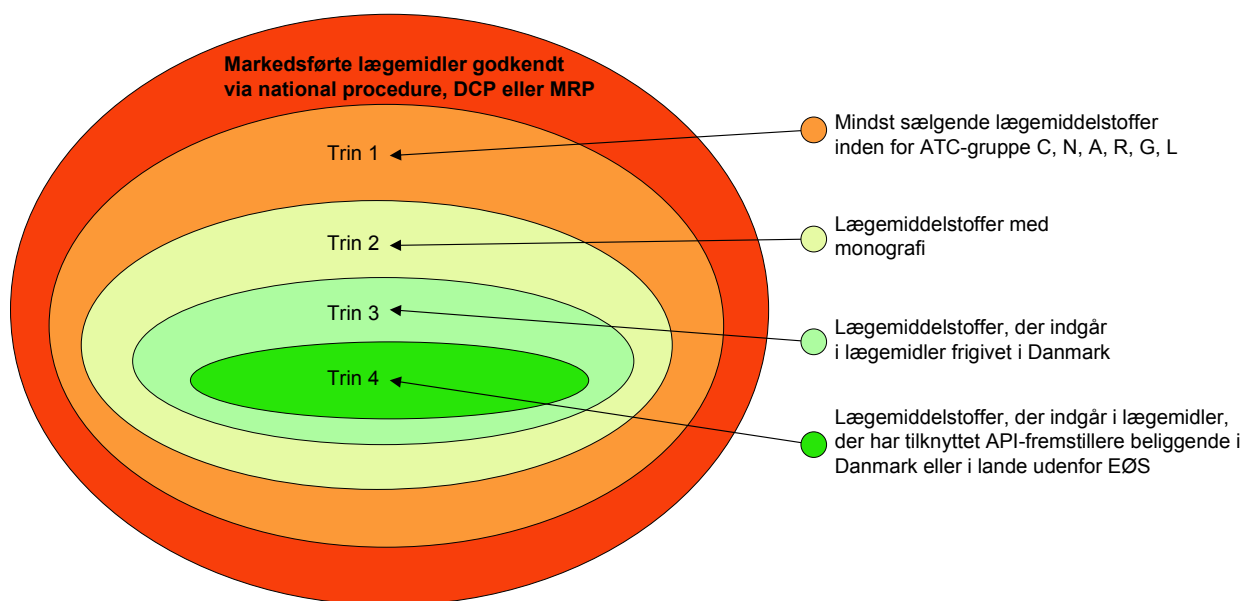
Kriterierne i trin 3 og trin 4 var identiske med kriterierne fra første udvælgelsesrunde.

I forbindelse med anden udvælgelsesrunde blev 13 lægemiddelstoffer udvalgt.

Gennem de to udvælgelsesrunder var der i alt blevet udvalgt 20 forskellige lægemiddelstoffer (se Tabel 1). 27 markedsførte lægemidler med indhold af et af de 20 udvalgte lægemiddelstoffer blev identificeret som inspektionsrelevante (dvs. opfyldte kriterierne i trin 3 og trin 4).

**Tabel 1.**  
**De udvalgte lægemiddelstoffer (ATC-gruppe)**

Azathioprin (L)	Medroxyprogesteron-acetat (G)
Citalopram (N)	Metformin (A)
Dextropropoxyphen (N)	Natriumfluorid (A)
Diazepam (N)	Noscapin (R)
Flupentixol (N)	Phenytoinum (N)
Fluvastatin (C)	Propranolol (A)
Gemfibrozil (C)	Simvastatin (C)
Gliclazid (A)	Terazosin (G)
Imipramin (N)	Tolbutamid (A)
Lamotrigin (N)	Zopiclon (N)



Figur 3: Udvalgelsesproces og kriterier fra anden udvælgelsesrunde.

#### **5.4. Udvalgelse af API-fremstillere**

For størstedelen af de inspektionsrelevante lægemidler var der tilknyttet og godkendt flere API-fremstillere og færdigvarefremstillere. Dermed var det for projektgruppen ikke muligt at identificere, hvilke virksomheder der aktuelt foretog fremstillingen af de udvalgte lægemidler uden at tage kontakt til de relevante indehavere af markedsføringstilladelser (MAH'er). MAH'er for de 27 inspektionsrelevante lægemidler blev derfor bedt om at oplyse de benyttede API-fremstillere og færdigvarefremstillere ved den seneste færdigvarefremstilling.<sup>8</sup>

For 15 af de inspektionsrelevante lægemidler var de eftersøgte kriterier opfyldt; færdigvaren blev frigivet af en dansk fremstiller, og den benyttede API-fremstiller var placeret i Danmark eller udenfor EØS.

Da der i flere af lægemidlerne indgik API fra samme API-fremstiller, blev der identificeret 12 forskellige API-fremstillere, der leverede API til de 15 udvalgte lægemidler og dermed var relevante at inspicere. Alle 12 API-fremstillere blev udvalgt til inspektion.

For 6 af de udvalgte API-fremstillere gjaldt, at de var blevet inspiceret af en europæisk lægemiddelmmyndighed i 2007, 2008 eller 2009. Derudover var én API-fremstiller senest blevet inspiceret i 2006, men denne havde siden standset sine leverancer af API til danske færdigvarefremstillere. I stedet for at bruge ressourcer på at gentage inspektioner hos allerede inspicerede API-fremstillere, blev inspektionsrapporter fra seneste inspektioner hos disse 7 API-fremstillere rekvireret hos relevante lægemiddelmmyndigheder.

De resterende 5 API-fremstillere blev alle inspiceret af styrelsens lægemiddelinspektører i 2009 som en del af projektet.

#### **5.5. Udvalgelse af danske færdigvarefremstillere**

Danske færdigvarefremstillere, der fik leveret API fra en af de 12 udvalgte API-fremstillere, blev ligeledes inspiceret af lægemiddelinspektørerne. Disse inspektioner har alene fokuseret på færdigvarefremstillers overvågning af, at benyttede API-fremstillere overholdt EU GMP, part II, og at benyttet API var af korrekt kvalitet.

12 danske færdigvarefremstillere er i 2009 blevet inspiceret som en del af denne kontrol. I forbindelse med inspektionerne blev kopier af auditrapporter fra audits udført hos de 12 udvalgte API-fremstillere udleveret til lægemiddelinspektørerne. Disse auditrapporter blev brugt til at sammenligne færdigvarefremstillers observationer under audits af API-fremstillere med lægemiddelinspektørernes egne observationer ved inspektioner af samme API-fremstillere.

#### **5.6. Udvalgelse af lægemidler og API**

I alt 82 markedsførte lægemidler fra 37 forskellige MAH'er med indhold af et af de 20 udvalgte lægemiddelstoffer blev indkaldt til kontrol i styrelsens laboratorium. For disse lægemidler rekvirerede styrelsen specificeret dokumentation for API og tilhørende færdigvarer samt prøve- og referencemateriale (se Bilag 1).

For alle udvalgte lægemidler udførte laboratoriet dokumentationskontrol af det indsendte materiale. For 41 af de indsendte lægemidler blev API desuden analyseret i styrelsens laboratorium for bestemmelse af ID, Assay og Related Substances.

---

<sup>8</sup> Det er muligt at skifte mellem allerede godkendte fremstillere af API og færdigvare. Dog skal enhver lægemiddelpakning til enhver tid kunne spores tilbage til de faktiske fremstillere.

## 6. Resultater

### 6.1. Inspektioner af API-fremstillere

12 udvalgte API-fremstillere er blevet inspiceret for at vurdere, om EU GMP, part II følges. De 12 inspicerede API-fremstillere er placeret i 7 forskellige lande; Kina, Indien, Mexico, Israel, Japan, USA og Danmark.

På baggrund af de gennemførte inspektioner kan det konstateres, at alle - med undtagelse af en enkelt, som ikke har leveret API til Danmark siden 2006 - følger de overordnede principper for god fremstillingspraksis for API, som beskrevet i EU GMP, part II.

De væsentligste eller hyppigste afvigelser fundet under inspektioner af API-fremstillere, relaterede sig til følgende områder:

- Manglende vedligeholdelse og rengøring af faciliteter.
- Manglende kalibrering af udstyr.
- Manglende validering af procesoverførsel og analysemetoder.

Det skal dog nævnes, at der var stor forskel i niveauet af regelefterlevelse blandt inspicerede API-fremstillere.

### 6.2. Inspektioner af danske færdigvarefremstillere

12 danske færdigvarefremstillere blev inspiceret udelukkende med fokus på overvågningen af benyttede API-fremstillere og mellemandlere. Inspektionerne viste, at alle 12 som udgangspunkt lever op til deres ansvar om at sikre, at de API, der anvendes ved fremstillingen af lægemidler, er fremstillet i overensstemmelse med EU GMP, part II.

Blandt de væsentligste eller hyppigste afvigelser, der blev givet på disse inspektioner, nævnes her:

- Utilstrækkelige auditrapporter fra audit af API-fremstillere.
- Utilstrækkelig eller manglende opfølgning på afvigelser givet ved audits af API-fremstillere.
- Manglende dokumentation for kvalifikationer og uafhængighed af auditor.
- Manglende godkendelse af auditrapporter hos den sagkyndige person hos færdigvarefremstilleren.
- Manglende audit af alle relevante mellemandlere.

### 6.3. Sammenligning af audits og inspektioner

Kopier af auditrapporter, som færdigvarefremstillere har brugt til at vurdere niveauet for efterlevelsen af EU GMP, part II, hos benyttede API-fremstillere, blev i forbindelse med inspektioner af færdigvarefremstillere udleveret til lægemiddelinspektørerne.

Auditrapporternes observationer blev efterfølgende sammenlignet med lægemiddelinspektørernes egne observationer under inspektioner af samme API-fremstillere eller ved gennemlæsning af inspektionsrapporter fra andre europæiske lægemiddelmyndigheder.

Sammenligningerne viste, at gennemlæste auditrapporter ikke noterede de samme afvigelser, som blev observeret af lægemiddelinspektører, og generelt noterede virksomheders auditorer færre afvigelser end lægemiddelinspektører. Tilsvarende fik afvigelser generelt tildelt en lavere klassificering af auditorer end af lægemiddelinspektører.

I de tilfælde, hvor audit var udført af en tredjepart (dvs. ikke af den danske færdigvarefremstillere), var ovenstående endnu mere udpræget.

Tre af de i alt 12 gennemgåede auditrapporter beskrev i så misvisende grad niveauet for efterlevelse af EU GMP, part II, hos API-fremstillere, at sagkyndige personer hos færdigvarefremstillere ifølge lægemiddelinspektørerne ikke kunne bruge disse til at vurdere,

hvorvidt den pågældende API-fremstiller lever op til EU GMP, part II. I alle tre tilfælde var audit udført af en tredjepart.

I et af de tre ovennævnte tilfælde var auditrapport indhentet fra en europæisk færdigvarefremstiller, som leverede et mellemprodukt indeholdende API fra auditeret API-fremstiller. I auditrapporten beskrev auditor i positive vendinger en API-fremstiller, der 15 måneder senere blev erklæret uegnet til brug af en europæisk lægemiddelmyndighed grundet manglende regelefterlevelse.

#### 6.4. Dokumentationskontrol af markedsførte lægemidler

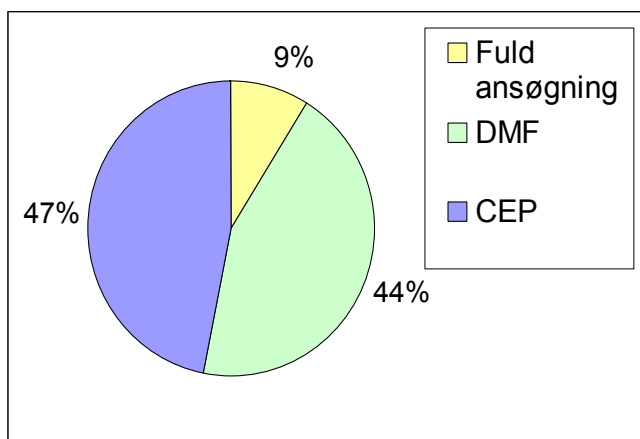
Der er udført kontrol for at undersøge kvaliteten af de vigtigste parametre i lægemiddeldokumentationen.

Gennemgangen af rekvireret dokumentation har givet Lægemiddelstyrelsen omfattende og detaljeret viden om regelefterlevelsen fra fremstilling af API til frigivelse af færdigvare. I nærværende afsnit beskrives udelukkende de resultater, der vedrører API.

Dokumentation for 77 lægemidler og tilhørende API blev modtaget fra MAH'er. Fire af de 82 rekvirerede lægemidler blev afregistreret af MAH umiddelbart i forbindelse med rekvireringen. Derefter vurderedes det ikke relevant for Lægemiddelstyrelsen at udføre den planlagte kontrol af disse lægemidler, idet der ikke længere eksisterede en dansk markedsføringstilladelse. Et lægemiddel blev afregistreret umiddelbart inden en senere planlagt inspektion af færdigvarefremstilleren, og resultaterne af laboratoriets kontrol af dette lægemiddel indgår derfor ikke i indeværende rapport.

Der blev i rekvireringsbreve givet en indsendelsesfrist på mindst 30 dage. Den gennemsnitlige leveringstid på det rekvirerede materiale har været på 76 dage. For 46 % af kontrollerne i projektet har leveringstiden været højere end 76 dage, heraf har 31 % været mere end 100 dage undervejs.

Der er udført dokumentationskontrol på i alt 79 batcher af API. Dette tal overstiger antallet af modtagne lægemidler, da flere API-batcher kan anvendes i samme færdigvarebatch.

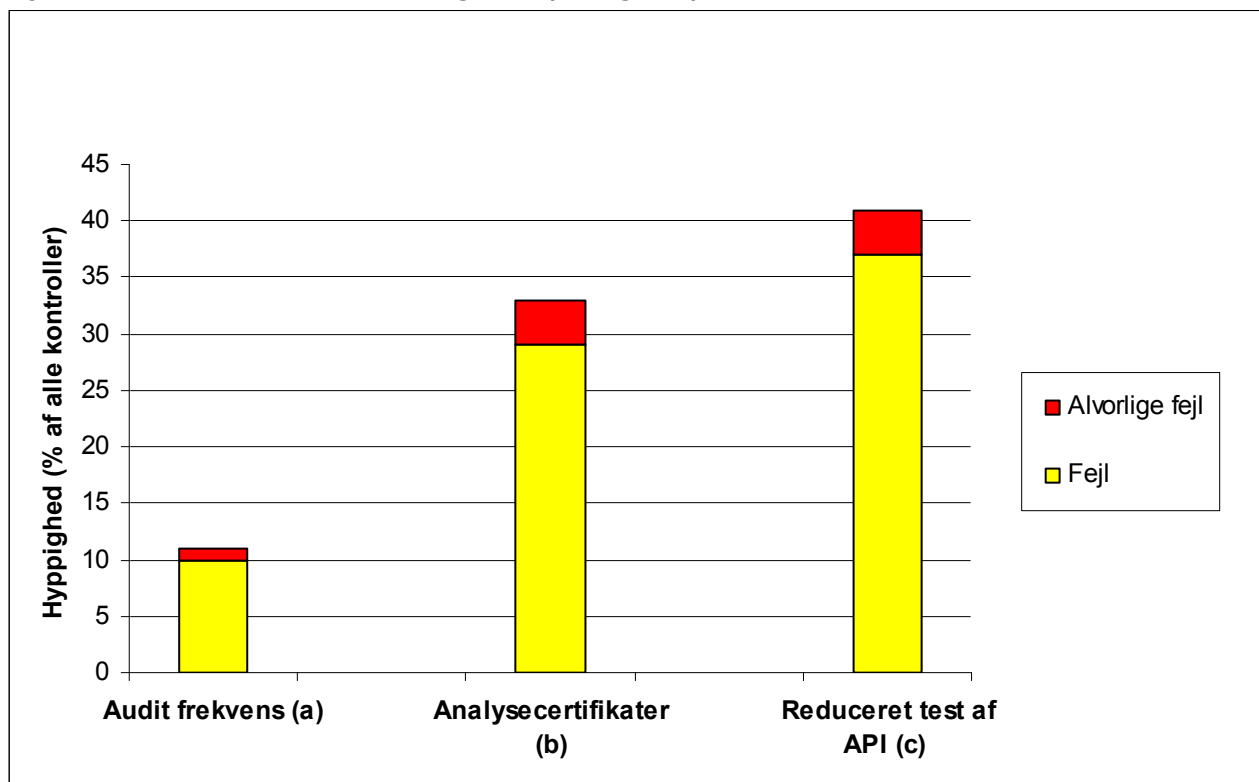


Figur 4: Fordelingen af dokumentationstyper til grund for godkendelse af API'er for de i projektet kontrollerede lægemidler.

I de tilfælde hvor registreringsdokumentation for API eksisterer i form af en Drug Master File (44 % af kontrollerne) eller en fuld ansøgning (9 % af kontrollerne), er det af tidsmæssige årsager ikke blevet undersøgt, hvorvidt der er yderligere kvalitetskrav end dem, der direkte fremgår af specifikationer og analysecertifikater. I de tilfælde API-fremstilleren har et CEP<sup>9</sup> (47 % af kontrollerne), vil yderligere kvalitetskrav (som eksempelvis re-test periode, restsolventer eller partikelstørrelse) fremgå eksplicit af CEP'et (se Figur 4 for grafisk fordeling af dokumentationstyper).

<sup>9</sup> Et CEP (Certificate of Suitability of the European Pharmacopoeia) udstedes direkte til API-fremstillere og er gældende fra udstedelsesdatoen. Et CEP kan stille yderligere krav til en API i forhold til en gældende monografi. Kravene kan være afhængige af API-fremstilleren. Ofte vil der være tale om krav til restsolventer, men der kan også være krav om metoder, som er forskellige fra monografien. Ofte stilles der i CEP'et krav til re-test perioden.

I gennemgangen af API dokumentationen har styrelsen identificeret forskellige typer af fejl. Fejlene er blevet inddelt i tre kategorier (se Figur 5):



Figur 5: Opgørelse over fejl identificeret under gennemgangen af 79 API dokumentationskontroller.  
 (a) Audit frekvens: Kontroller hvor API-fremstillere er blevet auditeret med en lavere frekvens end den anbefalede.  
 (b) Analysecertifikater: Kontroller med fejl eller mangler i analysecertifikater.  
 (c) Reduceret test af API: Kontroller hvor der er benyttet reduceret test af API hos færdigvarefremstiller, uden at dette er godkendt.

#### 6.4.1. Audit frekvens

I rekvireringen af dokumentation har styrelsen bedt om oplysninger om tidspunkt og resultat af seneste audit af API-fremstiller.

I 10 % af kontrollerne var det mere end 3 år siden, at API-fremstiller var blevet auditeret af færdigvarefremstiller. I 1 % af kontrollerne havde færdigvarefremstiller aldrig auditeret API-fremstiller; dette betragter styrelsen som en alvorlig fejl.

#### 6.4.2. Analysecertifikater

Analysecertifikater for API fra henholdsvis API-fremstiller og færdigvarefremstiller er blevet vurderet i forbindelse med kontrollen.

I 29 % af kontrollerne har styrelsen konstateret fejl og mangler ved analysecertifikater. Eksempelvis:

- Manglende signering eller datering
- Manglende re-test dato, eller re-test interval forskelligt fra DMF eller CEP
- Resultater angives som "conforms", selv om det er muligt at angive et numerisk resultat.

I 4 % af kontrollerne har styrelsen konstateret, at acceptgrænser for Assay eller Related Substances var bredere, end hvad der fremgik af specifikationen. Dette betragtes som en alvorlig fejl.

Der var ingen resultater i indsendte analysecertifikater, der afveg fra de indsendte specifikationer.

#### **6.4.3. Reduceret test af API**

Lægemiddelstyrelsen har igennem projektet konstateret, at det er meget forskelligt, hvordan færdigvarefremstiller sikrer, at benyttet API opfylder specifikationskravene. Det spænder fra fuld test af specifikationerne hos færdigvarefremstiller til en fuldstændig overførsel af analyseresultater fra API-fremstillers analysecertifikat til færdigvarefremstillers analysecertifikat for API'en.

Ingen MAH har i forbindelse med kontrollerne indsendt dokumentation for, at brug af reduceret test er blevet ansøgt og godkendt af Lægemiddelstyrelsen.

I 37 % af kontrollerne er der hos færdigvarefremstiller ikke udført den fulde analyse af API.

I 4 % af kontrollerne er alle analyseresultater for API'en blevet overført fra API-fremstillers analysecertifikat til færdigvarefremstillers analysecertifikat uden at dette anmærkes på certifikatet. Dette betragtes som en alvorlig fejl.

Kun på få af analysecertifikater fra færdigvarefremstillere er det eksplicit anmærket, at der er tale om resultater overført fra API-fremstiller.

#### **6.4.4. Andre observationer**

Fremskaffelsen af det rekvirerede materiale i dette projekt har voldt nogle virksomheder vanskeligheder. MAH'er, som selv fremstiller både API og færdigvare, har dog som oftest indsendt materiale af høj kvalitet.

- For 20 % af kontrollerne var API analyseret med in-house metode (og dermed ikke en Ph. Eur. metode).
- I ca. 10 % af kontrollerne var der ikke overensstemmelse med specifikationens versionsnummer og analysecertifikatets reference til specifikation (dvs. specifikationer er ændret af API-fremstiller eller færdigvarefremstiller uden at dette er ansøgt Lægemiddelstyrelsen).
- For 5 % af kontrollerne var der ikke tilbageholdt tilstrækkelig mængde API til at imødekomme styrelsens henvendelse.
- For 5 % af kontrollerne fremgik hvilke kontrollaboratorier, der var benyttet, ikke af indsendt flowdiagram over virksomheder benyttet til analyse.

#### **6.5. Laboratorieanalyser**

Lægemiddelstyrelsen rekvirerede en række prøver af både API, færdigvarer og referencestoffer for at kunne udføre udvalgte analyser på API. Det var essentielt, at færdigvarer var til rådighed for at kunne følge API'ens vej til forbrugeren, herunder at undersøge om eventuelle kvalitetsproblemer i API'en videreføres til færdigvaren.

Laboratoriet har foreløbigt udført analyser på 46 API-batcher fordelt på 6 lægemiddelstoffer. Alle benyttede metoder var beskrevet i den Europæiske Farmakopé. Der er udført analyser til bestemmelse af ID, Assay og Related Substances.

Laboratiekontrollen, der er udført i forbindelse med dette projekt, er udført på følgende lægemiddelstoffer: Simvastatin (15 batcher), lamotrigin (11 batcher), citalopram (8 batcher), gliclazid (6 batcher), medroxyprogesteron-acetat (5 batcher) og noskapin (1 batch).

I 4 batcher af citalopram fandt styrelsens laboratorium et indhold af uspecificerede Related Substances, som var væsentligt højere end grænsen i monografien. For en af disse batcher identificeredes to uspecificerede Related Substances, som var over den tilladte grænse i monografien.

I 1 batch af gliclazid fandt styrelsens laboratorium et indhold af en uspecificeret Related Substance, som var højere end specifikationens grænser.



## **7. Diskussion**

De hyppigste eller væsentligste observationer indhentet af lægemiddelinspektører og styrelsens laboratorium er blevet sammenholdt og diskuteres herefter.

### **7.1. Utilstrækkelige auditrapporter fra audit af API-fremstillere**

En audit, der udføres inden kvalificeringen af en ny API-fremstiller, bør dække alle relevante processer relateret til fremstillingen og håndteringen af den benyttede API.

Ved efterfølgende audits af API-fremstillere, er det naturligt ikke at fokusere på de samme områder, som var genstand for fokus ved forrige audit. Derfor forventes det heller ikke, at en auditrapport beskriver alle processer, der er relevante for den pågældende API. I stedet bør man som auditor fokusere særligt på de områder, som ikke er blevet auditeret for nyligt, eller som tidligere har vist sig som en udfordring for API-fremstilleren.

Da den sagkyndige person hos færdigvarefremstiller benytter auditrapporter til at vurdere niveauet af efterlevelse af EU GMP, part II, hos benyttede API-fremstillere og mellemhandlere, er det nødvendigt, at der i auditrapporter eksplicit beskrives, hvilke områder audit har dækket.

I forbindelse med projektet er det konstateret, at auditrapporter rekvireret fra danske færdigvarefremstillere ikke var tilstrækkeligt fyldestgørende.

Kun ved eksplicit at beskrive, hvilke områder en audit har berørt, kan efterfølgende audits målrettes områder, der ikke tidligere har været auditeret.

Den sagkyndige person, der benytter auditrapporter til at vurdere API-fremstillers niveau af efterlevelse af EU GMP, part II, skal have alle tidligere auditrapporter tilgængelig, så denne kan skabe sig et fyldestgørende overblik.

### **7.2. Utilstrækkelig eller manglende opfølgning på afvigelser givet ved audits af API-fremstillere**

Afvigelser fundet hos API-fremstiller under audits behandles af API-fremstiller og bør besvares rettidigt til auditor. Hvis auditor eller sagkyndig person hos færdigvarefremstiller vurderer det nødvendigt, bør en follow-up audit udføres, når API-fremstiller har meldt sig klar, så der ikke er tvivl om, at afvigelserne er behandlet tilfredsstillende.

Ved gennemgang af auditrapporter observerede lægemiddelinspektørerne, at afvigelser først blev besvaret og lukket op til et år efter den seneste audit, og i få tilfælde blev det observeret, at afvigelser givet for mere end 1 år siden stadig ikke var blevet håndteret.

Afvigelser, der ikke er blevet lukket tilfredsstillende, bør ikke ignoreres af hverken auditor eller den sagkyndige person hos færdigvarefremstiller. Ved en audit, der udføres inden kvalificering af en ny API-fremstiller, bør alle afvigelser være lukkede, inden API fra denne API-fremstiller tages i anvendelse. Tilsvarende bør færdigvarefremstiller ud fra en risikovurdering tage stilling til, om man fortsat vil benytte en allerede kvalificeret API-fremstiller, i det tilfælde at denne ikke formår at besvare afvigelser fyldestgørende.

### **7.3. Manglende dokumentation for kvalifikationer og uafhængighed af auditor**

Auditors kvalifikationer (herunder også tredjepartsauditører) skal vurderes og dokumenteres af færdigvarefremstiller. Det skal desuden sikres, at auditor er at betragte som uafhængig af den auditerede virksomhed.

Lægemiddelinspektører observerede på inspektioner af færdigvarefremstillere, at der ikke kunne fremvises CV for auditor eller dokumentation for træning.

Kvalificeringen af API-fremstillere via audits er en opgave, der falder ind under den sagkyndige persons ansvarsområde. Hvis denne uddelegerer opgaven til andre (internt i virksomheden eller eksternt), er det den sagkyndige persons ansvar at sikre, at valgte auditor er

tilstrækkeligt kvalificeret; både hvad angår træning, erfaring, uddannelse samt menneskelige egenskaber.

Såfremt man som færdigvarefremstiller blot aftager små mængder API fra en API-fremstiller, kan det til tider være vanskeligt at få lov til at gennemføre en tilstrækkelig tilbundsgående audit. Derfor kan det være en fordel enten at anskaffe en auditrapport fra en allerede udført audit eller at samarbejde med andre færdigvarefremstillere, der ligeledes ønsker at auditere den pågældende API-fremstiller.

Det kan konstateres, at auditrapporter udarbejdet af tredjepart (dvs. ikke af færdigvarefremstilleren selv) generelt formuleres mere positivt, end når færdigvarefremstilleren selv har udført audit.

Ved rekvirering af auditrapporter fra tredjepart, skal man som færdigvarefremstiller have særligt fokus på, at auditorer er tilstrækkeligt kvalificerede og at disse er uafhængige af auditerede API-fremstillere. Speciel agtpågivenhed bør udvises ved brug af auditorer tilknyttet mellemhandlere eller færdigvarefremstillere, der leverer API, mellemprodukt eller færdigvare til andre virksomheder.

#### **7.4. Manglende godkendelse af auditrapporter hos den sagkyndige person hos færdigvarefremstiller**

Færdigvarefremstiller skal lave en dokumenteret evaluering af audit af API-fremstiller, hvor det vurderes, om API-fremstiller lever tilstrækkeligt op til kravene i EU GMP, part II, og betingelserne i markedsføringstilladelsen.

På inspektioner hos færdigvarefremstillere observerede lægemiddelinspektørerne regelmæssigt, at hverken sagkyndig person eller andet QA personale havde kvitteret for at have læst og vurdere auditrapporter fra audits af API-fremstillere.

Hvis ikke den sagkyndige person selv udfører ovennævnte stykke arbejde, skal denne have et system til at sikre, at kvalificerede medarbejdere har foretaget vurderingen på den sagkyndige persons vegne.

Hvis der ikke foretages en vurdering af auditrapporter, risikeres det at auditor har forbigået vigtige processer eller procedurer på sin audit, og at audit ikke har været tilstrækkelig grundig til retvisende at beskrive forholdene hos API-fremstiller.

#### **7.5. Manglende audit af alle relevante leverandører**

Færdigvarefremstillere bør være i besiddelse af auditrapporter på alle benyttede API-fremstillere. Såfremt den auditerede API-fremstiller benytter andre adresser eller andre virksomheder (kontrakttagere) til dele af fremstillingen af API, bør også disse adresser og virksomheder auditeres. Tilsvarende bør eventuelle mellemhandlere, der udover at forhandle også ompakker, ometiketterer eller analyserer API'en, auditeres.

Lægemiddelinspektørerne noterede sig under projektets forløb, at ikke alle relevante mellemhandlere var blevet auditeret. Dette øger risikoen for, at enten fremstillingsbetingelser eller opbevaringsbetingelser ikke følger de krav, der er godkendt i markedsføringstilladelsen og beskrevet i EU GMP, part II. Tilsvarende vil manglende audit af alle led i forsyningskæden øge risikoen for, at API håndteres af virksomheder, hvis kvalitetsstyringsystemer ikke effektivt minimerer risikoen for indførsel af forfalsket API i distributionskæden.

#### **7.6. Lavere frekvens af audits af API-fremstillere end den anbefalede**

En auditrapport kan efter 2 år ikke forventes at give et retvisende billede af forholdene hos auditeret API-fremstiller. Audit bør udføres minimum hvert tredje år – også selvom der i mellemtiden har været en inspektion fra lægemiddelmyndighed.

En inspektionsrapport fra en EU lægemiddelmyndighed kan ikke erstatte en audit, men rapporten kan bruges til at udskyde en audit. Tilsvarende kan tidligere udførte audits med positive resultater samt indgående erfaring med API-fremstillere tale for, at audits udføres med et mellemrum på mere end to år.

11 % af de af styrelsens laboratorium rekvirerede lægemidler indeholdt API fra API-fremstillere, der ikke var blevet auditeret på vegne af færdigvarefremstillere indenfor de foregående tre år. Lavere auditfrekvens øger risikoen for GMP non-compliance hos API-fremstillere.

Den sagkyndige person, der hos færdigvarefremstilleren frigiver det færdige lægemiddel til markedet har til opgave at sikre, at audit af API-fremstillere og relevante mellemhandlere udføres med den anbefalede frekvens.

### **7.7. Auditrapporter ikke sammenlignelige med lægemiddelinspektørers observationer**

Lægemiddelinspektørerne modtog i forbindelse med inspektioner af danske færdigvarefremstillere kopier af relevante auditrapporter. Disse blev brugt til at sammenligne virksomhedernes observationer under audits af API-fremstillere med lægemiddelinspektørernes egne observationer ved inspektioner af samme API-fremstillere.

Benyttede auditrapporter og inspektionsrapporter har ikke været udarbejdet samtidigt; dvs. der har været en tidsmæssig forskel på udførte audits og udførte inspektioner. I visse tilfælde har inspektionen været udført før audit, og i andre tilfælde har det været omvendt. Derfor er det svært at konkludere, at de to rapporter beskriver den præcist samme situation, da man må forvente en vis forandring i processer, systemer og kvalitetsniveau hos API-fremstillere over tid. Dog er det styrelsens opfattelse, at API-fremstillere kun i sjældne tilfælde vil falde i kvalitetsniveau. Dvs. at hvis en auditrapport beskriver en API-fremstillere med højt kvalitetsniveau, bør dette normalt ikke have ændret sig væsentligt, hvis en inspektion senere udføres på samme adresse.

Generelt noteredes i auditrapporter et lavere antal afvigelser end i inspektionsrapporter. Ydermere var disse afvigelser klassificeret som mindre kritiske i auditrapporter end i inspektionsrapporter. Tre auditrapporter var så kvalitativt og kvantitativt mangelfulde, at disse ikke gav et reelt billede af forholdene hos API-fremstillere.

Taget i betragtning at auditorer og sagkyndige personer står overfor en udfordrende opgave med at forsøge at identificere, om der hos API-fremstillere eller i øvrige led i distributionskæden foregår bevidst snyd, er misvisende auditrapporter et problem, der skal tages alvorligt.

Såfremt den sagkyndige person hos færdigvarefremstilleren ikke selv har deltaget i eller udført audit af benyttede API-fremstillere, er auditrapporter den sagkyndige persons suverænt bedste værktøj til at vurdere forholdene hos API-fremstillere. Det er derfor essentielt, at der i auditrapporter noteres alle anbefalinger og afvigelser, og at afvigelser klassificeres efter et alment anerkendt princip.

Det skal bemærkes, at lægemiddelinspektørerne oplevede, at ikke alle færdigvarefremstillere var klar over, at auditrapporter skal udleveres til lægemiddelinspektøren ved forespørgsel. Forvirringen skyldtes, at der i nogle auditrapporter stod, at disse ikke måtte udleveres til tredjepart. Lægemiddelstyrelsen forventer, at kopier af auditrapporter kan udleveres til styrelsen ved behov<sup>10</sup>. Færdigvarefremstillere skal derfor sikre, at de ved indkøb af auditrapport hos konsulentvirksomhed ikke indgår aftaler om, at rapporterne ikke må fremvises til relevante myndigheder.

---

<sup>10</sup> jf. lægemiddelovens § 44, stk. 2, pkt. 3.

### **7.8. Manglende aktion fra MAH på tilbagekaldt CEP**

MAH bør løbende holde sig orienteret om status for de CEP, som ifølge markedsføringstilladelsen er godkendt.

I et tilfælde blev det i forbindelse med projektet observeret, at en API-fremstiller, der pga. manglende GMP-efterlevelse havde fået tilbagetrukket sit CEP, ikke var blevet fjernet fra relevant markedsføringstilladelse.

Hvis Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) tilbagekalder eller suspenderer et CEP, forventer Lægemiddelstyrelsen, at MAH træffer de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at der permanent eller i en periode ikke anvendes API fra den aktuelle API-fremstiller. Når en API-fremstiller får tilbagetrukket eller suspenderet et CEP, skal der på baggrund af en risikovurdering tages stilling til, om markedsførte batcher med API fra pågældende API-fremstiller skal tilbagetrækkes. Tillige skal MAH hurtigst muligt indsendes en variationsansøgning, der fjerner den pågældende API-fremstiller fra de relevante markedsføringstilladelser.

Suspenderinger og tilbagekaldelser af CEP'er bliver publiceret på EDQM's netsted ([www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)).

### **7.9. Reduceret test af API**

Udover den løbende kontrol af, at API-fremstillere følger EU GMP, part II, er også laboratorieanalyser af modtaget API en vigtig del af sikringen af, at API har den krævede kvalitet og sammensætning.

Der er i projektet observeret flere tilfælde af, at resultater fra API-fremstillers analysecertifikater er blevet overført til færdigvarefremstillers analysecertifikat, dvs. uden at analyserne er blevet gentaget af færdigvarefremstiller.

En sådan brug af reduceret test skal godkendes af Lægemiddelstyrelsen og være beskrevet i markedsføringstilladelsen, jf. lægemiddellovens § 26, stk. 1.

Ønsker enten MAH eller færdigvarefremstiller at nedsætte eller ændre på den aftalte testfrekvens, skal der indsendes en opdateret API-specifikation. Dette er en ændring af MAH's registreringsdokumentation, og skal derfor søges som en variation. Det er altså ikke tilstrækkeligt for at få godkendt brugen af reduceret test, at færdigvarefremstiller under en inspektion fra Lægemiddelstyrelsen aftaler med lægemiddelinspektøren, at brug af reduceret test kan accepteres.

Lægemiddelstyrelsen er opmærksom på, at dette krav ikke systematisk er blevet håndhævet. Styrelsen vil rejse en international drøftelse om kravet.

### **7.10. Anvendelse af monografi- og in-house metoder**

Fra et analyse-mæssigt synspunkt spænder de rekvirerede API'er fra ældre, velkendte lægemiddelstoffer til forholdsvis nye - i mindre grad afprøvede - lægemiddelstoffer. Dette afspejles i, hvorvidt de enkelte lægemiddelstoffer er optaget i den Europæiske Farmakopé samt, for de optagne stoffer, hvornår første standard er trådt i kraft. Således har nogle monografier for de rekvirerede API'er været en del af farmakopéen i årevis, mens andre er publiceret i 2009.

Når 20 % af rekvirerede API'er er testet efter in-house metoder hos færdigvarefremstiller, skal det blandt andet ses i lyset af de relevante monografiers publiceringstidspunkt. Citalopram og lamotrigin er begge publiceret i supplement 6.3 til Ph. Eur. - gældende fra januar 2009. Fluvastatin er publiceret i supplement 6.4 til Ph. Eur. - gældende fra 1. april 2009.

Batcher fra disse 3 lægemiddelstoffer er testet af færdigvarefremstillere efter metoder forskellig fra den Europæiske Farmakopé, da fremstilling af API har fundet sted før monografierne var trådt i kraft.

4 batcher er testet af færdigvarefremstillere efter in-house metoder på et tidspunkt, hvor monografierne i den Europæiske Farmakopé var gældende. Det skal pointeres, at gældende monografier i den Europæiske Farmakopé skal anvendes, med mindre anden metode er godkendt hos de kompetente myndigheder.

En enkelt API (terazosin) er testet efter en in-house metode, idet færdigvarefremstillere ikke har fundet gældende farmakopémetode anvendelig. Det har ved brug af farmakopémetoden ikke været muligt at bestemme de enkelte Related Substances korrekt, hvilket også fremgår af knowledgedatabase i terazosin monografien.

Såfremt virksomheder oplever, at Ph. Eur. monografier ikke fungerer efter hensigten, bør dette formidles til EDQM eller til Lægemiddelstyrelsen.

### **7.11. Registreringsafdeling og QC-afdeling arbejder ikke med synkroniserede specifikationer**

Specifikationer bør altid være opdaterede følgende tre steder:

- MAH's registreringsafdeling,
- Færdigvarefremstillers QC-afdeling,
- Lægemiddelstyrelsens dossier for produktet.

I ca. 10 % af kontrollerne, var specifikationerne fra MAH's registreringsafdeling forskellige fra specifikationerne i færdigvarefremstillers QC-afdeling.

I de fleste af ovenstående tilfælde indsendtes specifikationer svarende til dem, der blev godkendt ved den initiale registreringsansøgning. Disse specifikationer er i pågældende tilfælde tilsyneladende sidenhen blevet ændret af fremstillers QC-afdeling, uden at dette er blevet meddelt MAH, og uden at en variationsansøgning er blevet indsendt til Lægemiddelstyrelsen.

En sådan manglende dialog mellem MAH og fremstillere medfører, at eventuelle ændrede specifikationer ikke formidles mellem registreringsafdeling og QC-afdeling, og at QA-afdeling dermed frigiver færdige lægemidler eller API ud fra ikke-godkendte specifikationsgrænser.

### **7.12. Uklarhed om krav til referenceprøver**

I forbindelse med rekvireringen af API har enkelte virksomheder ikke kunnet levere den ønskede mængde til styrelsen. Lægemiddelstyrelsen har rekvireret 5 gram API, som er den estimerede mængde, der skal benyttes for at lave en fuld monografianalyse. Reglerne foreskriver<sup>11</sup>, at der tilbageholdes en mængde svarende til 2 fulde analyser, dvs. alle analyser omfattet af specifikationen.

Det primære formål med at tilbageholde prøver er at gøre MAH eller færdigvarefremstillere i stand til at udføre fremtidige kvalitetsanalyser, hvis kvaliteten af API betvivles. Ydermere er opfyldelse af myndigheders ønske om at rekvirere prøver til analyse ligeledes en del af formålet. Mængden af tilbageholdt prøve hos færdigvarefremstillere bør afstemmes efter disse hensyn.

### **7.13. Resultater af Lægemiddelstyrelsens laboratorieanalyser**

Lægemiddelstyrelsen har rekvireret en række prøver af både API, færdigvarer og referencestoffer, for at kunne udføre udvalgte analyser på API. Det var essentielt, at både API og færdigvare var til rådighed for at kunne følge API'ens vej til patienten, herunder at undersøge om eventuelle kvalitetsproblemer i API videreføres til færdigvaren.

---

<sup>11</sup> Jf. EU GMP, annex 19.

I forbindelse med indsendelse af prøver er der i projektets løb observeret flere tilfælde af materiale, der havde særlige krav til opbevaring. Lægemiddelstyrelsen har modtaget materiale, som ikke har været indsendt under korrekte betingelser. Det kan ikke vurderes, hvor længe det indsendte materiale ikke har været opbevaret korrekt.

4 batcher af citalopram havde et indhold af uspecificerede Related Substances, som var væsentligt højere end grænsen i monografien. Alle 4 batcher er fremstillet før monografiens implementering, og er således frigivet fra API-fremstilleren på basis af in-house specifikationer, hvor der ikke blev detekteret ved samme bølgelængde, som beskrevet i monografien.

1 af disse 4 batcher havde ved Lægemiddelstyrelsens kontrol overskredet sin re-test dato. Lægemiddelstyrelsen er i fortsat dialog med MAH'er om håndteringen af observationerne.

3 batcher af gliclazid havde et indhold af en uspecificeret Related Substance, som var 4-5 gange højere end det indhold, der fremgik af disse batchers analysecertifikater. Det observerede indhold af uspecificerede Related Substances lå dog indenfor de godkendte specifikationer.

Lægemiddelstyrelsen har besluttet at undersøge disse forskelle i analyseresultat yderligere og har gennem MAH rekvireret kromatografiske rådata fra både API-fremstiller og færdigvarefremstiller. Ydermere har styrelsen bedt MAH om en uddybning af hvorvidt den pågældende Related Substance stammer fra syntese eller nedbrydning.

Forskellene i analyseresultater kan ikke forklares ved studier af disse data, og forskellene må tilskrives at stamme fra nedbrydning af gliclazid.

## 8. Konklusion

Projektet har haft til formål at forbedre grundlaget for lægemiddelvirksomheder kontrol af API-fremstillere og mellemhandlere. Det er styrelsens vurdering, at den eksisterende lovgivning effektivt sikrer, at færdigvarefremstillere bruger API af høj kvalitet.

Overordnet set arbejder færdigvarefremstillere og indehavere af markedsføringstilladelser i henhold til reglerne på området. Dog har Lægemiddelstyrelsen identificeret følgende områder, hvor forbedringer er mulige:

- Kvaliteten af audits og auditrapporter bør forbedres for audits af både API-fremstillere og mellemhandlere.
- Opmærksomheden omkring analytisk kontrol af benyttet API bør skærpes hos både færdigvarefremstillere og indehavere af markedsføringstilladelser.
- Tilbagetrækning af CEP'er bør altid medføre en risikovurdering hos både færdigvarefremstillere og indehavere af markedsføringstilladelse.

På baggrund af projektets observationer vil Lægemiddelstyrelsen udarbejde en vejledning til færdigvarefremstilleres auditorer til brug ved udarbejdelse af auditrapporter.

Derudover vil styrelsen vejlede om den sagkyndige persons rolle – særligt i forhold til API og API-fremstillere – ved frigivelse af færdigvarer.

Projektforløbet har synliggjort, at effektiv kontrol af API og API-fremstillere forudsætter en tæt dialog mellem lægemiddelvirksomheder og lægemiddelmyndigheder.

Lægemiddelstyrelsen vil bevare den tætte dialog og også fremadrettet øge vores erfaringsgrundlag til gavn for patientsikkerheden.

## 9. Ordforklaring

Betegnelse	Betydning	Forklaring
API	Active Pharmaceutical Ingredient	Aktivt lægemiddelstof. Bruges i denne rapport om konkrete aktive lægemiddelstoffer fra bestemte fremstillere og ikke som en generel term (se evt. 'Lægemiddelstof').
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	
Audit		Færdigvarefremstillers (eller dennes repræsentants) besøg hos API-fremstiller med det formål at kontrollere kvalitetssystemet og produktionsapparatet. Udføres af virksomheder (kan i indeværende rapport sidestilles med 'selvinspektion').
CEP	Certificate of Suitability of the European Pharmacopoeia	Certifikat udstedt af EDQM.
DCP	Decentralised Procedure	Den decentrale procedure i forbindelse med godkendelse af lægemidler.
DMF	Drug Master File	Samlet dokumentation for fremstillingen og kvaliteten af en API. Kan i denne rapport sidestilles med Active Substance Master File (ASMF).
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare	
EMA	European Medicines Agency	Det Europæiske Lægemiddelagentur.
EU GMP		I indeværende rapport en betegnelse for 'Regler for Lægemidler gældende i det Europæiske Fællesskab, bind 4'.
Færdigvarefremstiller		Bruges i denne rapport om alle fremstillere af mellemprodukter eller færdige lægemidler (dvs. alle fremstillere på nær fremstillere af API).
GMP	Good Manufacturing Practice	God fremstillingspraksis.
Inspektion		Lægemiddelinspektørs besøg hos lægemiddelfremstiller med det formål at kontrollere regelefterlevelsen. Udføres af lægemiddelmyndigheder, og er dermed ikke at forveksle med 'audit', som udføres af virksomheder.
Lægemiddelstof		Bruges i denne rapport som generel term om et aktivt lægemiddelstof. Er derfor ikke at sidestille med API, som bruges om et konkret aktivt lægemiddelstof fra én bestemt fremstiller.
MAH	Marketing Authorisation Holder	Indehaveren af markedsføringstilladelsen.
MRP	Mutual Recognition Procedure	Den gensidige anerkendelsesprocedure i forbindelse med godkendelse af lægemidler.
Ph. Eur.		Den Europæiske Farmakopé.
QA	Quality Assurance	Kvalitetssikring.
QC	Quality Control	Kvalitetskontrol.



## 10. Bilag 1

### *Danish Medicines Agency*

#### DOCUMENTATION AND SAMPLES REQUESTED FOR TESTING \*

\*cf. Danish Medicinal Products Act, Section 44 (2).

<b>Danish Medicines Agency</b>			
<b>Journal No</b>			
<b>Medicinal Product</b> (name, pharmaceutical dosage form and strength)			
<b>Marketing authorisation holder</b> (and Danish representative if any)			
Annex No.	API	Requested	Company signature
1.	Certificate of Suitability of the European Pharmacopoeia (CEP), if existing.	X	
2.	Name and address of the manufacturer(s) Reference to Drug master File number (DFM is not to be forwarded)	X	
3.	From the manufacturer of the active substance: Certificates of analysis from the last 5 batches of the active substance used in the manufacturing of the medicinal product released to the Danish Market. The specification for the API is also requested.	X	
4.	Name and address of the company(ies) responsible for batch release in EEA.	X	
5.	API batch release analytical procedures, in sufficient details enabling the procedures, to be repeated in our laboratory. Including type chromatograms, list of buffers, columns and chemicals used.	X	
6.	Certificates of analysis from the release of the last 5 batches of the API used in the finished product released to the Danish Market.	X	
7.	Date and result of the last audit of the API manufacturer(s) performed by the responsible company.	X	
8.	If the API manufacturer has been inspected by a European authority; an EU-GMP certificate issued by the relevant inspectorate.	X	

Annex No.	Finished Product	Requested	Company signature
9.	A flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the manufacturing of the finished product (including batch control sites) should be provided for each of the 5 batches. All manufacturing sites involved in the manufacturing process of each source of active substance, including quality control/in-process testing sites, should be listed. (Brokers or supplier detail alone are not acceptable).	X	
10.	Current release and shelf-life specification and corresponding date of approval by the Danish Medicines Agency	X	
11.	Updated analytical procedures in sufficient details enabling the procedures to be repeated in our laboratory, including type chromatograms and list of buffers and chemicals used. Date of approval of the actual methods by the Danish Medicines Agency. <i>Note: If the procedures refer to other documents which are necessary for correct performance of the procedure or evaluation of the results, these documents should also be provided.</i>	X	
12.	Validation reports for all relevant analytical methods, e.g. Assay, dissolution and related substances	X	
13.	A review of changes (a list) in specifications for the finished product since first Marketing authorisation for the Danish marked was granted.	X	
14.	Certificate of analysis for the forwarded batch and for the last 5 consecutive batches produced for the Danish marked.	X	
15.	Certificate of analysis for the In-house Reference substances (secondary standard) if used. In addition documentation concerning the traceability to an official primary standard should be provided.	X	
16.	Impurities, according to analytical procedures* Sufficient amount for 5 weight outs	X	
17.	Traceable certificates of analysis for the impurities (if available).	X	
18.	Reagents (used in the analytical procedures) if not commercially available.	X	
19.	Safety Data sheets (if relevant)	X	

*\* If official Reference Substances as EP-CRS or BP-CRS are used instead of In-house References Substances these should be provided*

\_\_\_\_\_

Date

\_\_\_\_\_

Signature