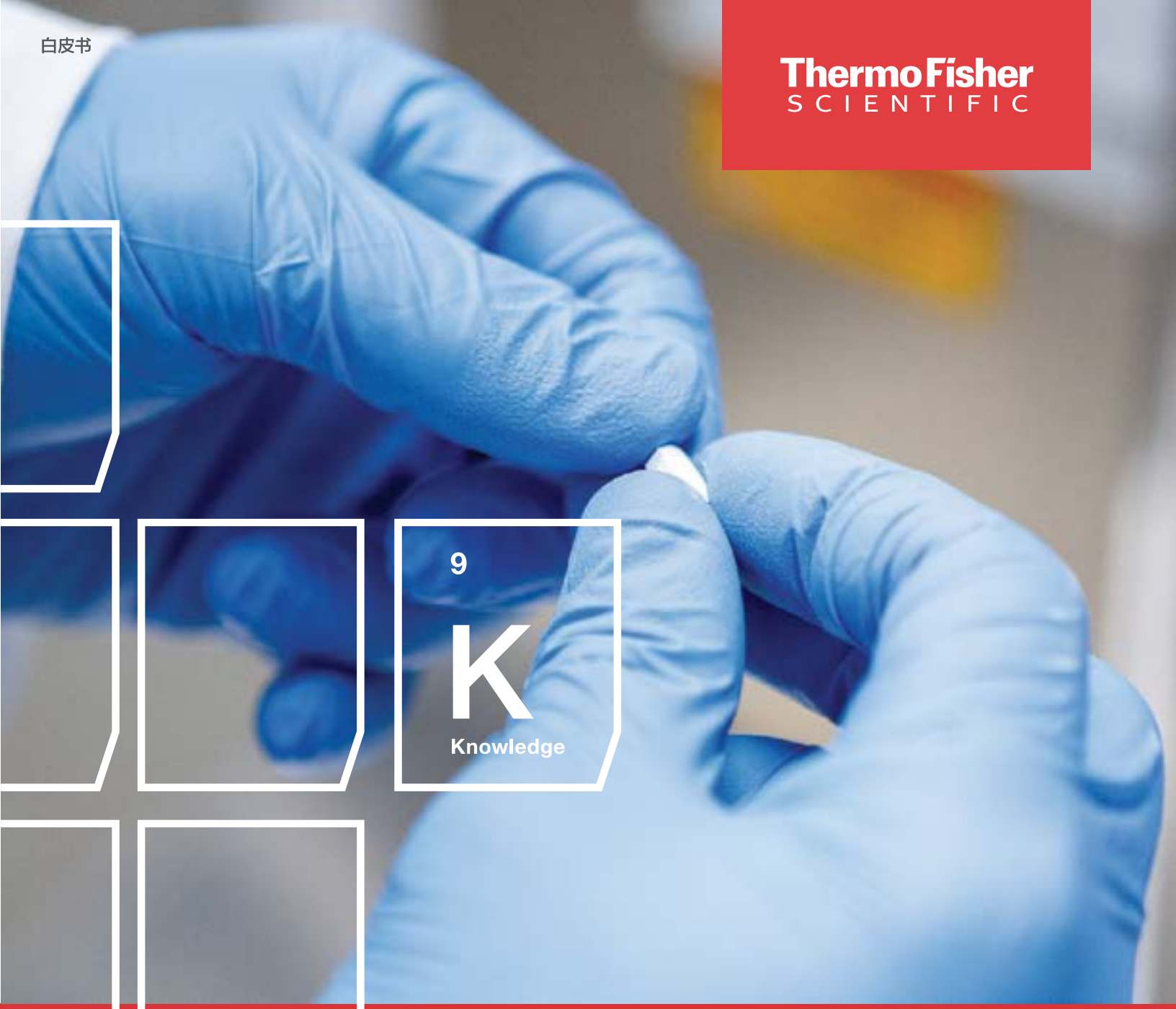
白皮书

ThermoFisher SCIENTIFIC



9
K
Knowledge

欧洲监管形势：解读欧盟和英国药品供应质量授权人（QP）新规

摘要

根据欧盟法律，质量授权人在法律上有责任证明欧盟境内生产设施放行的或欧盟进口的每一批药品符合所有必要规定。欧洲不断变化的监管环境使质量授权人流程变得更为复杂。英国脱欧带来的监管和合规障碍可能会增加供应链风险，扰乱临床试验计划，妨碍向患者给药。为确保完全合规并及时高效地走完批放行流程，在欧盟和英国进行临床试验和商业化的药物申办方需要深入理解欧洲 GMP 要求以及欧盟和英国质量授权人在新监管环境下的职责。

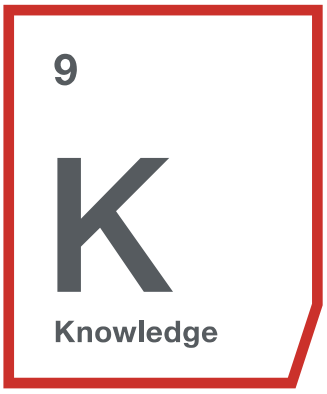
作者

Harry Berlanga

赛默飞欧洲、中东和非洲质量高级总监

Alessandro Barbato 博士

赛默飞原液和无菌制剂质量授权人



执行摘要

质量授权人在欧洲临床试验供应链中发挥着重要作用。根据欧盟法律，质量授权人在法律上有责任证明欧盟境内生产设施放行的或欧盟进口的每一批药品符合所有必要规定。英国脱欧使本就复杂的质量授权人认证变得更为复杂。

英国脱欧大大改变了英国和欧洲市场上药品的检验、分析和监管方式，关于这些变化会如何影响各地药物供应链、临床试验和商业化工作，业内出现了诸多疑问。

由于大不列颠不再受欧盟药品放行和发运法规管辖，欧盟将不再承认在英国进行的某些监管活动——如批检验和质量授权人认证。此外，从欧盟大不列颠和北爱尔兰供应药品的要求也将改变。如果缺乏对新增要求的解读，那么这些新增的合规要求和潜在障碍可能会增加供应链风险，扰乱临床试验计划，使患者无法及时得到可能会改变人生的治疗。为帮助药物申办方了解并克服监管障碍，加快药物进入临床试验，本文为以下活动提供重要指导和支持：

- 最大限度增加与质量授权人进行无缝有效互动的机会
- 预测质量授权人的要求
- 了解英国脱欧对质量授权人流程的影响
- 妥善应对质量授权人认证，及时高效地完成商业化药品和临床试验药品的批放行

对于要在欧盟和英国进行临床试验和商业化的药物申办方来说，从项目一开始就应将深入理解欧洲 GMP 要求以及欧盟和英国质量授权人的职责，以确保完全合规并及时高效地走完批放行流程。

前言

2001 年 11 月 6 日发布的欧洲指令 2001/83/EC 要求由称为质量授权人 (QP) 的个人负责生产场所的商业药品和研究用药品的认证和放行。[1] 质量授权人认证（也许是通过质量授权人之间的协议）证明流程上游其他质量授权人提供的文件链的完整性。该流程提供最终放行，允许完成的临床试验批或商业化批进入市场或临床试验。

除了对批次进行最终认证，质量授权人在供应链中的另一个重要作用是为商业药品中的原料药 (API) 或为整条研究用药品 (IMP) 供应链签署“质量授权人声明”。本质上，质量授权人声明说明药品是按照药品生产质量管理规范 (GMP) 标准生产的，其生产标准至少与欧盟采用的标准相当。质量授权人声明是临床试验申请或欧盟上市许可申请 (MAA) 的申报材料之一，并证明已经进行了审计并满足了上市许可要求。[2] 其内容包括确认外国药品经过了定性分析和定量分析，并完成了所有其他质量检查和权衡。

质量授权人遵守行规，拥有履行法律职责和日常职责所需的大量资质、知识和技能。按照 2021 年 1 月的英国脱欧时间表，这些职责已发生改变。

质量授权人遵守行规，拥有履行法律职责和日常职责所需的大量资质、知识和技能。按照 2021 年 1 月的英国脱欧时间表，这些职责已经发生改变。欧盟和英国的法律管辖权和监管管辖权相互独立，药品必须满足销售市场的相关要求。新问题的复杂之处在于必须要仔细规划并理解文件要求，而理解的重担就落在了质量授权人的身上。多数情况下，质量授权人能够利用职业发展机会获得这方面的知识，但任何在欧盟和/或英国参与生产或开发的实体（包括临床试验场所）都应对法规变化有基本的了解，以确保符合要求，避免法律或其他方面的问题。

总而言之，更高效的流程可以减轻许多人对能否按时按量供应药物的担忧，尤其是在英国。[3] 下列要点为成功应对英国脱欧后复杂的欧盟-英国监管环境提供重要指导。

最大限度增加与质量授权人进行无缝互动的机会

在欧盟多阶段药品批放行中，质量授权人之间的协议是必需的，该文件有助于详细划分每个质量授权人的责任。[4]

对于非欧盟国家（“第三国”，现在也包括英国），将有关生产、检验、贮存和运输的大量数据传达给质量授权人是极其重要的。如果没有另一名质量授权人的保证，质量授权人必须确保合规性，就像他们在现场一样。这往往涉及这些场所的定期审计、沟通和文件传达。

如前文所说，这些场所都要列入质量授权人声明，并由质量授权人签署确认符合相当于欧盟 GMP 规定的标准，而且共同理解流程对于避免延误至关重要。要做到这一点，可以通过确保申请中列出了所有适当信息（包括每个质量授权人放行场所），并且确保申请充分反映了供应链的真实情况，消除遗漏关键步骤的风险。

预测质量授权人的要求

根据产品类型、研究阶段和涉及的国家/地区理解各种质量授权人认证要求，可以帮助您更顺利、更高效地完成批处理和认证阶段。

“最佳”处理方法可能因具体情况而大不相同。但是不管情况如何，我们都需要经验丰富且熟知开发过程多个方面知识的质量授权人（参见第 6 页“质量授权人参与药物开发的复杂形势”）。

质量授权人之间的协议

强大的供应链通常涉及多个质量授权人，他们参与生产工艺的不同阶段。当涉及多个质量授权人时，需要签署质量授权人之间的协议。[5] 当商业批和临床试验批的认证流程涉及 2 个或以上质量授权人（欧盟内部），以及两个或以上质量授权人属于同一组织但处于不同场所时，这些协议必不可少。为避免潜在障碍，协议应：

- 围绕药品批放行，考虑逐步生产和检验流程，详细划分每个质量授权人的责任
- 确保明确报告与上市许可申请/临床试验申请 (CTA) 相关的合规责任，并确定进行最终认证的质量授权人
- 附上工艺流程图和任务明细表（包括运输和仓储任务）

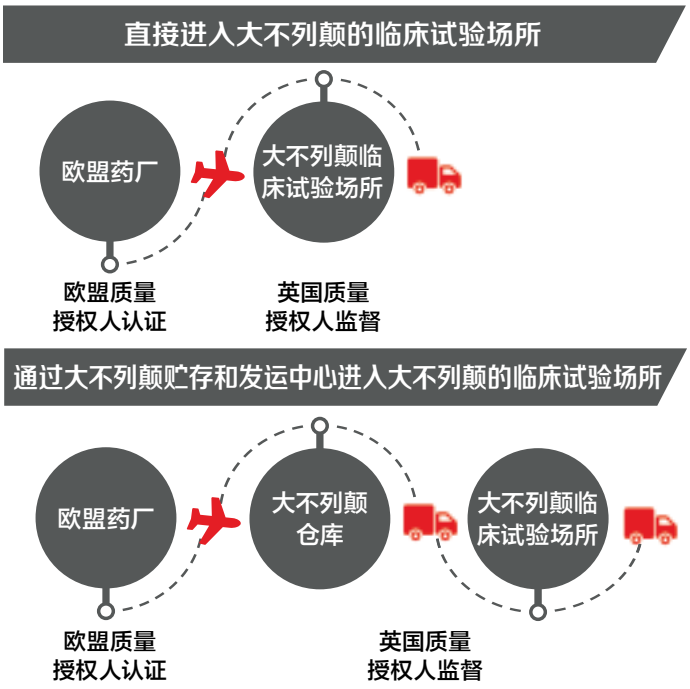
英国脱欧对质量授权人流程的影响

英国脱欧带来的法规变化对药物生产、许可、监管、贸易、健康和安全监测以及研究产生了深远影响。[6,7,8] 也许英国和欧盟在英国脱欧后药品开发方面的唯一重要互惠协议是相互认可欧盟 GMP 检查。欧盟现已不再认可在英国进行的质量授权人认证；而英国对欧盟质量授权人认证的认可持续至 2022 年 1 月 1 日。[9] 在此之后，英国质量授权人将不得不对进入大不列颠的欧盟药品进行监督。宽限期各不相同的其他变更会影响非研究用药品出口至英国前的退役、测试等效性以及负责管理供应链的人员可能感兴趣或关注的其他功能。

考虑预期的变更时，申办方务必要着手制定和实施必要的方案，以确保符合将于 2022 年 1 月 1 日生效的《2019 年人用药品法规》的部分规定。[10]

研究用药品进入大不列颠的途径主要有两种——要么直接进入大不列颠的临床试验场所，要么通过贮存和发运中心或仓库进入大不列颠的临床试验场所（见图 2）。这两种途径都需要英国研究用药品生产和进口许可 [MIA(IMP)] 持有人和质量授权人的监督。质量授权人对这一流程的监督将确保进行适当的认证，研究用药品只运往适当的地点，英国研究用药品生产和进口许可上指定的质量授权人能够获取最新的临床试验信息，并且在向研究者提供研究用药品之前，临床试验得到了英国药品和保健品管理局 (MHRA) 的批准。

图 2：2022 年 1 月 1 日宽限期结束后，研究用药品进入大不列颠的两种途径



质量授权人参与药物开发的复杂形势

以下是申办方在与质量授权人合作向临床试验和市场提供药物时遇到的情况。

- 申办方选择将质量授权人服务外包给在注射剂方面具有特定经验的团队。在这种情况下，质量授权人和申办方之间需要签订质量协议。质量授权人服务由经验丰富的合同制造组织 (CMO) 提供，该合同生产组织为协议的制定提供指导，包括详细划分外包质量授权人和申办方的职责。
- 申办方想从美国进口基因治疗产品。质量授权人告知申办方目前关于这类进口产品的限制规定和豁免信息。
- 申办方必须向意大利药品管理局 (AIFA) 提交原料药信息。质量授权人告知，根据该卫生部门规定，所有商用原料药都必须经过一个长达 90 个日历日的许可流程。

关于在英国和欧盟供应药品的建议

- 在提交的研究报告中包括适当的信息
- 了解质量授权人监督的供应链策略
- 为质量授权人原料药和研究用药品声明做规划
- 审查质量和技术协议
- 为新的临床试验法规做准备
- 制定时间表时，考虑潜在的原料药进口要求
- 向质量授权人提供最新信息

质量授权人的监督能够降低风险并确保遵循时间表

质量授权人的监督能够从方案、批次和运输层面进行大量检查，从而确保遵循时间表。显然，应该在技术协议中将这个流程正式确定下来，并记录在英国的临床档案中。

2022 年北爱尔兰质量授权人和药品供应

欧盟仍将认可北爱尔兰质量授权人，北爱尔兰将继续根据《北爱尔兰议定书》遵循欧盟规则。

保障北爱尔兰的药品供应也很重要。北爱尔兰经历了合理水平的政治辩论，欧盟和英国都对根据《北爱尔兰议定书》商定的供应参数表示关注。

每个申办方都应审查必要方案的制定和实施流程，以确保符合英国和欧盟关于北爱尔兰研究用药品供应的协议，该协议可能自 2022 年 1 月 1 日起生效（具体生效日期取决于政治决定）。

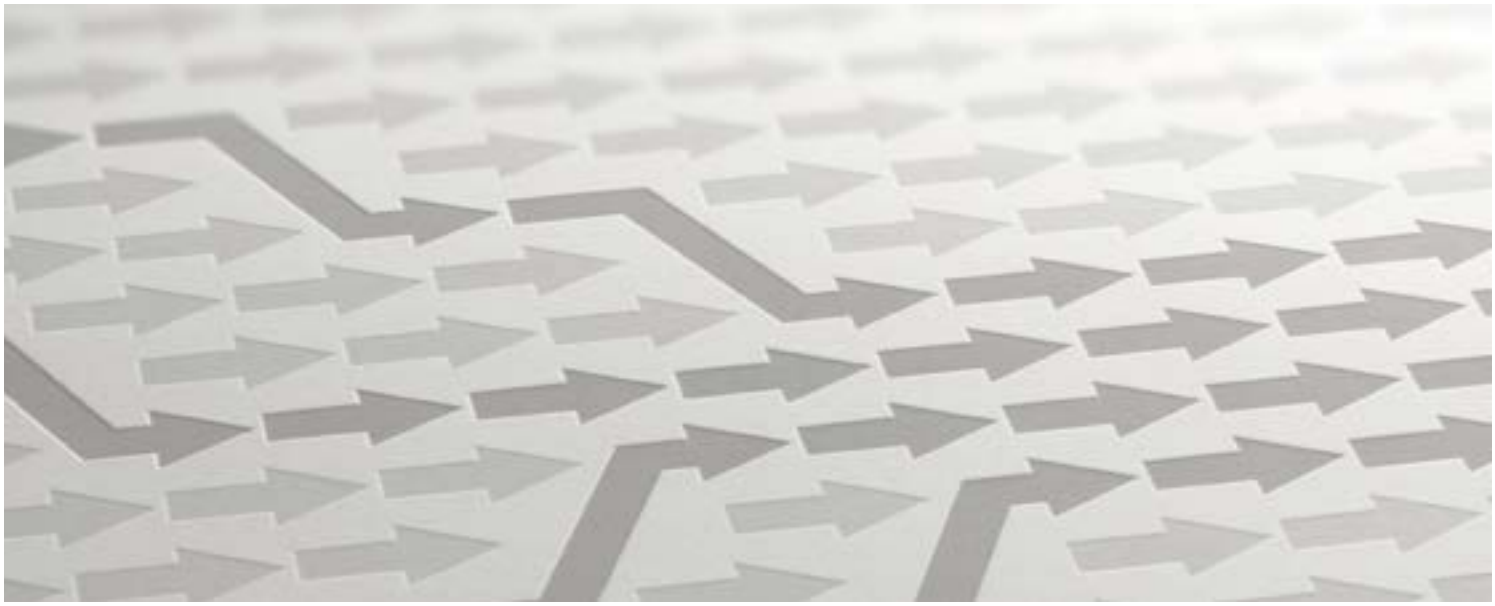
对于北爱尔兰药品供应，必须考虑下列供应链因素。

质量授权人的专业知识减少了二期 GMP 活动导致的延误

研究用药品二期供应的第一步是欧洲药品管理局 (EMA) 从印度进口原料药，而印度不是互认协议国家。由于申办方没有提供原料药，药品生产商赛默飞购买了原料药。只有一批原料药可供计划批次使用，因此被订购。因为药品要出口到美国进行二级包装、放行和临床应用，所以不需要质量授权人之间的协议。该项目需要以下材料：

- 申办方与赛默飞签订的全面委托生产服务质量协议
- 与原料药生产商签订的质量（供应）协议
- 通过现场一般审计和特定原料药工艺审查获得的原料药生产资格
- 向欧洲药品管理局（意大利药品管理局）提交进口通知申请，包括强制性原料药供应链资格审查和完整的原料药批次复检

成功完成项目需要克服种种困难，包括为了获得必要的原料药特定信息，与原料生产商进行复杂的交流；以及原料药工厂因疫情原因关闭，质量授权人难以获得所需信息。此外，由于只有一个批次的原料药可用，因此与卫生部门达成协议，对原料药批次的进口复检要求进行调整。在整个流程中，原料药进口和复检时间表需要配合研究用药品批次生产和临床试验阶段时间表。



- 从大不列颠向北爱尔兰供应研究用药品需要通过北爱尔兰研究用药品生产和进口许可持有人或欧洲经济区 (EEA) 国家进口，并由研究用药品生产和进口许可上指定的质量授权人认证。还有其他供应链方案不受爱尔兰或欧洲经济区国家进口管制的影响。包括直接从欧洲经济区向北爱尔兰供应研究用药品以及更改质量授权人认证活动的地点。

- 从 2021 年 1 月 1 日起，大不列颠药厂不能再向北爱尔兰的临床试验场所直接供货。同样，根据政治决定，从大不列颠进入北爱尔兰的所有药品都需要经过欧洲经济区药厂或进口至持有生产和进口许可的北爱尔兰药厂。这可能会影响交互反馈技术 (IRT) 的设置和临床试验申请的合规性，因为在申办方审查过程中可能会更换药厂和仓库。

- 2020 年 12 月 31 日起，欧盟反伪造药品指令 (FMD, 2011/62/EU) 和授权法规 (2016/161) 中的“安全特性”部分在大不列颠停止生效。大不列颠的最终用户自动断开与英国国家药品验证系统的连接。然而，根据《北爱尔兰议定书》（英国与欧盟“脱欧”协议的一部分）的条款，欧盟反伪造药品指令仍将适用于北爱尔兰。最终用户应确保在英国国家药品验证组织 SecurMed UK 进行了注册。

互认协议提高关键信息传递效率

与第三国卫生部门签订的互认协议 (MRA) 使欧盟和第三国能够依靠对方现有的检查系统（即免除批准前检查）来最大限度地提高效率并共享检查和质量缺陷方面的信息，从而加快关键信息的传递。

此外，根据互认协议，进口至境内的产品批次（不包括研究用药品）不需要进行复检，也不需要对进口的原料药/原液批次进行全面复检。简而言之，互认协议有助于利益相关国家加快药品上市速度，降低药品上市成本。（注意：英国和欧盟之间目前没有签订互认协议，尚不清楚双方是否计划在既定的自由贸易协定之外签署任何互认协议。）

鉴于欧洲监管环境的复杂性以及欧盟、欧盟成员国和英国的要求之间的差异，成功完成关键流程需要质量授权人渊博的专业知识，如右侧所述情况所示（参见第 7 页“质量授权人的专业知识减少了二期 GMP 活动导致的延误”）。

结论

随着监管环境快速变化，质量授权人在药物快速安全上市方面发挥着前所未有的关键作用。打算向欧盟或英国供货的制药公司和申办方必须熟悉不断变化的法规和生产要求以及每个地区质量授权人的职责。与内部配备英国和欧盟质量授权人的 CDMO 合作，监管经验不足的申办方能够成功应对不断变化的监管形势。具有专业知识的 CDMO 了解与产品类型、项目阶段和所涉及的各地区实体有关的具体问题，与这样的 CDMO 合作可以缩短临床试验和商业化的时间和预算风险，更快地将急需的药品送到患者手中。

其他资源

点播式网络研讨会：《2022 年欧盟临床试验法规》——对监管、贴标和质量授权人的影响

博文：欧洲监管形势：关于满足英国脱欧后质量授权人要求的关键建议

点播式网络研讨会：质量授权人放行——对欧洲临床试验药品和商业药品的预期和责任

参考资料

1 Renger, B (2010).The role of the Qualified Person in European pharmaceutical regulations. *PharmTech.* https://www.pharmtech.com/view/role-qualified-person-european-pharmaceutical-regulations

2 Morillo, E & Shan, A (2019.)The EU Qualified Person (QP) demystified: Fool-proofing your EU phase 1 trial. *Clinical Leader.* https://www.clinicalleader.com/doc/the-eu-qualified-person-qp-demystified-fool-proofing-your-eu-phase-trial-0001

3 Milne-Ives M, Lam C, van Velthoven M, Meinert E (2020).The Impact of Brexit on the Pharmaceutical Supply Chain of the United Kingdom: Scoping Review Protocol. *JMIR Res Protoc.* 2020;9(9):e17684. doi:10.2196/17684

4 Morillo, E & Shan, A (2019) The EU Qualified Person (QP) demystified: Fool-proofing your EU phase 1 trial. *Clinical Leader.* https://www.clinicalleader.com/doc/the-eu-qualified-person-qp-demystified-fool-proofing-your-eu-phase-trial-0001

5 EU GMP Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release (2016). European Commission. https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/v4_an16_201510_en.pdf

6 Lorgelly PK (2018) The Impact of Brexit on Pharmaceuticals and HTA. *Pharmacoecon Open.* 2018 Jun;2(2):87–91. doi: 10.1007/s41669-018-0072-5. doi: 10.1007/s41669-018-0072-5.

7 Milmo S. Pharma Braces Itself for Post-Brexit Regulatory Changes (2018). *Pharmaceutical Technology.* http://www.pharmtech.com/pharma-braces-itself-post-brexit-regulatory-changes

8 Fahy N, Hervey T, Greer S, Jarman H, Stuckler D, Galsworthy M, McKee M (2017).How will Brexit affect health and health services in the UK? Evaluating three possible scenarios. *The Lancet.* 390(10107):2110–2118. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31926-8.

9 MacNeir, ME, Pasinetti Sauter, N, Cesar, AM (2021).Brexit: Investigational medicinal products, Qualified Person release & regulatory compliance [Blog]. Pharmaceutical Engineering. https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/ispeak/brexit-investigational-medicinal-products-qualified-person

10 Importing Investigational medicinal products (IMP) from countries on a list to Great Britain (2021). Brexit Business Guidance. Gov.UK. https://www.gov.uk/government/publications/importing-investigational-medicinal-products-into-great-britain-from-approved-countries/importing-investigational-medicinal-products-imp-from-countries-on-a-list-to-great-britain

关于我们

赛默飞通过我们的 Patheon™ 品牌为客户提供行业领先的药物开发、临床试验物流和商业化生产等制药服务解决方案。我们在全球拥有超过 65 个网点，在开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持，包括原料药、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、配方、临床试验解决方案、物流服务和商业化生产及包装。我们以世界闻名的卓越科技为基础，各种规模的制药和生物技术公司都可随时访问我们遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚的全球设施和技术专家网络。通过 Quick to Care™ 计划，我们为您的药物开发工作定制一体化的药物开发和临床服务。我们的药物大分子和小分子 Quick to Care™ 计划帮助您在早期开发阶段实现速度与风险的平衡，快速成功地完成 IND 申报。mysupply Platform 和 Pharma 4.0 等数字创新工具提供实时数据和流畅体验。我们与客户合作，迅速将制药行业的可能性变为现实。

Harry Berlanga，（荣誉）理学士、理学硕士、MSB 特许生物学家

赛默飞欧洲、中东和非洲质量高级总监

Harry 是一名特许生物学家，拥有药学硕士学位，在商业和临床试验用无菌制剂、生物制药和固体制剂的生产和包装领域具有 20 多年的行业经验。Harry 目前担任赛默飞欧洲、中东和非洲质量高级总监，掌管赛默飞的欧洲、中东和非洲质量职能部门。Harry 立足英国霍舍姆，负责监管 6 家研究用药品 (IMP) 生产、包装和发运工厂。Harry 之前在赛默飞的霍舍姆工厂担任质量负责人数年。Harry 是一名经验丰富的临床试验药品和商业药品质量授权人。

Alessandro Barbato 博士

赛默飞原液和无菌制剂质量授权人

Barbato 博士拥有 25 年以上的制药行业经验，在过去的 18 年中，一直从事无菌制剂的委托生产业务，涵盖包括质量合规/保证和质量控制方面的职能，曾在赛默飞英国斯温顿工厂工作。在此期间，他对商业药品和研究用药品的生产和认证做了大量研究，研究重点是生物制药制剂。他的研究范围还包括非经胃肠道给药制剂检查流程的优化和确认，重点放在灌装线污染控制策略。自 2015 年以来，Barbato 博士在制药服务集团费伦蒂诺工厂担任质量授权人，负责认证研究用药品和商业药品。Barbato 博士在罗马智慧大学获得了药物化学和技术学位以及药学学位。他已获得意大利国家勋章药剂师资格。加入 Patheon 之前，Barbato 博士曾在雅培公司坎波韦尔迪工厂担任研发制剂研究员，后来转到质量业务，担任各种质量控制和保证职务。2007 年，他被意大利药品管理局认证为质量授权人。Barbato 博士是多个国际制药专业组织的成员；曾在多个制药业研讨会上就质量控制/保证和质量授权人批次认证主题发表演讲；他还在美国申请并获得了一项抗艾滋病软胶囊制剂行业专利。

关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • thermofisher.com/patheon-cn • pharmaservicesapac@thermofisher.com

patheon

© 2024 赛默飞世尔科技（中国）有限公司保留所有权利。
02/24 发布