Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency

CEP

Hva er det og hvordan bruke det?

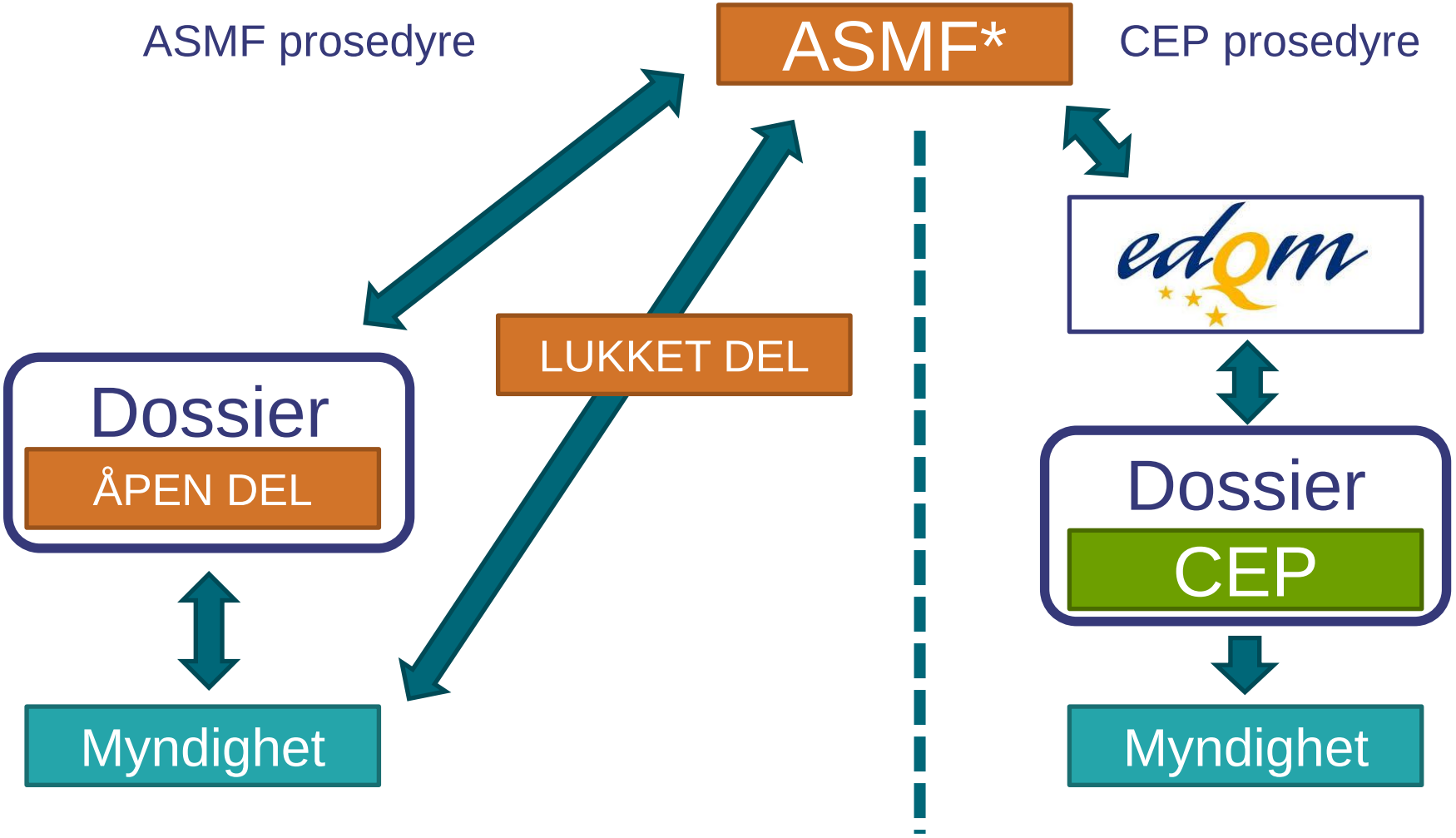
Andreas Sundgren

Utredning av CEP

CEP = Certification of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia

- Startet 1994
- Omfang:
  - kjemiske stoffer
  - urter
  - TSE (Transmitting animal Spongiform Encephalopathy agents)
- EDQM mottar ca 350 nye søknader / år

CEP vs ASMF



***ASMF = DMF = Active Substance Master File**

Hva er fordelene med CEP?

- Nytt CEP og endringer til dette utredes *EN* gang av EDQM
- Enklere vedlikehold i dossier
  - Sendes som type IA notifikasjon, i noen tilfeller som type IB endringssøknad
  - Færre spørsmål i prosedyrer
  - Redusert ressursbruk ved industri og myndigheter
- Aksepteres av flere land i tillegg til EU/EØS, f.eks:
  - Albania, Algeria, Australia, Azerbaijan, Canada, Georgia, Ghana, Israel, Kyrgyzstan, Malaysia, Moldova, Morocco, New Zealand, Saudi Arabia, Singapore, South Africa, Taiwan, Tunisia, and Uzbekistan osv.

Utredning av CEP ved EDQM

- Utreder ansatt av EDQM (5 år - kan fornyes)
- Utreder fra myndigheter (EØS + andre)*

- Større utredninger
  ny CEP eller store endringer (major revision):
  - Assessor utreder
  - Co-Assessor kvalitetssikrer

*Jostein Hatlelid og Mioara Andrei fra Legemiddelverket

Kvalitetssikring ved utredning av CEP

- TAB (Technical Advisory Boards)
  - Gruppen består av utredere fra EDQM og nasjonale myndigheter
  - Når involveres TAB:
    - Bruk av Klasse 1 løsningsmidler
    - Aksept av tredjepartsinformasjon i eksepsjonelle tilfeller
    - Redefinisjon av startmaterial
    - Aksept av startmaterial tidligere godkjent av annen myndighet

} **GMP**

Hva er et CEP?

- Et CEP (Chemical) sertifiserer at stoffets kvalitet kontrolleres hensiktsmessig av Ph. Eur. monografi med tillegg av tester om nødvendig (nevnt på CEP)

- Et TSE CEP sertifiserer at stoffet overholder EMA NfG for å minimere risikoen for TSE (Transmitting animal Spongiform Encephalopathy agents). Det bekrefter **ikke** at kvaliteten på stoffet kontrolleres hensiktsmessig av en bestemt Ph. Eur. monografi

Hva er et CEP?

- Et CEP erstatter **ikke** et analyse sertifikat
- Et CEP er **ikke** et GMP sertifikat

Hvordan ser et CEP ut?

edqm European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

Certification of Substances Division

Certificate of suitability
No. Reference CEP

Name of the substance:
SUBSTANCE NAME

Name of holder:
CEP HOLDER NAME
CEP Holder Address
Country name-Post code Town, State

Site(s) of production:
SEE ANNEX 1

After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent processes (including purification) for this substance on the site(s) of production listed in annex, we certify that the quality of the substance is suitably controlled by the current version of the monograph **SUBSTANCE NAME** no. n° substance of the European Pharmacopoeia, current edition including supplements, only if it is supplemented by the test(s) mentioned below, based on the analytical procedure(s) given in annex.

– Test for related substances by liquid chromatography (Annex X)

Specified impurity V	not more than XXX%
Any unspecified impurity	not more than XXX%
Total impurities	not more than XXX%

– Test for residual solvents by gas chromatography (Annex X)

Solvent	not more than XXX ppm

The re-test period of the substance is XXX years if stored in XXX placed in XXX.

The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or animal origin in the manufacture of the substance.

The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the quality, safety or efficacy of the substance.

Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good Manufacturing Practice and in accordance with the dossier submitted.

Failure to comply with these provisions will render this certificate void.

Address: 7 Allée Kastner, CS 30026
F-67081 Strasbourg (France)
Tel: +33 (0) 3 88 41 30 30 – Fax: +33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet: http://www.edqm.eu

This certificate is granted within the framework of the procedure established by the European Pharmacopoeia Commission [Resolution AP-CSP (07) 1] for a period of five years starting from **DD MMM YYY**. Moreover, it is granted according to the provisions of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any subsequent amendment, and the related guidelines. Delete Para Five Y

This certificate has XX (letters) annexes, the first of XX (figures) pages and the second of XX (figures) pages.
This certificate has:
lines.

On behalf of the
Director of EDQM

Strasbourg, DD MM YYYY

DECLARATION OF ACCESS *(to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)*

Name of holder, as holder of the certificate of suitability

Reference CEP for Substance Name

hereby authorises .....
(*name of the pharmaceutical company*)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing Authorisation(s): (*name of product(s) and marketing number(s), if known*)

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (*of the CEP holder*):

Address: 7 Allée Kastner, CS 30026
F-67081 Strasbourg (France)
Tel: +33 (0) 3 88 41 30 30 – Fax: +33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet: http://www.edqm.eu

Informasjonen på et CEP?

Referansenummer
feks R1-CEP 2019-001-Rev 03

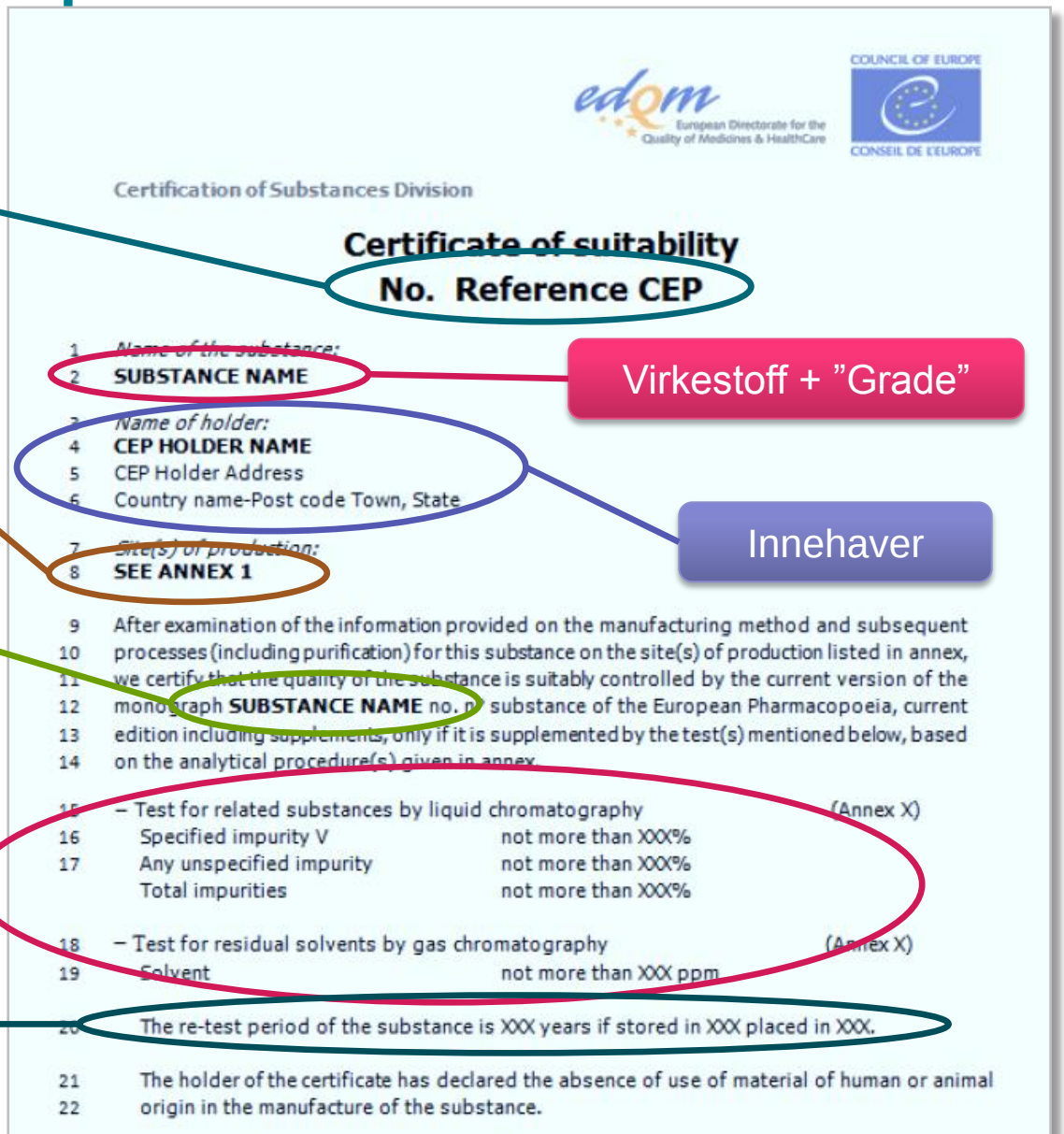
R1 = fornyelse
Rev 03 = revisjon

Alle produsenter i ”ANNEX 1”
Siden juli 2013

Referanse til monografien

Tilleggstester ikke inkludert i monografien (analysemetoder i ANNEX-er)

Retestperiode (bør inkluderes i CEP-et)



edqm European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

Certification of Substances Division

Certificate of suitability
No. Reference CEP

1 *Name of the substance:*
2 **SUBSTANCE NAME**

3 *Name of holder:*
4 **CEP HOLDER NAME**
5 CEP Holder Address
6 Country name-Post code Town, State

7 *Site(s) of production:*
8 **SEE ANNEX 1**

9 After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent
10 processes (including purification) for this substance on the site(s) of production listed in annex,
11 we certify that the quality of the substance is suitably controlled by the current version of the
12 monograph **SUBSTANCE NAME** no. n substance of the European Pharmacopoeia, current
13 edition including supplements, only if it is supplemented by the test(s) mentioned below, based
14 on the analytical procedure(s) given in annex.

15 – Test for related substances by liquid chromatography (Annex X)
16 Specified impurity V not more than XXX%
17 Any unspecified impurity not more than XXX%
Total impurities not more than XXX%

18 – Test for residual solvents by gas chromatography (Annex X)
19 Solvent not more than XXX ppm

20 The re-test period of the substance is XXX years if stored in XXX placed in XXX.

21 The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or animal
22 origin in the manufacture of the substance.

Virkestoff + ”Grade”

Innehaver

Informasjonen på et CEP?

Startdato gyldighet

Hvis en «risk management summary» er sendt iht Q3D:

«A risk management summary for elemental impurities has been provided» + tabell og konklusjon av denne som Annex 2.

DECLARATION OF ACCESS

Inklusive hvilket produkt CEP-et kan brukes til.

This certificate is granted within the framework of the procedure established by the European Pharmacopoeia Commission [Resolution AP-CSP (07) 1] for a period of five years starting from **DD MMM YYY**. Moreover, it is granted according to the provisions of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC and any subsequent amendment, and the related guidelines. Delete Para Five Y

This certificate has XX (letters) annexes, the first of XX (figures) pages and the second of XX (figures) pages.
This certificate has:
lines.

On behalf of the
Director of EDQM

Strasbourg, DD MM YYYY

DECLARATION OF ACCESS *(to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)*

Name of holder, as holder of the certificate of suitability

Reference CEP for Substance Name

hereby authorises .....
(*name of the pharmaceutical company*)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing Authorisation(s): (*name of product(s) and marketing number(s), if known*)

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier have been made since the granting of this version of the certificate.

Date and Signature (*of the CEP holder*):

Endringer til CEP*

- Annual notification (AN)
  - Feks: innstramming av grensene for i in-prosesskontroller
- Immediate notification (IN)
  - Feks: endring av innehavers navn eller address
- Major (MAJ)
  - Feks: stor endring til produksjonsprosessen
- Minor (MIN)
  - Alle endringer som ikke klassifiseres som ”notification” eller ”major”

- Endringer som krever nyt CEP:
  - Ny prosess eller ny produsent med nye spesifikasjoner
  - Noen tilfeller der CEP overføres til ny innehaver

* Guideline on Requirements for Revision/Renewal of Certificates of Suitability to the European Pharmacopoeia Monographs (PA/PH/CEP (04) 2 6R, July 2014)

Oppdatering av CEP

R1-CEP 2019-001-Rev 03

Endring godkjennes av EDQM

Oppdatering av CEP Vurderes av EDQM

NEI, versjonen forblir:
R1-CEP 2019-001-Rev 03

CEP-innehaver **skal** informere kunden

JA, versjonen endres:
R1-CEP 2019-001-Rev 04

CEP-innehaver **skal** sende oppdatert CEP til kunden

Endring til MT-en

Hvorfor skal CEP-oppdateringer sendes som endringer?

- Endringer ved produsenten av virkestoff skal vurderes av kunden (produktprodusent / MT-innehaver)
- Gjelder spesielt for endringer som krever oppdatering av CEP, feks:
  - Ny eller endret produksjonsprosess
  - Ny produsent
  - Endret spesifikasjoner

Regulatoriske endringer er muligens en god påminnelse om dette?

Eksempel - endringer til produksjonen

- Endringer til produksjon og prosess bør vurderes av QP?
- Ny produsent (feks intermediatprodusent) **krever** en ny QP erklæring

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 May 2014
EMA/334808/2014
Compliance and Inspections Department

Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template"

PART A: Concerned active substance manufacturing sites

Name of Active Substance: Paracetamol

Name and Address of Active Substance Manufacturing Site[1,2]	**Manufacturing Operation / Activity[3]**

Eksempel - endringer til spesifikasjonen

- Produktprodusent (og MT-innehaver) må ta stilling til endringene og oppdatere sine spesifikasjoner

Test	Old Criteria	New Criteria
Impurity A	**< 0.5%**	**< 0.2%**
Impurity B	***not tested***	**< 0.1%**

Kan flere oppdateringer av CEP sendes i en søknad?

- **JA!**

men....

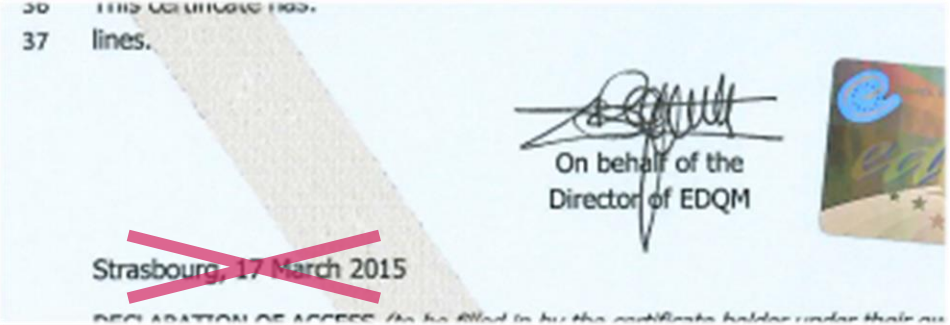
- Implementeringsdato må fremgå for alle oppdateringer, feks:

Oppdatering til	Implementeringsdato
R1-CEP 2019-001-Rev 03	03.02.2018
R1-CEP 2019-001-Rev 04	03.02.2018
R1-CEP 2019-001-Rev 05	12.04.2018

Når skal endringen sendes?

Umiddelbart (type IA_{IN*}) eller innen 12 måneder (type IA) etter MT-innehavers / produktprodusentens **implementeringsdato** …

… og ikke etter utstedelse av ny CEP-versjon



***IN = immediate notification**

Endring implementert over 12 måneder siden

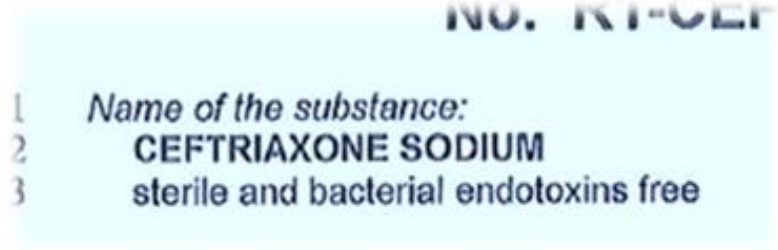
Frigivelse av batcher er ulovlig

- Oppgradere til type IB*
- Inkludere alltid en forklaring til oppgraderingen

*Ulike praksis ved myndigheter:

Direktivene sier hva vi skal gjøre for å operere lovlig, ikke hva vi skal gjøre når vi opererer ulovlig

Sterilt virkestoff



- Blir kun vurdert hvis en undertittel (Subtitle) er forespurt
- Steriliseringsprosessen vurderes og informasjon inkluderes på CEP-et
- Steriliseringsprosessen er en del av produktproduksjonen:
  - Produsenten må ha et EU-GMP-sertifikat
  - Steriliseringsprosessen skal beskrives i produkt-delen av dossier (3.2.P.3)
- Nytt CEP søkes alltid som type IB endring

Bruk av flere CEP-er

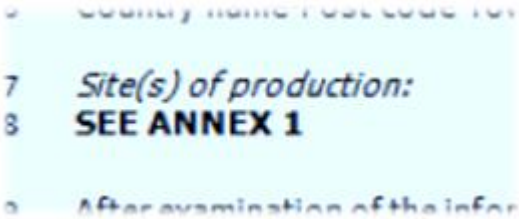
- Produktprodusent skal ha **EN** spesifikasjon

S.4.1 Specifications

Test	Method	Criteria	
		CEP 1	CEP 2
Description	Visual	White powder	
Identification	IR	Complies with spectra	
Assay	HPLC	99.0 - 101.0%	
Impurities	HPLC		
Impurity A[1]		< 0.5%	*not tested*
Impurity B[2]		*not tested*	< 0.2%
Total impurities		< 1.0%	< 1.0%
Residual solvents	GC		
Solvent X[1]		< 300 ppm	*not tested*
Solvent Y[2]		*not tested*	< 1000 ppm
Water content	KF	< 0.5%	

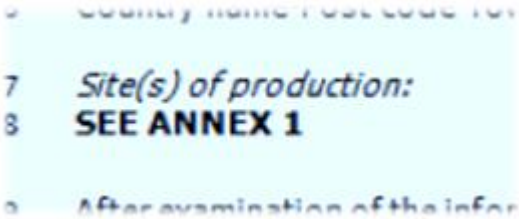
[1] Only tested by manufacturer 1 (CEP 1)
[2] Only tested by manufacturer 2 (CEP 2)

EU-GMP krav



- QP-en skal verifisere at alle produsenter involvert i produksjonen av virkestoff opererer iht EU-GMP
- MT-innehaver har det overordnede ansvaret
- QP erklæringen skal i utgangspunkt inkluderer alle produsenter i ”**ANNEX 1**” til CEP-et
- Hvis en av slutt-produsentene ikke er brukt skal dette fremgå tydelig fra søknaden og dossier
  - Hvis anledningen er alvorlig GMP-problematikk bør produsenten fjernes fra CEP-et

EU-GMP krav



- QP erklæringen om EU-GMP skal baseres på ”on-site audit” utført av MIAH
- Tredjepart kan utføre audit på vegne av MIAH – forutsetter avtaler mellom tredjepart og MIAH
- MT-innehaver må velge CEP-er der produsenten er villig til- og tilgjengelig for inspeksjon
- MT-innehaver må (i samarbeid med MIAH) sikre kontinuerlig produksjon iht EU-GMP

Produsenter i QP-erklæringen

edqm
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare | Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé

COUNCIL OF EUROPE
C:\Users\Andreas\De
CONSEIL DE L'EUROPE

Certification of Substance Division

Annex 1: Site(s) of production for R1-CEP-2019-001-Rev 03

Production of Active Substance:
Acne Pharmaceuticals Co., Ltd.
Chemical road 1
China-100 100 Sincity, Some Province

Another Pharmaceutical Company Inc.
Pharma street 2
USA-555 55 Gotham City, MD

Production of intermediate:
Acne Chemicals Co., Ltd.
Chemical road 1
India-110 001 New Delhi

Weyland-Yutani Ltd.
Space avenue 9
Japan 123 4568, Tokyo

Skal inkluderes i QP erklæringen

Slutt-produsent kan utelukkes. Skal fremgå tydelig fra søknad / dossier

Eksempler på forbedringspotensial ifm audits?

- Audit-rapporter ble bedt om i 10 forskjellige prosedyrer med CEP i løpet av ca 2 måneder i 2016
- Forespørsel basert på risikobasert vurdering:
  - Produsent utenfor Europa
  - Audit utført av tredjepart
  - Audit utført av uspesifisert tredjepart, f.eks. ikke-registrert firma uten adresse osv
- Vanligvis veldig rask respons (innen 2 dager)

Eksempler på forbedringspotensial ifm audits?

- Av de 10 forespørslene ble audit-rapporter i 9 saker vurdert til å ikke leve opp til EMA Q/A* om forventningene til en audit-rapport.

* EU GMP guide part II: :Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances
Question 9. What expectations do inspectors have for the content of reports of audits of active substance manufacturers carried out by the medicinal-product manufacturer?

Eksempler på forbedringspotensial ifm audits?

- Observerte problemer med QP-erklæringene:
  - QP trekker seg delvis fra ansvar ved f.eks. å endre malteksten eller introdusere nye klausuler
  - QP delegerer ansvar til en tredjepart
  - Audit utføres med lav frekvens (5-6 år i ett eksempel) uten spesiell grunn eller begrunnelse

Eksempler på forbedringspotensial ifm audits?

- Observerte problemer med Audit-rapportene:
  - Anses konfidensielle av MIAH og kan ikke deles med myndighet
  - Anses konfidensielle av tredjepart (som utført audit) og ikke levert til MIAH
  - Kun tilgjengelig på et språk som QP ikke mestrer
  - «Rapporten» er en oppsummering av audit eller en liste med observasjoner
  - Mangel på viktige elementer i rapporten, for eksempel en referanse til GMP, signatur osv
  - Audit per e-post (spørreskjema)

Statistikk fra EDQM inspeksjoner

- Utføres av inspektører ved nasjonale myndigheter (EU/EØS)
- Ca 40 produsenter / år inspisert
- Risikobasert utvalg av produsenter
- 2009-2016: gjennomsnitt 29% «non-compliant»

Når CEP suspenderes eller trekkes

- Hvem skal gjøre hva?

Spanish Agency of Medicines and Medical Devices

Report No: [illegible]

STATEMENT OF NON-COMPLIANCE WITH GMP

Exchange of information between National Competent Authorities (NCAs) of the EEA following the discovery of serious GMP non-compliance at a manufacturer [1]

Part 1

Issued following an inspection in accordance with :
Art. 111(7) of Directive 2001/83/EC as amended

The competent authority of Spain confirms the following:
The manufacturer: [illegible]
Site address: [illegible]

Draft

Re: **DECISION TO SUSPEND A CERTIFICATE OF SUITABILITY**
Re: **DECISION TO CLOSE APPLICATIONS FOR CERTIFICATES OF SUITABILITY**

Dear Colleagues,

On the 12 August 2015, the Government of Upper Franconia issued a Statement of GMP Non-Compliance, following an inspection carried out on 04 June 2015 at the manufacturing site

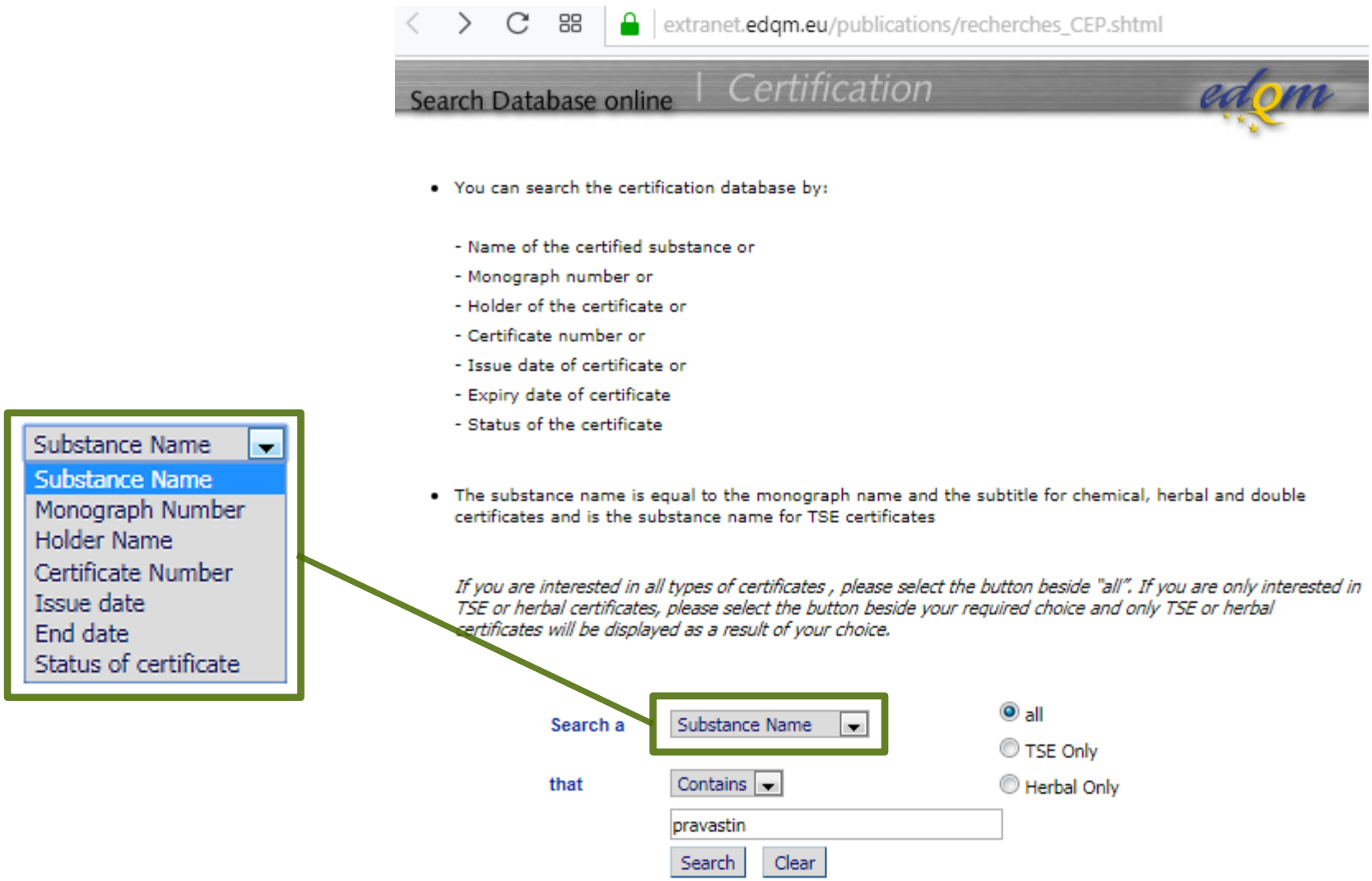
Når CEP suspenderes eller trekkes

- Innehaver av CEP skal informere MT-innehaver – **MT-innehaver har ansvar for å få informasjon**
- MT-innehaver skal informere myndigheter
  - Berørte myndigheter skal informeres uansett om produsenten er brukt eller ikke
  - Vurdere tilbaketrekking av batcher på markedet
  - Ikke frigitte batcher krever batchspesifikk endring

Når CEP suspenderes eller trekkes

- Suspenderte eller tilbakekalte CEP-er skal i utgangspunkt fjernes fra dossier
- **Skal ikke sendes som notifikasjon** (type IA), må oppgraderes til endringssøknad (til type IB eller II)
- Årsak til fjerning skal fremgå

Hvordan sjekke CEP-status?



https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_CEP.shtml

Hvordan sjekke CEP-status?

Substance Number	Substance	Certificate Holder	Certificate Number	Issue Date	Status	End date	Type
2059	Pravastatin sodium	Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech Co., Ltd. TW 23850 Shu-Lin	R1-CEP 2004-168-Rev 00	20/09/2011	VALID		Double
2059	Pravastatin sodium	Teva Pharmaceutical Industries Ltd. IL 49131 Petach Tikva	R1-CEP 2003-073-Rev 01	17/03/2011	VALID		Chemistry
2059	Pravastatin sodium Product Code 8000070	BIOCON LIMITED IN 560 100 Bangalore	R1-CEP 2004-085-Rev 03	29/11/2012	VALID		Chemistry
2059	Pravastatin sodium	Ranbaxy Laboratories Limited IN 122 015 Gurgaon	R1-CEP 2003-230-Rev 00	14/12/2009	WITHDRAWN BY HOLDER	20/03/2015	Chemistry
2059	Pravastatin sodium	LEK PHARMACEUTICALS D.D. SI 1526 Ljubljana	R1-CEP 2003-025-Rev 00	14/04/2009	WITHDRAWN BY HOLDER	19/11/2013	Chemistry
2059	Pravastatin sodium	KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. JP 100-8185 Tokyo	R0-CEP 2005-016-Rev 02	19/11/2009	EXPIRED	17/10/2012	Chemistry
2059	Pravastatin sodium	Livzon New North River Pharmaceutical Co., Ltd CN 511 515 Qingyuan City	R1-CEP 2006-167-Rev 00	21/08/2013	VALID		Chemistry
2059	Pravastatin sodium	Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd. CN 318 000 Taizhou City	R1-CEP 2002-009-Rev 01	03/02/2014	SUSPENDED	28/10/2016	Chemistry
[illegible]	Pravastatin	CONCORD BIOTECH LIMITED	R1-CEP [illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]

https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_CEP.shtml

Hvordan sjekke CEP-status?

www.edqm.eu/en/actions-ceps

Actions on CEPs

Read the updates on the last six months:

- CEP suspensions
- CEP withdrawals
- CEP restoration

CEP Suspensions

a) As a result of an inspection of the manufacturing site(s)

Date	Substance name	CEP Number
13/12/17	Amoxicillin trihydrate	CEP 2016-310
13/12/17	Amoxicillin trihydrate	CEP 2007-315

b) Due to a failure to fulfill the requirements of the CEP procedure with regards to updating the application:

Date	Substance name	CEP Number
21/02/18	Gemcitabine hydrochloride	CEP 2011-023
21/02/18	Gemcitabine hydrochloride	CEP 2011-025
02/10/17	Ranitidine hydrochloride	CEP 2005-280

https://www.edqm.eu/en/actions-ceps

I tilfelle problemer med produsenten

- Innehaver av CEP skal informere kunden om problemer, f.eks. potensiell GMP-svikt
- Ikke vent på beslutning om suspensjon eller tilbaketrekking av CEP
- Hvis et CEP er suspendert eller tilbaketrukket, ikke vent på initiativ fra nasjonale myndigheter
- Myndigheter har ikke oversikt over CEP-er i MT-er, MT-innehaver må ta initiativ

Hvilken dokumentasjon trenger MT-innehaver i tillegg til kopi av CEP?

MT-innehaver har ansvar for å sikre kvaliteten av produktet og skal ha all dokumentasjon nødvendig for å uføre dette

MIAH trenger nødvendig informasjon for å utføre en audit

Innehaver av CEP skal informere kunder (MT-innehaver / produsent) om alle endringer (kreves av EDQM)

ASMF*

(ÅPEN DEL)

***ASMF = DMF = Active Substance Master File**

Takk!

?

andreas.sundgren@legemiddelverket.no