

Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV – vom 18. Juli 2008 (BAnz. S. 2798)

**Kapitel 1 des Teils 1 EG-GMP Leitfadens, veröffentlicht in Anlage 2 der Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Oktober 2006 (BAnz. S. 6887), wird wie folgt neu gefasst:**

## **„Kapitel 1 Qualitätsmanagement**

### Grundsätze

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis muss Arzneimittel so herstellen, dass ihre Eignung für den vorgesehenen Gebrauch gewährleistet ist, sie den im Rahmen der Zulassung spezifizierten Anforderungen entsprechen und die Patienten keiner Gefahr wegen unzureichender Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit aussetzen. Für die Erreichung dieses Qualitätszieles ist die Geschäftsleitung eines Unternehmens verantwortlich und die Beteiligung und Einsatzbereitschaft der Mitarbeiter in vielen verschiedenen Abteilungen und auf allen Ebenen eines Unternehmens sowie die der Zulieferer und Vertriebsunternehmen erforderlich. Um das Ziel zuverlässig zu erreichen, muss das Unternehmen über ein umfassend geplantes und korrekt implementiertes System der Qualitätssicherung verfügen, das die Gute Herstellungspraxis und damit die Qualitätskontrolle beinhaltet. Dieses System sollte vollständig dokumentiert sein und seine Funktionstüchtigkeit überwacht werden. Alle Bereiche des Qualitätssicherungssystems sollten angemessen mit kompetentem Personal sowie mit geeigneten und ausreichenden Räumlichkeiten und Ausrüstungen ausgestattet sein. Für den Inhaber der Herstellungserlaubnis und für die sachkundige(n) Person(en) bestehen zusätzliche rechtliche Verpflichtungen.

Die Grundkonzepte der Qualitätssicherung, der Guten Herstellungspraxis, der Qualitätskontrolle und des Qualitäts-Risikomanagements sind miteinander verflochten. Sie werden im Folgenden beschrieben, um ihre Verflechtung und grundlegende Bedeutung für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln zu unterstreichen.

## Qualitätssicherung

1.1 Qualitätssicherung ist ein weit reichendes Konzept, das alle Bereiche abdeckt, die im Einzelnen oder insgesamt die Qualität eines Produktes beeinflussen. Sie stellt die Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen dar, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen. Qualitätssicherung umfasst daher die Gute Herstellungspraxis sowie weitere Faktoren, die über den Rahmen dieses Leitfadens hinausgehen.

Durch ein für die Herstellung von Arzneimitteln geeignetes Qualitätssicherungssystem sollte sichergestellt werden, dass

- (i) Arzneimittel unter Berücksichtigung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis und der Guten Laborpraxis konzipiert und entwickelt werden;
- (ii) Herstellungs- und Prüfverfahren klar spezifiziert sind und die Regeln der Guten Herstellungspraxis beinhalten;
- (iii) Verantwortungsbereiche auf der Leitungsebene eindeutig festgelegt sind;
- (iv) Vereinbarungen für die Herstellung, die Lieferung und den Einsatz der richtigen Ausgangsstoffe und des korrekten Verpackungsmaterials getroffen sind;
- (v) alle notwendigen Prüfungen der Zwischenprodukte sowie alle weiteren Inprozesskontrollen und Validierungen durchgeführt werden;
- (vi) das Fertigprodukt nach den festgelegten Verfahren ordnungsgemäß angefertigt und geprüft wird;
- (vii) Arzneimittel nicht verkauft oder abgegeben werden, bevor eine Sachkundige Person bescheinigt hat, dass jede Herstellungscharge in Übereinstimmung mit den in der Zulassung festgelegten Anforderungen und allen anderen für die Herstellung, Prüfung und Freigabe von Arzneimitteln relevanten Vorschriften hergestellt und geprüft wurde;
- (viii) ausreichende Vorkehrungen bestehen, um so weit wie möglich sicherzustellen, dass die Arzneimittel so gelagert, vertrieben und anschließend gehandhabt werden, dass die Qualität während ihrer Haltbarkeitsdauer erhalten bleibt;

- (ix) ein Verfahren der Selbstinspektion und/oder Qualitätsüberprüfung zur regelmäßigen Bewertung der Wirksamkeit und Eignung des Qualitätssicherungssystems eingeführt ist.

## Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP)

1.2 Gute Herstellungspraxis ist der Teil der Qualitätssicherung, der gewährleistet, dass die Produkte gleich bleibend nach den Qualitätsstandards hergestellt und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung und den Zulassungsunterlagen oder der Produktspezifikation entsprechen.

Gute Herstellungspraxis betrifft sowohl die Produktion als auch die Qualitätskontrolle. Die grundlegenden Anforderungen der Guten Herstellungspraxis sind folgende:

- (i) alle Herstellungsvorgänge sind klar definiert, werden unter Einbeziehung der vorliegenden Erfahrungen systematisch überprüft und sind nachweislich geeignet, gleich bleibend Arzneimittel hervorzubringen, die die erforderliche Qualität aufweisen und ihren Spezifikationen entsprechen;
- (ii) kritische Herstellungsschritte und wesentliche Prozessänderungen sind validiert;
- (iii) alle für die Gute Herstellungspraxis erforderlichen Voraussetzungen sind erfüllt, insbesondere:
  - angemessen qualifiziertes und geschultes Personal;
  - geeignete, ausreichend große Räumlichkeiten;
  - geeignete Ausrüstung und Versorgungseinrichtungen;
  - einwandfreie Materialien, Behältnisse und Etiketten;
  - genehmigte Verfahrensbeschreibungen und Anweisungen;
  - geeignete Lagerung und geeigneter Transport;
- (iv) Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen sind als Vorschriften in klarer und eindeutiger Sprache schriftlich abgefasst und gelten speziell für die vorhandenen Anlagen;
- (v) das ausführende Personal ist in der ordnungsgemäßen Ausführung der Verfahren geschult;
- (vi) während der Herstellung werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten Protokolle erstellt, aus denen hervorgeht, dass alle nach den festgelegten Verfah-

- ren und Anweisungen erforderlichen Schritte tatsächlich durchgeführt wurden und die erhaltene Menge und Qualität des Produktes den Erwartungen entsprach. Alle wesentlichen Abweichungen werden vollständig aufgezeichnet und untersucht;
- (vii) Herstellungsprotokolle einschließlich Aufzeichnungen über den Vertrieb, anhand derer sich die vollständige Geschichte einer Charge zurückverfolgen lässt, werden in zugänglicher und nachvollziehbarer Form aufbewahrt;
  - (viii) der Vertrieb der Produkte (Großhandel) erfolgt so, dass jedes Qualitätsrisiko minimiert wird;
  - (ix) es besteht ein System, mit dem jede Herstellungsladung von der Bereitstellung oder dem Verkauf zurückgerufen werden kann;
  - (x) Beanstandungen von im Handel befindlichen Produkten werden überprüft, die Ursachen von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Maßnahmen bezüglich der fehlerhaften Produkte ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein Wiederauftreten der Fehler zu verhindern.

## Qualitätskontrolle

- 1.3 Qualitätskontrolle ist der Teil der Guten Herstellungspraxis, der sich mit Probenahme, Spezifikationen und Prüfungen sowie Organisations-, Dokumentations- und Freigabeverfahren befasst, mit denen gewährleistet wird, dass die jeweils notwendigen und relevanten Prüfungen tatsächlich durchgeführt werden und dass sowohl die benötigten Materialien als auch die hergestellten Produkte für Verkauf oder Auslieferung erst freigegeben werden, wenn ihre Qualität als zufrieden stellend beurteilt wurde.

Die grundlegenden Anforderungen an die Qualitätskontrolle sind folgende:

- (i) geeignete Einrichtungen, geschultes Personal und genehmigte Verfahrensbeschreibungen sind verfügbar für die Probenahme, nähere Kontrolle und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware sowie Fertigprodukten und, soweit dies die Gute Herstellungspraxis erfordert, für die Überwachung der Umgebung;
- (ii) Proben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten werden durch Personen und nach Methoden entnommen, die von der Qualitätskontrolle genehmigt wurden;
- (iii) die Prüfmethode sind validiert;

- (iv) Protokolle, die zeigen, dass alle erforderlichen Probenahmen, Kontroll- und Prüfverfahren tatsächlich durchgeführt wurden, werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten angefertigt. Jede Abweichung wird vollständig protokolliert und untersucht;
- (v) die Fertigprodukte enthalten die Wirkstoffe, die qualitativ und quantitativ der zugelassenen Zusammensetzung entsprechen, weisen die erforderliche Reinheit auf, befinden sich in den richtigen Behältnissen und sind ordnungsgemäß gekennzeichnet;
- (vi) Protokolle werden erstellt über die Prüfung der Materialien, Zwischenprodukte und Bulkware sowie Fertigprodukte; die Ergebnisse werden mit den Anforderungen der Spezifikation verglichen. Zur Produktbewertung gehören die Überprüfung und Beurteilung der jeweiligen Herstellungsdokumentation und eine Bewertung eventueller Abweichungen von den festgelegten Verfahren;
- (vii) keine Produktcharge wird vor der Bescheinigung durch eine Sachkundige Person, dass die Charge mit den in der Zulassung festgelegten Anforderungen übereinstimmt, für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben;
- (viii) Rückstellmuster von Ausgangsstoffen und Produkten werden in ausreichender Menge aufbewahrt, um das Produkt nötigenfalls später untersuchen zu können. Das Produkt wird in seiner endgültigen Verpackung aufbewahrt, es sei denn, es handelt sich um außergewöhnlich große Packungen.

#### Produktqualitätsüberprüfung

1.4 Es sollten regelmäßig periodische oder wiederkehrende Qualitätsüberprüfungen aller zugelassenen Arzneimittel einschließlich der nur für den Export bestimmten Produkte mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit des gegenwärtigen Prozesses und die Geeignetheit der aktuellen Spezifikationen sowohl für die Ausgangsstoffe als auch für das Fertigprodukt zu verifizieren, um Trends hervorzuheben sowie Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte und Abläufe zu identifizieren. Solche Überprüfungen sollten normalerweise unter Berücksichtigung vorhergehender Überprüfungen jährlich durchgeführt und dokumentiert werden und mindestens Folgendes beinhalten:

- (i) Eine Überprüfung der für das Produkt eingesetzten Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien, besonders von solchen, die aus neuen Quellen bezogen werden.
- (ii) Eine Überprüfung kritischer Inprozesskontrollen und der Ergebnisse von Fertigproduktprüfungen.

- (iii) Eine Überprüfung aller Chargen, die den festgelegten Spezifikationen nicht entsprachen und der dazugehörigen Untersuchungen.
- (iv) Eine Überprüfung aller signifikanten Abweichungen oder Nicht-Übereinstimmungen, der dazugehörigen Untersuchungen und der Effektivität daraus resultierender Korrektiv- und Präventivmaßnahmen.
- (v) Eine Überprüfung aller durchgeführten Änderungen am Prozess oder den Analysemethoden.
- (vi) Eine Überprüfung der eingereichten / genehmigten/ abgelehnten Änderungen im Zulassungsdossier, einschließlich solcher, die sich auf Arzneimittel beziehen, die ausschließlich für den Export bestimmt sind.
- (vii) Eine Überprüfung aller Ergebnisse des Stabilitätsüberwachungsprogramms und etwaiger negativer Trends.
- (viii) Eine Überprüfung aller qualitätsbezogenen Rückgaben, Beanstandungen und Rückrufe und der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Untersuchungen.
- (ix) Eine Überprüfung der Angemessenheit aller früheren Korrekturmaßnahmen an Herstellungsprozessen oder der Ausrüstung.
- (x) Eine Überprüfung der post-marketing Verpflichtungen, die nach dem Inverkehrbringen neu zugelassener Arzneimittel oder nach Durchführung einer Zulassungsänderung bestehen.
- (xi) Den Qualifizierungsstatus relevanter Ausrüstung und Betriebsmittel, z.B. Heizung / Be- und Entlüftung / Klimatisierung, Wasser, komprimierte Gase etc.
- (xii) Eine Überprüfung aller vertraglichen Vereinbarungen wie in Kapitel 7 beschrieben, um sicherzustellen, dass sie auf dem neuesten Stand sind.

Der Hersteller und, sofern nicht identisch, der Zulassungsinhaber sollten die Ergebnisse dieser Überprüfung bewerten und es sollte eine Einschätzung erfolgen, ob korrektive oder präventive Maßnahmen oder eine Revalidierung durchzuführen sind. Die Gründe für solche Korrekturmaßnahmen sollten dokumentiert werden. Vereinbarte Korrektiv- und Präventivmaßnahmen sollten zeitnah und effizient abgeschlossen werden. Es sollten Verfahren auf Leitungsebene für die laufende Leitung und Überwachung dieser Maßnahmen vorhanden sein und die Wirksamkeit dieser Maßnahmen im Rahmen von Selbstinspektionen verifiziert werden. Qualitätsüberprüfungen können nach Produkttyp, z.B. feste Darreichungsformen, flüssige Darreichungsformen, Sterilprodukte, etc. zusammengefasst durchgeführt werden, wo dies wissenschaftlich gerechtfertigt ist.

Wenn der Zulassungsinhaber nicht der Hersteller des Produktes ist, sollte eine technische Vereinbarung zwischen den verschiedenen Parteien bestehen, die ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten bei der Durchführung der Qualitätsüberprüfung festlegt. Die Sachkundige Person, die für die abschließende Chargenfreigabe verantwortlich ist, sollte zusammen mit dem Zulassungsinhaber sicherstellen, dass die Qualitätsüberprüfung in angemessener Zeit und richtig durchgeführt wird.

## **Qualitäts-Risikomanagement**

- 1.5 Qualitäts-Risikomanagement ist ein systematischer Prozess für die Bewertung, Kontrolle, Kommunikation und Überprüfung der Risiken eines Arzneimittels. Es kann sowohl prospektiv als auch retrospektiv angewandt werden.
- 1.6 Das Qualitäts-Risikomanagement-System soll sicherstellen, dass
- die Bewertung des Risikos für die Qualität auf wissenschaftlichen Erkenntnissen (und) Erfahrungen mit dem Prozess basiert und letztlich in Zusammenhang gebracht wird mit dem Schutz des Patienten
  - der Grad der Bemühungen, der Förmlichkeit und Dokumentation des Qualitäts-Risikomanagements in Einklang steht mit dem Grad des Risikos.

Beispiele für die Prozesse und Anwendungen des Qualitäts-Risikomanagements können unter anderem in Anhang 20 gefunden werden.“