

Kapitel 1 Pharmazeutisches Qualitätssystem

Rechtsgrundlage zur Veröffentlichung des Leitfadens:

Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel und Artikel 51 der Richtlinie 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel. Dieses Dokument bietet eine Anleitung für die Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und der Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Status des Dokuments: Revision 3

Grund der Änderung: Die Ergänzungen des Textes in Kapitel 1 wurden zur Anpassung an die Konzepte und Terminologie in der dreiteiligen Leitlinie ICH Q10 zum Pharmazeutischen Qualitätssystem vorgenommen. Insofern wurde auch die Überschrift des Kapitels entsprechend angepasst.

Termin des Inkrafttretens: 31. Januar 2013

Grundsätze

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis muss Arzneimittel so herstellen, dass ihre Eignung für den vorgesehenen Gebrauch gewährleistet ist, sie, soweit anwendbar, den Anforderungen der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung 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 erfordert die Beteiligung und Einsatzbereitschaft der Mitarbeiter in vielen verschiedenen Abteilungen und auf allen Ebenen eines Unternehmens sowie die der Zulieferer und Vertriebsunternehmen. Um das Ziel zuverlässig zu erreichen, muss das Unternehmen über ein umfassend geplantes und korrekt implementiertes Pharmazeutisches Qualitätssystem¹ verfügen, das die Gute Herstellungspraxis und ein Qualitäts-Risikomanagement beinhaltet. Dieses System sollte vollständig dokumentiert sein und seine Funktionstüchtigkeit überwacht werden. Alle Bereiche des Pharmazeutischen

¹ Art. 6 der Richtlinien 2003/94/EG und 91/412/EG verlangt von Herstellern ein wirksames pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem zu errichten und in Kraft zu setzen. Der Begriff Pharmazeutisches Qualitätssystem wird in diesem Kapitel genutzt im Interesse der Konsistenz mit der ICH Q 10 Terminologie. Für die Zwecke dieses Kapitels können die Begriffe als gegenseitig austauschbar gesehen werden.

Qualitätssysteme 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 des Qualitätsmanagements, der Guten Herstellungspraxis 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.

Pharmazeutisches Qualitätssystem

- 1.1 Qualitätsmanagement ist ein weit reichendes Konzept, das alle Bereiche abdeckt, die im Einzelnen oder insgesamt die Qualität eines Produktes beeinflussen. Es stellt die Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen dar, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen. Qualitätsmanagement umfasst daher die Gute Herstellungspraxis.
- 1.2 GMP ist anzuwenden auf alle Laufzeitphasen von der Herstellung des Prüfpräparates, dem Technologietransfer, der kommerziellen Herstellung bis zur Produkteinstellung. Jedoch kann das Pharmazeutische Qualitätssystem erweitert werden bis zum Stadium der pharmazeutischen Entwicklung, wie in ICH Q 10 beschrieben, welches, obwohl optional, die Innovation und kontinuierliche Weiterentwicklung unterstützen und die Verbindung zwischen der pharmazeutischen Entwicklung und den Herstellungsaktivitäten stärken sollte. ICH Q 10 wird in Teil III des Leitfadens abgebildet und kann als Ergänzung dieses Kapitels genutzt werden.
- 1.3 Der Größe und die Vielschichtigkeit der Aktivitäten einer Firma sollten berücksichtigt werden, wenn ein neues Pharmazeutisches Qualitätssystem entwickelt oder ein bestehendes modifiziert wird. Das Design des Systems sollte angemessene Grundsätze eines Risikomanagements einschließlich des Gebrauchs sachgemäßer Hilfsmittel enthalten. Während einige Aspekte des Systems firmenweit und andere Betriebsstätten spezifisch sein können, wird die Funktionsfähigkeit des Systems normalerweise in der Betriebsstätte nachgewiesen.
- 1.4 Ein für die Arzneimittelherstellung geeignetes Pharmazeutisches Qualitätssystem sollte sicherstellen, dass

- (i) die Produktrealisierung erreicht wird durch Entwurf, Planung, Einführung, Aufrechterhalten und kontinuierliche Verbesserung eines Systems, das die beständige Auslieferung von Produkten mit angemessenen Qualitätsmerkmalen erlaubt;
- (ii) Produkt- und Prozesskenntnisse während aller Lebenszyklenstadien geschaffen werden;
- (iii) die Arzneimittel unter Berücksichtigung der Anforderungen der Guten Herstellungspraxis konzipiert und entwickelt werden;
- (iv) Herstellungs- und Prüfverfahren klar spezifiziert sind und die Regeln der Guten Herstellungspraxis beinhalten;
- (v) Verantwortungsbereiche auf Leitungsebene eindeutig festgelegt sind;
- (vi) Vereinbarungen getroffen sind für die Herstellung, die Lieferung und den Einsatz der richtigen Ausgangsstoffe und des korrekten Verpackungsmaterials, die Auswahl und das Monitoring der Lieferanten und für die Überprüfung, dass jede Lieferung über die genehmigte Lieferkette läuft;
- (vii) Prozesse vorhanden sind zur Sicherstellung der Handhabung ausgelagerter Aktivitäten;
- (viii) durch Entwicklung und Einsatz wirksamer Monitoring- und Kontrollsysteme ein Kontrollstatus eingeführt und aufrechterhalten ist für die Prozessdurchführung und Produktqualität;
- (ix) die Ergebnisse des Produkt- und Prozessmonitoring berücksichtigt werden bei der Chargenfreigabe, bei der Überprüfung von Abweichungen und mit Blick auf Vorbeugungsmaßnahmen, um eventuelle Abweichungen zukünftig zu verhindern;
- (x) alle notwendigen Prüfungen der Zwischenprodukte sowie alle weiteren Inprozesskontrollen und Validierungen durchgeführt werden;

- (xi) ein kontinuierlicher Fortschritt ermöglicht wird durch Einführung von Qualitätsverbesserungen entsprechend des aktuellen Prozess- und Produktkenntnisstands;
- (xii) Vereinbarungen getroffen sind für eine prospektive Beurteilung geplanter Änderungen und ihrer Genehmigung vor der Einführung, unter Beachtung einer behördlichen Anzeige- und Genehmigungspflicht, soweit erforderlich;
- (xiii) nach Einführung jeder Änderung eine Auswertung vorgenommen wird, um zu bestätigen, dass die Qualitätsziele erreicht wurden und dass keine unbeabsichtigte schädliche Wirkung auf die Produktqualität vorliegt;
- (xiv) ein geeigneter Grad einer Ursachenanalyse angewandt wird während der Überprüfung von Abweichungen, vermuteten Produktfehlern und anderen Problemen. Dies kann durch Verwendung von Grundsätzen des Qualitäts-Risikomanagements eruiert werden. In Fällen, in denen die genaue Ursache nicht eruiert werden kann, sollte erwogen werden, die wahrscheinlichste(n) Ursache(n) zu identifizieren und diese anzugehen. Wenn ein menschlicher Fehler als Ursache vermutet oder identifiziert wurde, sollte dies begründet werden unter Beachtung, dass sichergestellt wurde, dass verfahrenstechnische oder systembasierte Fehler, sofern vorhanden, nicht übersehen wurden. Angemessene Korrekturmaßnahmen und / oder vorbeugende Maßnahmen (CAPAs) sollten identifiziert und ergriffen werden als Reaktion auf die Überprüfung. Die Wirksamkeit solcher Maßnahmen sollte überwacht und bewertet werden in Übereinstimmung mit den Grundsätzen des Qualitäts-Risikomanagements.
- (xv) Arzneimittel nicht verkauft oder ausgeliefert werden, bevor eine Sachkundige Person bescheinigt hat, dass jede Herstellungscharge in Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung und allen anderen für die Herstellung, Prüfung und Freigabe von Arzneimitteln relevanten Vorschriften hergestellt und kontrolliert wurde;
- (xvi) 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;

- (xvii) ein Verfahren der Selbstinspektion und/oder Qualitäts-Audits zur regelmäßigen Bewertung der Wirksamkeit und Eignung des Pharmazeutischen Qualitätssystems vorhanden ist.
- 1.5 Die Geschäftsleitung hat die ultimative Verantwortung zur Sicherstellung, dass ein wirksames Pharmazeutisches Qualitätssystem vorhanden und mit angemessenen Mitteln ausgestattet ist und dass Funktionen, Verantwortlichkeiten und Befugnisse überall in der Organisation festgelegt, kommuniziert und eingeführt sind. Die Führung und aktive Beteiligung der Geschäftsleitung im Pharmazeutischen Qualitätssystem ist essentiell. Diese Führung sollte die Unterstützung und das Engagement des Personals auf allen Ebenen und in allen Betriebsstätten innerhalb der Organisation für das Pharmazeutische Qualitätssystem sicherstellen.
- 1.6. Es sollten regelmäßig wiederkehrende Überprüfungen des Funktionierens des Pharmazeutischen Qualitätssystems durch das Management (Management review), unter Einbeziehung der Geschäftsleitung durchgeführt werden, um Möglichkeiten für eine Verbesserung der Produkte, Prozesse und des Systems selbst zu identifizieren.
- 1.7. Das Pharmazeutische Qualitätssystem sollte festgelegt und dokumentiert werden. Ein Qualitätshandbuch oder ähnliche Dokumentation sollte etabliert werden, das eine Beschreibung des Qualitätsmanagementsystems einschließlich der Verantwortlichkeiten des Managements beinhaltet.

Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP)

- 1.8 Gute Herstellungspraxis ist der Teil des Qualitätsmanagements, der gewährleistet, dass die Produkte gleich bleibend nach den Qualitätsstandards hergestellt und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung und der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung 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 Ausstattungen werden zur Verfügung gestellt, einschließlich:
 - angemessen qualifiziertes und geschultes Personal;
 - geeignete, ausreichend große Räumlichkeiten;
 - geeignete Ausrüstung und Versorgungseinrichtungen;
 - einwandfreie Materialien, Behältnisse und Etiketten;
 - genehmigte Verfahrensbeschreibungen und Anweisungen, in Übereinstimmung mit dem Pharmazeutischen Qualitätssystem;
 - 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) die Verfahren werden korrekt ausgeführt und 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 Verfahren und Anweisungen erforderlichen Schritte tatsächlich durchgeführt wurden und die erhaltene Menge und Qualität des Produktes den Erwartungen entsprach.
- (vii) alle relevanten Abweichungen werden vollständig aufgezeichnet, mit dem Ziel untersucht, die eigentliche Ursache festzustellen und angemessene Korrekturmaßnahmen und vorbeugende Maßnahmen werden eingeführt;
- (viii) Herstellungsprotokolle einschließlich Vertriebsprotokolle, anhand derer sich die vollständige Historie einer Charge zurückverfolgen lässt, werden in zugänglicher und nachvollziehbarer Form aufbewahrt;
- (ix) der Vertrieb der Produkte erfolgt so, dass jedes Qualitätsrisiko minimiert wird und die Gute Vertriebspraxis beachtet wird;
- (x) es besteht ein System, mit dem jede Herstellungscharge von der Bereitstellung oder dem Verkauf zurückgerufen werden kann;

- (xi) Beanstandungen über die Produkte werden überprüft, die Ursachen von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Maßnahmen bezüglich der fehlerhaften Produkte ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein erneutes Auftreten der Fehler zu verhindern.

Qualitätskontrolle

1.9 Qualitätskontrolle ist der Teil der Guten Herstellungspraxis, der sich mit Probenahme, Spezifikationen und Testungen 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 und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware sowie Fertigprodukten und, soweit dies die Gute Herstellungspraxis erfordert, für die Überwachung der Umgebungsbedingungen;
- (ii) Proben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten werden durch dafür zugelassene Personen und nach genehmigten Methoden entnommen;
- (iii) die Testmethoden sind validiert;
- (iv) Protokolle, die zeigen, dass alle erforderlichen Probenahmen, Kontroll- und Testverfahren 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 Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung entsprechen, weisen die erforderliche Reinheit auf, befinden sich in den richtigen Behältnissen und sind ordnungsgemäß gekennzeichnet;

- (vi) Protokolle werden erstellt über die Ergebnisse der Überprüfung und die Auswertung der Prüfung der Materialien, Zwischenprodukte und Bulkware sowie Fertigprodukte hinsichtlich der Anforderungen der Spezifikation. Zur Produktbewertung gehören die Überprüfung und Beurteilung der relevanten Herstellungsdocumentation und eine Bewertung eventueller Abweichungen von den festgelegten Verfahren;
- (vii) keine Produktcharge wird vor der Zertifizierung durch eine Sachkundige Person , dass sie übereinstimmt mit den relevanten Genehmigungen in Einklang mit Anhang 16, für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben;
- (viii) Rückstellmuster von Ausgangsstoffen und Produkten werden in ausreichender Menge in Einklang mit Anhang 19 aufbewahrt, um das Produkt nötigenfalls später untersuchen zu können. Die Probe wird in seiner endgültigen Verpackung aufbewahrt.

Produktqualitätsüberprüfung

1.10 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, hauptsächlich von solchen, die aus neuen Quellen bezogen werden und insbesondere die Nachverfolgbarkeit der Lieferkette bei Wirkstoffen.
- (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 Arzneimittelzulassungsdossier, 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 qualitätsbezogener 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 Ausrüstungen 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.

1.11 Der Hersteller und, sofern nicht identisch, der Arzneimittelzulassungsinhaber sollte die Ergebnisse dieser Überprüfung bewerten und es sollte eine Einschätzung erfolgen, ob korrektive oder präventive Maßnahmen oder eine Revalidierung im Rahmen des Pharmazeutischen Qualitätssystems durchzuführen sind. 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 Arzneimittelzulassungsinhaber 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.

Qualitäts-Risikomanagement

1.12 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.

1.13 Das Qualitäts-Risikomanagementsystem soll sicherstellen, dass

- (i) 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
- (ii) der Grad der Bemühungen, der Förmlichkeit und Dokumentation des Qualitäts-Risikomanagementprozesses in Einklang steht mit dem Grad des Risikos.

Beispiele für die Prozesse und Anwendungen des Qualitäts-Risikomanagements können unter anderem gefunden werden in ICH Q9, der in Part III des Leitfadens enthalten ist.