

Neues zur 57. Aktualisierung (Juli 2019)

Liebe Leserin, lieber Leser,

sicher haben Sie es in unserem Kundenansreiben bereits gelesen: nach dem Regularienteil wurde nun auch der Praxisteil einer kritischen Sichtung unterzogen. Damit haben wir Platz geschaffen für weitere wichtige Themen!

Den Startschuss setzen wir mit dem neuen Kapitel „**Inspektionen und Arzneimittelsicherheit**“. Regierung pharmaziedirektor Dr. Michael Hiob gewährt einen Blick hinter die Kulissen der Behörden – und eröffnet Ihnen damit sicherlich einen neuen Blickwinkel auf die nächste Behördeninspektion! Lesen Sie, welche Rolle EMA, EDQM und ZLG beim Thema Arzneimittelüberwachung spielen und erfahren Sie, wie Inspektionen von Seiten der Behörde geplant und durchgeführt werden. In diesem Zusammenhang wurde auch das Kapitel **Behörden** überarbeitet.

Die Frequenz, mit der regulatorische Änderungen publiziert werden, bleibt hoch. Das zeigt sich in dieser Aktualisierungslieferung besonders. Alle Dokumente, die wir Ihnen im Bereich GMP-Regularien zur Verfügung stellen, haben größere oder kleinere Änderungen erfahren. Die sorgfältige Recherche übernehmen wir für Sie. Dabei haben wir auch minimale Änderungen im Blick. Nicht alle davon sind für Ihren Arbeitsalltag gleichermaßen relevant. Am Ende entscheiden Sie, was Ihnen wichtig ist!

Welche Themen diese Aktualisierung enthält, können Sie der nachfolgenden Übersicht entnehmen.

Beste Grüße,

Ihre Redaktion des GMP-BERATERS

Was ist neu in der 57. Aktualisierung?

GMP-Praxiswissen

- 5.B Erzeugung von Pharmawasser
- 14.K Arzneibücher
- 21.A Arzneimittelüberwachung in Europa
- 21.B Arzneimittelüberwachung in Deutschland
- 21.C Qualitätssicherung in der Arzneimittelüberwachung
- 21.D Behördeninspektionen

GMP-Regularien

- B.2 Behörden Europa
- B.8 Nationale und internationale Zusammenarbeit
- E.2 AMG
- E.2.3 AMG
- E.2.9 AMG
- E.2.15 AMG
- G.1.2.1 Sicherheitsmerkmale für Humanarzneimittel – Fragen und Antworten
– Version 14 – **nur CD und online** –
- G.3.1 Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (EU MDR)
– **nur CD und online** –
- G.3.2 Verordnung (EU) 2017/746 über In-Vitro-Diagnostika (EU IVDR)
– **nur CD und online** –
- H.3.3.2 Qualitätsrisikomanagement (ICH Q9)
- H.4.2 Anhang 2: Herstellung von biologischen Wirkstoffen und Arzneimitteln zur Anwendung beim Menschen
- I.1.1–I.1.5 21 CFRs 210, 211, 11, 820 und 4
- J.3.D ICH: Q3D (R1): Leitlinie für metallische Verunreinigungen

GMP-Praxiswissen

Kapitel 5.B Erzeugung von Pharmawasser

Lange Zeit war in Europa zur Erzeugung von WFI die Verdampfung des Wassers (z. B. Destillation) zwingend vorgeschrieben. Dies hat sich im April 2017 geändert: Seit diesem Zeitpunkt sind auch Membranverfahren zugelassen. Diese wurden bisher zur Erzeugung von Hochgereinigtem Wasser (HPW) eingesetzt. Diese Wasserqualität, die sich bis dato nur durch die Herstellungsmethode von WFI unterschied, ist seit April 2019 nicht mehr im Europäischen Arzneibuch enthalten. Auch die „Note for Guidance“ der EMA zu Wasser wird derzeit überarbeitet, HPW wird hier ebenfalls entfallen. In der Praxis sind allerdings noch viele HPW-Anlagen in Betrieb. Wie sollen pharmazeutische Hersteller mit dieser Situation umgehen? Was ist bei der Umstellung auf eine kalte WFI-Erzeugung zu beachten? Welche Vorteile bieten Schnellmethoden zur Überwachung von TOC-Werten, Keimzahlen und Endotoxinen, und wie ist der Stand der Technik? Antworten auf diese Fragen und viele weitere Informationen zur Erzeugung von Pharmawasser finden Sie in der aktuellen Fassung dieses Kapitels. (Dr. Herbert Bendlin, Fritz Röder)

Kapitel 14.K Arzneibücher

Arzneibücher sind ein verbindlicher Qualitätsstandard für alle Arzneimittelhersteller. Sie werden regelmäßig erweitert und aktualisiert, um dem Fortschritt von Wissenschaft und Technik zu entsprechen. Änderungen im Arzneibuch kön-

nen Konsequenzen u.a. für Qualitätsanforderungen, Spezifikationen und die Überwachung von Geräten und Anlagen in der Qualitätskontrolle haben. Sie müssen daher konsequent im Änderungskontrollsystem des Pharmazeutischen Unternehmens abgebildet und bewertet werden. Deshalb ist es wichtig, sich regelmäßig über Änderungen und Neuerungen in den Arzneibüchern zu informieren. Auch für den Verlag ist dies ein Grund, das vorliegende Kapitel „Arzneibücher“ regelmäßig einer Aktualisierung zu unterziehen. Die vorliegende Fassung berücksichtigt den Stand der Arzneibücher Ph. Eur., BP, USP, JP und Ph.Int im Frühjahr 2019. (Prof. Dr. Markus Veit)

Kapitel 21.A Arzneimittelüberwachung in Europa

Auf europäischer Ebene kommen EMA und EDQM wichtige Aufgaben im Zusammenhang mit der Arzneimittelüberwachung zu:

- Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für Arzneimittelzulassungen im zentralisierten Verfahren, Pharmakovigilanz und die Koordination von Überwachungsaufgaben der Mitgliedstaaten.
- Das Europäische Direktorat für die Arzneimittelqualität (EDQM) ist für die Erarbeitung des Europäischen Arzneibuchs verantwortlich, stellt CEP-Zertifikate aus und koordiniert das Netzwerk amtlicher Arzneimitteluntersuchungsstellen (OMCLs). Das EDQM kann bei der EU-Kommission Inspektionen in Auftrag geben.

Die Rechtsgrundlagen für die Überwachung von Humanarzneimitteln, Klinischen Prüfpräparaten und Tierarzneimitteln umfassen zahlreiche Richtlinien und Verordnungen. Die Einhaltung der Vorschriften wird im Rahmen behördlicher Inspektionen geprüft. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch. Sie sollen die Zusammenarbeit und den Austausch von Informationen zwischen den zuständigen Behörden der EU-Mitgliedsstaaten erleichtern und die Harmonisierung der Inspektionsverfahren unterstützen.

Die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Arzneimittelüberwachung wird durch Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung erleichtert. Nach einer erfolgreichen Äquivalenzbewertung der GMP- und Inspektionssysteme zweier Vertragspartner können Inspektionen gegenseitig anerkannt werden. Die PIC/S liefert durch ihre Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Harmonisierung von Inspektionsverfahren und Ausbildungsinhalten für Inspektoren. (Dr. Michael Hiob)

Kapitel 21.B Arzneimittelüberwachung in Deutschland

In Deutschland erfolgt die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln und Wirkstoffen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG), dem Apothekengesetz (ApoG) und den aus diesen Gesetzen abgeleiteten Rechtsverordnungen. Hierzu zählen u.a. die AMWHV, die AMHandelsV und die Apothekenbetriebsordnung.

In der föderalistischen Struktur der Bundesrepublik Deutschland führen die Länder die Bundesgesetze als eigene Angelegenheit aus. Dies gilt auch für das

Arzneimittelgesetz. Die Arzneimittelüberwachung und die damit verbundene Durchführung von GMP- und GDP-Inspektionen ist daher eine Angelegenheit der Länder. Einige Länder haben die Überwachung an einem Ort zentralisiert, in anderen Bundesländern bestehen mehrere Inspektorate parallel. Neben den Überwachungsstellen existieren landesinterne Arzneimitteluntersuchungsstellen. Dort werden die nach § 65 AMG gezogenen amtlichen Proben analysiert.

Die Koordinierung der zuständigen Landesbehörden erfolgt durch die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). Die ZLG koordiniert und pflegt u. a. das Qualitätssicherungssystem (QS-System) der Überwachungsbehörden der Länder und entwickelt es weiter. Sie koordiniert auch die Arbeit der Qualitätssicherungsbeauftragten (QSB) der Länder und führt die Expertenfachgruppen. (Dr. Michael Hiob)

Kapitel 21.C Qualitätssicherung in der Arzneimittelüberwachung

Um die gegenseitige Anerkennung von Inspektionen innerhalb der EU zu ermöglichen, sind vergleichbare Qualitätssysteme und übereinstimmende Inspektionsverfahren erforderlich. Die Europäische Kommission hat die Rahmenbedingungen für Qualitätssysteme der Inspektorate in der *Sammlung der Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch* geregelt.

Das Qualitätssystem der Länder besteht aus einer Qualitätspolitik, die die Zielsetzung definiert, einem QM-Handbuch, das Rahmenbedingungen vorgibt, und einem QS-Handbuch, das konkrete Angaben zur Umsetzung enthält. Dabei handelt es sich um inspektionsrelevante Dokumente in Form von Verfahrensanweisungen, Formularen und Aide mémoires.

Mit dem Joint Audit Programm überprüfen sich die Überwachungsbehörden gegenseitig. Die Mitgliedstaaten kontrollieren auf der Basis einheitlicher Checklisten und Verfahrensanweisungen untereinander die Umsetzung von Vorgaben der Europäischen Union (u. a. EU-Recht, *Compilation of Community Procedures*). Dazu werden einzelne Mitgliedsstaaten durch ein Auditteam, bestehend aus Vertretern anderer Mitgliedsstaaten, auditiert. (Dr. Michael Hiob)

Kapitel 21.D Behördeninspektionen

Die Anforderungen an die Qualifikation von Inspektoren sind innerhalb der EU in der „Sammlung der Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch“ einheitlich festgelegt. Das zweijährige Training umfasst eine theoretische und praktische Einarbeitung und endet mit einer selbstständig durchgeführten Abschluss-Inspektion. Inspektoren müssen sich regelmäßig fortbilden, um immer auf dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik zu sein. Um ihre Überwachungsaufgabe wirkungsvoll ausüben zu können, räumt das Arzneimittelgesetz Inspektoren weitreichende Befugnisse ein.

Bei den Behördeninspektionen unterscheidet man zwischen GMP-Inspektionen, Drittlandinspektionen und Inspektionen durch die Zulassungsbehörden:

- Bei den GMP-Inspektionen unterscheidet man je nach Anlass zwischen Abnahmeinspektion, Allgemeiner GMP-Inspektion, Produkt- oder verfahrensbezogener GMP-Inspektion, anlassbezogener Inspektion sowie Follow-up-Inspektionen.
- Inspektionen durch die Zulassungsbehörde können sich auf Neuzulassungen, staatliche Chargenfreigabe, Klinische Prüfmuster oder Pharmakovigilanz beziehen.

Routine-Inspektionen werden auf der Basis eines festgelegten Inspektionsplans durchgeführt. Dem Inspektionsplan liegt eine Risikobewertung der zu inspizierenden Betriebe zugrunde. Die Risikoeinstufung entscheidet über Intervalle und Dauer der Inspektionen. Die Vorbereitung von Inspektionen in den Inspektoren erfolgt gemäß der VAW 071 102. Es wird ein Inspektionsplan erstellt. Routine-Inspektionen werden üblicherweise vorab angekündigt, damit sich der inspizierte Betrieb auf die Inspektion vorbereiten kann. Anlassbezogene Inspektionen erfolgen im Gegensatz dazu unangemeldet. Eine Inspektion beginnt mit einer Eröffnungsbesprechung, gefolgt von einem Betriebsrundgang mit Befragung vor Ort und anschließender Dokumentationskontrolle. Eine amtliche Probenahme kann, sofern erforderlich, im Rahmen der Inspektion stattfinden. Bei der Abschlussbesprechung werden Beobachtungen und Mängel zusammengefasst und hinsichtlich ihrer Kritikalität bewertet. Nach der Inspektion erstellt die Behörde einen Inspektionsbericht. Der inspizierte Betrieb kann hierzu innerhalb einer vorgegebenen Frist Stellung nehmen. (Dr. Michael Hiob)

GMP Regularien

Kapitel B Behörden, Organisationen und Verbände

B.2 Behörden Europa

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) übernimmt seit 1995 die Zulassung für innovative und biotechnologisch hergestellte Arzneimittel im zentralisierten Verfahren. Vor Abschluss des Beurteilungsprozesses kann der zuständige Ausschuss eine GMP-Inspektion durchführen lassen. Im Zulassungsverfahren der gegenseitigen Anerkennung hat die EMA schlichtende Funktion bei Meinungsunterschieden der betroffenen Mitgliedstaaten.

Das Europäische Direktorat für Arzneimittelqualität (EDQM) ist 1994 aus der Europäischen Arzneimittelkommission hervorgegangen. Das EDQM ist zuständig für die Herausgabe des Europäischen Arzneibuches, die Erteilung von CEP-Zertifikaten, sowie Charakterisierung und Versand von Referenzsubstanzen. Außerdem ist das EDQM Sitz des OMCL-Netzwerks zur Qualitätskontrolle von Human- und Veterinärarzneimitteln. (Dr. Michael Hiob)

B.8 Nationale und internationale Zusammenarbeit

Die Zusammenarbeit der deutschen GMP-Inspektorate wird durch das länderübergreifende Qualitätsmanagementsystem gesteuert und durch die ZLG koordiniert. Auf europäischer Ebene ist insbesondere die *GMDP Inspectors Working Group* von Bedeutung, da diese neben dem GMP-Leitfaden auch die Sammlung der Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch entwickelt.

Zum Abbau von Handelshemmnissen wurden zwischen der EU und einer Reihe von Drittländern Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung von GMP-Inspektionen und der Akzeptanz der Chargenzertifikate unterzeichnet (*Mutual Recognition Agreement*, MRA). Etabliert wurde auch ein *Two-Way Alert System* zur unmittelbaren gegenseitigen Information über Qualitätsmängel (z.B. Rückrufe, Arzneimittelfälschungen). Mit einem *Maintenance Programme* wird die fortbestehende Gleichwertigkeit der Systeme sichergestellt.

Derzeit existieren in GMP-Bereich operationale MRAs mit den USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Schweiz und Japan. Mit Israel hat die EU ein ACAA (Agreement on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products) abgeschlossen. Das ACAA sieht die gegenseitige Anerkennung der behördlichen Inspektionssysteme, der Ergebnisse von Inspektionen im Arzneimittelbereich sowie die Akzeptanz der Chargenzertifikate vor.

Für die Inspektion von Wirkstoffherstellern gibt es ein Programm zur internationalen Zusammenarbeit. Es ermöglicht den Austausch von Inspektionsplänen und -berichten und die gemeinsame Durchführung von Inspektionen. (Dr. Sabine Paris)

Kapitel E Regularien Deutschland

E.2 AMG (Arzneimittelgesetz)

Die im GMP-BERATER veröffentlichte Version des AMGs entspricht dem Stand vom 11. Mai 2019.

Im AMG wurden folgende Anpassungen vorgenommen:

- Kapitel E.2.3: In § 13 „Herstellungserlaubnis“ wurde unter (2b) die Berufsbezeichnung „Zahnarzt“ hinzugefügt.
- Kapitel E.2.9: In § 59d „Verabreichung pharmakologisch wirksamer Stoffe an Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen“ wird neu die Durchführungsverordnung (EU) 2019/238 (ABl. L39 vom 11.2.2019, S. 4) als Referenz angegeben.
- Kapitel E.2.15: In § 78 wurde unter (2), der 1. Satz um „sowie die Bereitstellung von Arzneimitteln nach § 52b“ ergänzt.

Kapitel G Regularien Europa

G.1.2.1 Sicherheitsmerkmale für Humanarzneimittel – Fragen und Antworten – Version 14

Das Q&A-Dokument, ergänzend zur Fälschungsschutzrichtlinie 2011/62/EU und der delegierten Verordnung (EU) 2016/161, wurde im Mai 2019 von der Europäischen Kommission in der revidierten Version 14 veröffentlicht.

- Neu ist Frage 5.9. Geregelt wird darin der Vertrieb von Arzneimitteln ohne Sicherheitsmerkmale in Italien und Griechenland während der Übergangsfrist.
- Die Fragen 1.6, 1.28, 7.15, 8.9 wurden überarbeitet. Darin geht es z. B. um Sicherheitsmerkmale für Arzneimittel, die in Forschung und Entwicklung eingesetzt werden oder um Parallelimporte. Frage 8.9 klärt den Verbleib von Arzneimitteln ohne Sicherheitsmerkmale auf dem Markt.

Das Q&A wird fortlaufend aktualisiert und mit Fragen ergänzt, die sich bei der Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben in der Praxis ergeben. Das Dokument wurde von unserer Fachredaktion für Sie ins Deutsche übersetzt.

G.3.1 Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (EU MDR)

Die vorliegende Verordnung beinhaltet neu *Korrigendum 15409/1/18 REV 1*, das am 13. März 2019 vom Rat der Europäischen Union veröffentlicht wurde.

G.3.2 Verordnung (EU) 2017/746 über In-Vitro-Diagnostika (EU IVDR)

Die vorliegende Verordnung beinhaltet neu *Korrigendum 15418/1/18 REV 1*, das am 13. März 2019 vom Rat der Europäischen Union veröffentlicht wurde.

Die beiden EU-Richtlinien sind seit dem 25. Mai 2017 in Kraft und ersetzen – nach einer Übergangsfrist – die drei Richtlinien 93/42/EEC, 98/79/EC und 90/385/EEC.

Die MDR wird im Mai 2020 in vollem Umfang zur Anwendung kommen, während zur vollständigen Umsetzung der IVDR noch bis zum Mai 2022 Zeit bleibt.

Kapitel H EU-GMP-Leitfaden

H.3.3.2 Qualitäts-Risikomanagement (ICH Q9)

In diesem Kapitel wurden redaktionelle Änderungen vorgenommen.

H.4.2 Anhang 2: Herstellung von biologischen Wirkstoffen und Arzneimitteln zur Anwendung beim Menschen

Der revidierte Anhang 2 des EU-GMP-Leitfadens ist nicht mehr länger für Arzneimittel für Neuartige Therapien (ATMPs) anwendbar. Dieser Bereich wurde als eigenständige Leitlinie unter den Part IV des EudraLex Volume 4 ausgegliedert und ist seit dem 22. Mai 2018 in Kraft. Sie erhalten dieses Dokument mit einer Fachübersetzung des GMP-Verlags. Eine offizielle Übersetzung ist derzeit nicht verfügbar.

Kapitel I Gesetze und Richtlinien USA (CFR und FDA-Leitlinien)

I.1.1 bis I.1.5 Code of Federal Regulations (CFR)

Die FDA veröffentlicht jährlich eine aktuelle Version des Code of Federal Regulations. Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass in allen Teilen Änderungen vorgenommen wurden. In der Fassung vom 1.4.2019 gab es für die 21 CFRs 210, 211, 11, 820 und 4 keine Neuerungen. Es erfolgte lediglich eine Datumsanpassung.

I.16 Nicht-Penicillin-Beta-Lactam-Antibiotika: Rahmenwerk zur aktuellen Guten Herstellungspraxis zur Vermeidung von Kreuzkontamination

Um die Ordneranzahl Ihres GMP-BERATERS im jetzigen Umfang zu belassen, wird dieses Regularienkapitel ausgelagert. Sie erhalten einen Link mit Passwort, der Sie zur Online-Version führt.

Kapitel J ICH-Leitlinien

J.3.D Leitlinie für metallische Verunreinigungen

Zum 22. März 2019 hat die ICH eine revidierte Version der Leitlinie Q3D (R1) veröffentlicht. Grund für die Revision ist eine *Anpassung des PDE-Wertes für Cadmium durch Inhalation*.

Cadmium ist nun mit einem neuen Inhalations-PDE-Wert von 3,4 µg/Tag gelistet. Der ursprüngliche Wert, der im Jahr 2014 veröffentlicht wurde, lag bei 1,7 µg/Tag. Die Leitlinie erhalten sie inklusive einer deutschen Übersetzung unserer Fachredaktion.

Übersicht der Umstrukturierung

Bisheriges Kapitel	Neues Kapitel	Titel
Band 6 – Kapitel 18 Audits und Inspektionen		
18.E	21.D	Behördeninspektionen
Band 7 – Kapitel 23 Methoden zur Qualitätsverbesserung		
23.D	1.N	Fehlermanagement
Band 7 – Kapitel 24 Lagerung und Transport wird zu Band 5 – Kapitel 16 Lagerung und Transport		
24.A	16.A	Lagerhaltung
24.B	16.B	Lagerbereiche
24.C	16.C	Lagerungsbedingungen
24.D	16.D	Wareneingang
24.E	16.E	Qualifizierung eines Kühllagers
24.F	16.F	Standardlagerung bei 15–25 °C? Eine Fallstudie hinterfragt übliche Grenzen
24.G	16.G	Bedeutung des Transports für Arzneimittelsicherheit und -qualität
24.H	16.H	Regulatorische Anforderungen an den Pharmatransport
24.I	16.I	Transportbedingungen
24.J	16.J	Transportfahrzeuge und Versandgebinde
24.K	16.K	Transportarten
24.L	16.L	Monitoring
24.M	16.M	Risikomanagement in der Transportkette
24.N	16.N	Qualifizierung von aktiven Großsystemen
24.O	16.O	Qualifizierung von Thermoversandgebinden
24.P	16.P	Logistikdienstleister
24.Q	16.Q	Transportvalidierung
24.R	16.R	GDP-Audit-Checkliste
24.S	16.S	GDP-Inspektionen: Häufige Mängel und wie man sie vermeidet
24.T	16.T	Informationsquellen