

# PM QM

Fachzeitschrift für  
pharmazeutische Medizin  
und Qualitätsmanagement

1

## ZUR SACHE

Umgang mit Gesundheitsdaten  
nach Inkrafttreten der DSGVO

## BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

ICH Guideline E19 – cui bono?

## ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Prozessmanagement zur Gewährleistung  
der Datenqualität in klinischen Prüfungen



**DGPharMed**

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT  
ASSOCIATION E.V.**

GMP – Fluch oder Segen? Teil 3 von 3

# Herstellung und Vertrieb von Arzneimitteln – Richtlinien, die es dabei einzuhalten gilt

Die Regeln zu Good Manufacturing Practice (GMP) und Good Distribution Practice (GDP) interpretieren und korrekt umsetzen – das sind die Herausforderungen für alle Beteiligten innerhalb der Wertschöpfungskette von Wirkstoffen, Arzneimitteln und Medizinprodukten. Immer wieder liest man in den Medien über Qualitätsmängel von Arzneimitteln oder Medizinprodukten, die für betroffene Patienten schlimme Folgen haben. Dabei sollen die Regeln für GMP und GDP ja genau das verhindern. Behörden und Gesetzgeber reagieren auf Fälle von Qualitätsmängeln nicht selten mit einer Verschärfung der Regeln, die es einzuhalten gilt. So wird eine unliebsame und mit Aufwand verbundene Spirale in Gang gesetzt. Eben dies wäre relativ einfach aufzuhalten, wenn doch bloß alle nach den Regeln verfahren. Welche Regeln wie zu verstehen und umzusetzen sind, das wurde im Teil 2 dieses Beitrags (PM QM 3/2019, Seite 152–159) in den Kapiteln „1. Qualitätssystem“, „2. Personal“ sowie „3. Räumlichkeiten und Ausrüstung“ beschrieben und wird nachfolgend fortgesetzt. Die historischen Meilensteine der Entwicklung der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, Wirkstoffe und Medizinprodukte wurden im ersten Teil dieses Beitrags (PM QM 2/2019, Seite 104–110) aufgezeigt und erläutert.

| Björn Niggemann, ELPRO-BUCHS AG, Buchs (SG), Schweiz

## 4. Dokumentation

### 4.1 Protokollierung

Getreu der Devise „Was nicht dokumentiert ist, ist nicht gemacht“ ist eine sorgfältige Dokumentation im GxP Umfeld unerlässlich. Nur so ist jederzeit lückenlos nachvollziehbar, wer was und wann wie gemacht hat. Dies wiederum ist wichtig für die Arzneimittel- und damit Patientensicherheit und daher auch unumstößliche Forderung der GMP Richtlinien.

Folglich muss jegliche Dokumentation sorgfältig erfolgen. Die Regeln der guten Dokumentationspraxis werden somit einschlägig. Das wiederum bedeutet, die Dokumentation muss leserlich, vollständig, ordnungsgemäß unterzeichnet, datiert, manipulationssicher bzw. farbecht sein. Alle Arbeitsschritte müssen zeitnah von der Person protokolliert werden, die die Tätigkeit durchführt. Dazu wird genau das protokolliert, was durchgeführt wurde.

Daten dürfen auf keinen Fall zwischenzeitlich auf unkontrolliertem Papier oder den beliebten „Haftzettelchen“ notiert werden. Es darf keine zusätzliche „inoffizielle“, „Privat-“ oder „Schatten-“Dokumentation geben. Dokumente, Unterschriften oder Eintragungen in Protokollen dürfen niemals vor- oder rückdatiert werden. Sämtliche durchgeführten Tätigkeiten und Arbeitsschritte müssen von der ausführenden Person genau und vollständig aufgezeichnet, datiert und unterschrieben werden. Die Aufzeichnungen erfolgen direkt während der Arbeit in die dafür vorgesehenen Protokolle, Logbücher, Formblätter oder in ein entsprechendes validiertes EDV-System.

Unvorhergesehenes und Fehler passieren. Falls also Arbeitsschritte nicht genau so durchgeführt werden konnten, wie es in der Standardverfahrensanweisung (Standard Operating Procedures – SOPs) vorgeschrieben ist, muss eben dokumentiert werden, wie stattdes-

sen vorgegangen wurde. Wichtig ist hierbei, dass der Vorgesetzte oder Leiter Qualitätskontrolle

Dieser Beitrag ist die Fortsetzung von „GMP – Fluch oder Segen? – Teil 1: Die Historie der Good Manufacturing Practice“ (PM QM 2/2019, Seite 104–110) sowie „Teil 2: Richtlinien für die Gute Praxis von Arzneimittel-Herstellung, Lagerung und Transport“ (PM QM 3/2019, Seite 152–159).

Der Beitrag richtet sich an alle Personen, die in die Herstellung, die Verpackung und Lagerung, den Transport und die sonstige Handhabung von Roh- und Wirkstoffen, Arzneimitteln und Impfsen involviert sind; ihnen allen sollte dieser Beitrag zugänglich gemacht werden. Er soll Aufmerksamkeit erregen, sensibilisieren und als praktischer, einfacher Leitfaden ein gut verständliches Schulungsinstrument sein.  
Björn Niggemann

(QC) über solche Abweichungen von der Arbeitsanweisung informiert wird und dieser dann entscheidet, ob ein Abweichungsbericht (Deviation Report) geschrieben werden muss. Gleiches gilt übrigens, falls bei der Arbeit unerwartete Messwerte generiert (Out of Specification Results – OOS) oder sonstige ungewöhnliche Beobachtungen an Maschinen, Anlagen, Materialien oder Arbeitsabläufen gemacht werden.

Fehler beim eigentlichen Protokollieren müssen so korrigiert werden, dass die ursprüngliche Eintragung lesbar bleibt. Falls der Grund für die Korrektur nicht offensichtlich ist, muss dieser stichpunktartig kurz begründet werden. Die Korrektur ist mit Datum und Kürzel zu versehen.

Der sich an die Protokollierung anschließende 4-Augen-Check verifiziert (überprüft) im Nachgang alle Daten und Berechnungen in Dokumenten und muss ebenfalls extrem sorgfältig erfolgen.

Dokumente und Daten, die sich auf Herstellung und Qualitätskontrolle/-sicherung beziehen, dürfen nicht vernichtet werden. Sie müssen stets sorgfältig archiviert werden, bis die gesetzlichen Aufbewahrungsfristen abgelaufen sind. Wenn in Qualitätsrahmenvereinbarungen länger dauernde Archivierungszeiten festgelegt wurden, müssen diese beachtet werden. Auch sind die gesetzlichen Fristen nicht überall gleich und müssen je nach Land separat betrachtet und eingehalten werden.

#### 4.2 Chargendokumentation

Die sogenannte Chargendokumentation (Herstellungs- oder Verarbeitungsanweisung und Prüfanweisung) wird mit der Prozessdokumentation verbunden. Diese umfasst das Überwachen und Dokumentieren sowie das Visualisieren der gesamten Herstellungs- und Verarbeitungs-Prozesse, also auch inklusive Reinigung/Desinfektion und Sterilisation. Das bedeutet, dass ein Rückverfolgen des



4-Augen-Check zur Sicherstellung der „Compliance“. (alle Bilder: © EPRO)

kompletten Herstellungsprozesses vollumfänglich möglich sein soll. Diese Dokumentation muss einem genehmigten Masterdokument entsprechen. Masterdokumente und Prüfanweisungen müssen hierbei den eingereichten Zulassungsunterlagen sowie allen nachfolgenden Änderungsmeldungen entsprechen.

Die Chargendokumentation muss leicht verständlich und klar formuliert sein, um Missverständnissen vorzubeugen. Änderungen dieser Vorschriften dürfen auf gar keinen Fall ohne vorherige Genehmigung nach dem Change Control Verfahren (Verfahren zur Lenkung von Änderungen) vorgenommen werden. Die Erlaubnis dazu muss zuvor formal durch die zuständige Stelle (Qualitätssicherung) erteilt werden.

#### 4.3 Standard Operating Procedures (SOPs)

Um Arzneimittel und Wirkstoffe von einheitlicher Qualität herzustellen, darf es für die einzelnen Mitarbeitenden bei der Durchführung jeder Tätigkeit keinerlei Interpretationsspielräume, individuelle Freiheit oder Kreativität geben. Damit jeder seine Aufgabe auf Anhieb richtig macht, sind alle wiederkehrenden Tätigkeiten detailliert in Standardverfahrens-

anweisungen (Standard Operating Procedures – SOPs) zu beschreiben. Diese müssen einfach und klar formuliert und unmissverständlich sein. Im Arbeitsalltag darf nur nach den aktuellen genehmigten SOPs gearbeitet werden.

Entsprechend ist die Lenkung dieser Dokumente essenziell, klar zu beschreiben und streng einzuhalten. Oftmals gibt es papierbasierte Systeme, also SOPs, die im Original bei der Qualitätsabteilung vorliegen und deren Kopien gezielt verteilt werden. Aber mehr und mehr halten auch papierlose Systeme Einzug in die Praxis, wo auf das Ausdrucken, Verteilen etc. bewusst verzichtet wird (papierlos bedeutet, computergestütztes System, was nach GMP eine Qualifizierung und Validierung erforderlich macht). Schlussendlich müssen die richtigen und aktuellen SOPs am entsprechenden Arbeitsplatz verfügbar sein – entweder elektronisch am Bildschirm oder als kontrollierte Papierversion.

Die SOPs müssen strikt eingehalten und befolgt werden. Gewünschte Änderungen müssen dem Verantwortlichen (bspw. Vorgesetzte, Qualitätssicherung) als Vorschläge zur Kenntnis gebracht werden; solche Änderungen dürfen erst dann umgesetzt werden, wenn sie von hierfür benannten

Personen und zuständigen Abteilungen wie Qualitätssicherung genehmigt wurden. Die Überprüfung der Zulassung ist im gleichen Kontext zu berücksichtigen. Weiterhin ist zu bedenken, dass in Qualitätsrahmenvereinbarung festgelegt sein könnte, dass Dritte über solche Änderungen zu informieren sind und deren Einverständnis zur Änderung ebenfalls vorab eingeholt werden muss.

Gleichwohl müssen SOPs regelmäßig aktualisiert/revidiert werden. Dabei sind chronologische Aufzeichnungen über alle Änderungen/Revisionen zu führen, damit auch hier die Rückverfolgbarkeit gewährleistet werden kann (sollte zum Beispiel Jahre später die Frage auftauchen, was von Version 2 zu 3 geändert wurde, obschon zwischenzeitlich schon Version 5 gültig ist).

#### 4.4 Datenintegrität

Im Zusammenhang mit der Entwicklung, Zulassung, Herstellung, Prüfung und dem Versand von Arzneimitteln entstehen riesige Mengen an Daten und Dokumenten: Sie sind wichtig, um die einwandfreie Qualität der Arzneimittel jederzeit nachweisen zu können (Rückverfolgbarkeit). Was nicht und niemals passieren darf, ist ein Datenverlust. Es darf kein Zufall sein, ob diese Daten und Dokumente aktuell und auffindbar sind oder ob sie verwechselt, veraltet, gelöscht oder (irrtümlich oder gar willentlich) verändert wurden.

Datenintegrität bedeutet in diesem Zusammenhang: Daten sind richtig und vertrauenswürdig, weil sie von ihrer Entstehung bis zur Archivierung vor unbefugtem Zugriff und jedweder Veränderung geschützt wurden und geschützt waren.

Jedes Unternehmen entlang der Wertschöpfungskette von Arzneimitteln und Wirkstoffen muss daher genau regeln, wer Zugriff auf welche Daten und Dokumente hat, wer sie lesen, verändern, kopieren, genehmigen oder anderweitig bearbeiten kann und dies auch darf.

Sowohl elektronische Daten und Dokumente, aber auch Daten auf Papier müssen vor Verlust und Veränderung geschützt werden.

Bei elektronischen Daten und Dokumenten muss zusätzlich noch ein elektronischer „Audit Trail“ im Hintergrund aufzeichnen, welcher Benutzer wann auf welche Daten zugegriffen hat, was genau getan wurde und ob Änderungen erfolgt sind. Der Audit Trail ist hierbei nur wenigen Personen zugänglich zu machen, z. B. dem Behördeninspektor. Der Audit Trail dient schlussendlich als Überwachungsinstrument von elektronischen Prozessen. Bei papierbasierten Rohdaten ist der Audit-Trail entsprechend schriftlich einzuhalten und nachzuführen.

### 5. Produktion

#### 5.1 Ausgangsstoffe: Wirkstoffe, Rohstoffe, Hilfsstoffe, Packmittel

Die Qualität von Arzneimitteln ist ganz wesentlich von der Qualität der Rohstoffe einschließlich der Verpackungsmaterialien abhängig. Daher muss mit allen Pharma-Ausgangsstoffen/Rohstoffen besonders sorgfältig umgegangen werden. Ausgangsstoffe für Arzneimittel dürfen nur von qualifizierten Lieferanten bezogen werden, d.h. von Lieferanten, die sich vertraglich zur Qualität verpflichtet haben und von der Qualitätssicherung überprüft wurden.



Produktion von Arzneimitteln – qualitätsgesichert.

Überprüfung in diesem Zusammenhang heißt, bei einem Audit vor Ort die Prozesse des Lieferanten vor Aufnahme der Geschäftstätigkeit zu überprüfen (Erstqualifizieren und Freigabe) und danach das Audit periodisch und risiko-

basiert zu wiederholen (Überwachung). Freigegebene Lieferanten sollten hierzu in einer Liste geführt werden. Der Zertifizierungsstand des Lieferanten muss im Auge behalten werden und ist idealerweise auch Bestandteil einer abzuschließenden Qualitätsrahmenvereinbarung. Man merke sich dazu: Der Hersteller übernimmt gleichermaßen die Verantwortung für Fehler, die ein Lieferant ins eigene Produkt einbringt. Entsprechend gilt der Leitgedanke „Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser“ (Vergleich Teil 1 – Historie der GMP).

Ist ein Lieferant freigegeben, kann eine Bestellung platziert werden. Beim Wareneingang muss dann überprüft werden (bspw. anhand einer Checkliste), ob die Lieferung der Bestellung entspricht und ob alle Gebinde sauber, äußerlich unbeschädigt und korrekt beschriftet sind. Außerdem ist wichtig, zu prüfen, ob beim Transport die physikalischen Umgebungsbedingungen (z. B. Temperatur, Feuchte) korrekt eingehalten wurden (vergleiche hierzu die Regeln für die Good Distribution Practice – GDP) oder ob es davon Abweichungen gab, welche die Ware bereits beim Transport haben verderben lassen.

Sämtliche eingehende Materialien, die auf die Qualität des Endprodukts Auswirkungen haben, müssen gemäß SOP bemustert und die Proben zur Beurteilung an die Qualitätskontrolle weitergeleitet werden. Noch nicht freigegebene und/oder zurückgewiesene Materialien müssen unverzüglich in Quarantäne gebracht und vor unerlaubtem Zugriff geschützt werden. Nur freigegebene Ausgangs-/Rohstoffe und Endprodukte dürfen verwendet werden. In einer SOP sollten Warenfluss (z. B. First-in, First-out – FiFo) und Lagerung genau beschrieben sein. Umgebungsbedingungen sind zu überwachen. Alle Warenzu- und Warenabgänge müssen kontrolliert und dokumentiert werden. Der Einsatz aller Ausgangs-/Rohstoffe muss jederzeit nachvollziehbar und rückverfolgbar sein.

Bei bedruckten Packmitteln besteht eine besonders große Gefahr der Verwechslung oder Untermischung. Beispielsweise kann eine vorgegebene Konzentration eines Wirkstoffes verwechselt werden – 20 mg Penicillin werden versehentlich in eine Packung mit 40 mg Penicillin verpackt. Oder eine Umverpackung, die Penicillin beinhalten sollte, hat plötzlich Ibuprofen als Inhalt. Daher dürfen bedruckte Packmittel nur in Bereichen mit Zugangskontrollsystem gelagert werden. Warenzu- und Warenabgänge von bedruckten Packmitteln müssen überwacht, rückverfolgbar und zählbar sein. Bei jeder Verwendung bedruckter Packmittel muss darüber hinaus eine Materialbilanz erstellt werden (dafür müssen im Weiteren auch Ausbeutegrenzen festgelegt sein).

## 5.2 Herstellung und "In-Process Control" (IPCs)

In-Prozess-Kontrollen (IPCs) sind die im Verlauf eines Produktionsprozesses durchgeführten Überprüfungen, die zur Überwachung und Steuerung von (Produktions-) Prozessen fortlaufend eingesetzt und durchgeführt werden. So wird u. a. gewährleistet, dass ein Produkt am Ende den definierten Spezifikationen entspricht. Zu welchen Zeitpunkten IPCs durchgeführt werden müssen und wie viele Muster dazu zu entnehmen sind, gibt die Herstellungsvorschrift genau vor. Dieses wird vorrangig anhand einer Risikobeurteilung (risk based approach) ermittelt und anhand von statistischen Methoden bestimmt (z. B. gemäß ISO 2859 Annahemestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder Fehler – Attributprüfung; Acceptable Quality Level – AQL). IPCs sind somit feste und unabdingbare Pflichtbestandteile im Herstellungsprozess. Falls IPC-Muster zu einem anderen als dem vorgeschriebenen Zeitpunkt gezogen werden, muss dieses im Herstellungsprotokoll klar dokumentiert und begründet werden (vgl. Kapitel 4.1 Protokollierung).



In-Prozess-Kontrollen – fortlaufend.

Als Beispiel für eine sinnvolle IPC sei das Folgende erläutert. Die Einwaage von Rohmaterial ist ein besonders heikler Schritt: Fehler, die während der Einwaage passieren, können nachträglich kaum korrigiert werden und sind auch nur schwer zu entdecken. Daher darf die Einwaage nur von speziell geschulten Personen durchgeführt werden.

Um Verwechslungen und Untermischungen zu vermeiden, müssen außerdem alle Einsatzstoffe, Zwischenstufen, Behälter, Räume und Maschinen immer eindeutig und zu jeder Zeit gut lesbar gekennzeichnet sein. Vor jeder (Weiter-)Verarbeitung sollen stets nochmals alle Etiketten bzw. Beschriftungen überprüft werden.

## 5.3 Validierung (Herstell- und Verpackungsprozesse, analytische Methoden, Reinigung)

Alle Herstell- und Verpackungsprozesse, Analysenmethoden und Reinigungsverfahren müssen validiert sein, d. h. es muss gezeigt werden, dass diese Methoden/Verfahren reproduzierbar zum gewünschten Ergebnis führen.

Vor Beginn der Validierung ist eine Risikobetrachtung angemessen. Dazu wird ermittelt, welche Parameter Auswirkungen auf die schlussendliche Patientensicherheit haben und wie diese schon eingangs reduziert werden können.



Alle Prozesse müssen validiert sein.

Im Anschluss an die Risikoanalyse wird dann der Validierungsplan erstellt. Dabei fließt das Ergebnis dieser Risikobetrachtung unmittelbar in den Validierungsplan ein. Der Validierungsplan legt die Zielsetzung, das Vorgehen und die Verantwortlichkeiten bei der jeweiligen Validierung fest. Er definiert außerdem Akzeptanzkriterien, Prüfmethode und regulatorische Grundlagen. Mit der eigentlichen Durchführung der Validierung darf erst begonnen werden, wenn der Validierungsplan von den verantwortlichen Personen schriftlich genehmigt wurde. Falls während der Durchführung der Validierung Änderungen/Ergänzungen des Validierungsplanes notwendig sind, müssen diese gemäß Änderungsmanagement dokumentiert, bewertet und ebenfalls genehmigt werden.

Nach der erfolgten Durchführung der im Validierungsplan festgelegten Prüfungen wird ein Validierungsbericht erstellt. Der Validierungsbericht muss eine Schlussfolgerung über die Validierung enthalten und abschließend von den verantwortlichen Personen genehmigt und freigegeben werden. Scheitert die Validierung, sollte eine entsprechende Dokumentation und Bewertung erfolgen. Tests solange zu wiederholen, bis das erwartete Ergebnis eintrifft, sind hierbei strengstens untersagt (testing into compliance). Daher muss auch während der Validierung das 4-Augen-Prinzip strikt eingehalten werden.

## 5.4 Referenzproben und Rückstellmuster

Die GMP gibt vor, dass entsprechende Referenzproben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterialien, kritischen Zwischenstufen und Fertigarzneimitteln während und nach der Produktion zu entnehmen sind. Diese sollen dazu dienen, auch zu einem späteren Zeitpunkt einen Nachweis der guten Qualität bei sachgemäßer Lagerung erbringen zu können.

Rückstellmuster von verpackten Arzneimitteln haben hier den glei-

chen Nutzen und Zweck und sollen nach jedem Verpackungsvorgang auch später noch beweisen, dass die richtigen Packmaterialien, Etiketten und variablen Daten (Chargennummer und Verfalldatum) verwendet wurden. Die Anzahl bzw. Menge der Referenzproben und Rückstellmuster sowie die Verantwortlichkeiten sind hierzu genau zu regeln und in einer SOP zu beschreiben. Der risikobasierte Ansatz in Verbindung mit der statistischen Prozesskontrolle sind hier gute Ratgeber für die optimale Menge.



Lagerung von Referenzproben und Rückstellmustern.

Die Lagerung solcher Referenzproben und Rückstellmuster muss in Räumen erfolgen, in denen die Lagerungsbedingungen (Temperatur, Feuchte) permanent und gemäß den Herstellerspezifikationen überwacht werden. Im Grunde genommen handelt es sich hierbei um ein Archiv mit beschränktem Zugriff nur für berechtigte Personen und mit entsprechender Dokumentation der Daten zu Eingang, Überwachung, Alarmierung, Entnahme und Verwendung.

## 6. Qualitätskontrolle

### 6.1 Spezifikationen

Spezifikationen sind Beschreibungen von Eigenschaften, z. B. von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten oder Endprodukten. Diese müssen den bei den Behörden/Zulassungsstellen eingereichten Zulassungsunterlagen sowie allen nachfolgend genehmigten Änderungsanträgen entsprechen. Außerdem müssen diese, wo immer zutreffend, die Anforderungen der lokalen und übergreifenden Arzneibücher (z. B. Pharmacopoea Eu-

ropea – Ph.Eur., Pharmacopoea Helvetica – Ph. Helv.) erfüllen oder sie übertreffen.

Die Spezifikationen der Ausgangsstoffe müssen zum leichteren Verständnis klar formuliert und unmissverständlich sein. Auch hier gilt, dass jedwede Änderung gemäß Change Control Prozess vorzunehmen ist und entsprechend nur nach Genehmigung und Dokumentation implementiert werden darf.

### 6.2 Stabilität

Die auf einer Arzneimittelpackung aufgedruckte Verwendbarkeitsfrist muss durch Stabilitätsdaten (Stabilität in der entsprechenden Verpackung) ausreichend belegt sein. Diese Daten sind bereits in der Entwicklungsphase zu ermitteln und werden dann im Stabilitätsplan dokumentiert. Darin müssen die Prüfintervalle und die Lagerungsbedingungen klar und eindeutig festgelegt werden. Sie müssen im Einklang mit den Zulassungsunterlagen sowie allen nachfolgend genehmigten Änderungsanträgen stehen.



Ermittlung der Stabilität.

Der Stabilitätsplan muss als gelenktes Dokument von hierfür benannten Personen (Leitung der Qualitätskontrolle, möglicherweise auch die sachkundige Person) autorisiert bzw. freigegeben werden. Die Stabilitätsprüfungen werden entsprechend dem Stabilitätsplan durchgeführt und müssen innerhalb der vorgesehenen Zeit abgeschlossen werden. Die Stabilitätsdaten müssen auf eventuelle Abweichungen und/oder Tendenzen hin ausgewertet und im Rahmen der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen (Product Quality Review – PQR) beurteilt werden.

Jegliche Abweichung von den vorgegebenen Lagerungsbedingungen muss unverzüglich an die Leitung der Qualitätskontrolle (möglicherweise auch an die sachkundige Person) gemeldet und untersucht werden. Wieder gilt: Dokumentieren! Denn was nicht dokumentiert ist, ist nicht belegbar und damit auch nicht gemacht.

### 6.3 Freigabe

Der letzte Qualitätssicherungsschritt ist die Freigabe. Dieser essenzielle Schritt ist schlussendlich derjenige Schritt, der verhindern soll, dass eventuell mangelhafte Ausgangsstoffe verarbeitet werden oder gar fehlerhafte Arzneimittel in Umlauf und infolgedessen bei Patienten zur Anwendung kommen. Die Freigabe von Ausgangsstoffen oder Endprodukten darf somit erst erfolgen, wenn die Analyseergebnisse mit allen aktuellen Spezifikationen übereinstimmen und die Chargendokumentation entsprechend überprüft wurde.

Dies geschieht im sogenannten "Batch Record Review" und erfolgt chargenweise. Vor der Freigabe werden Analysenberichte, Herstellungs- und Verpackungsprotokolle einschließlich IPCs, evtl. Abweichungsberichte, Rohstoffzertifikate, Raum-Monitoring-Berichte usw. auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft.

### 6.4 Marktfreigabe

Verantwortlich für die finale Marktfreigabe von Arzneimitteln ist die sachkundige Person (in Deutschland nach § 14 Arzneimittelgesetz). Der englische Ausdruck für diese Person ist Qualified Person (QP). In der Schweiz fällt die Freigabe von Fertigarzneimitteln in die Verantwortung der sogenannten



Marktfreigabe.

fachtechnisch verantwortlichen Person (FvP) – sofern die Betriebsbewilligung des Unternehmens eigene Marktfreigaben zulässt.

Der genaue Ablauf der Freigabe und damit schlussendlich die Marktfreigabe ist intern zu regeln (z. B. mittels einer SOP).

## 7. Im Auftrag vergebene Tätigkeiten (Outsourced Activities)

Pharmazeutische Hersteller vergeben viele Tätigkeiten an externe Dienstleistungsunternehmen (Outsourcing), die direkt oder indirekt die Qualität von Arzneimitteln beeinflussen könnten. Zu diesen externen Dienstleistungsunternehmen zählen u. a.:

- Lieferanten von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Packmaterialien oder Anlagen
- Dienstleister für z. B. Qualifizierung und Wartung von Räumen und Geräten, Reinigung, Schädlingsbekämpfung, mikrobiologisches Monitoring, Archivierung, IT-Service, Daten-Hosting
- Lohnhersteller und Auftragslabors, die Herstell- oder Verpackungsschritte oder Analytik im Auftrag ausführen
- Logistikunternehmen, die Lagerung und Transport von Einsatzstoffen und Produkten übernehmen.

Die Verantwortung für ausgelagerte GDP/GMP-Aufgaben/Prozesse oder Aktivitäten, die an externe Vertragspartner vergeben werden, verbleibt immer beim pharmazeutischen Unternehmer bzw. Zulassungsinhaber (also jenem, der auf der Arzneimittelpackung aufgedruckt ist). Der pharmazeutische Unternehmer muss sich deswegen vergewissern, dass sämtliche qualitätsrelevanten Vertragspartner zur Durchführung der vorgesehenen Aufgaben geeignet sind (Lieferantenqualifizierung). Dies kann z. B. durch Audits, Vergleichsanalysen, Fehlerstatistik und vertragliche Zusicherungen erfolgen.



Qualifizierter Transport.

Außerdem müssen zwischen Auftraggebern und Auftragnehmern die Verantwortlichkeiten vertraglich präzise und klar geregelt sein. Dazu werden Verträge und Vereinbarungen abgeschlossen (u. a. Verantwortungsabgrenzungsvertrag – VAV), Qualitätssicherungsvereinbarung – QSV, Rahmenvereinbarung – RV, Geheimhaltungsvereinbarung – NDA).

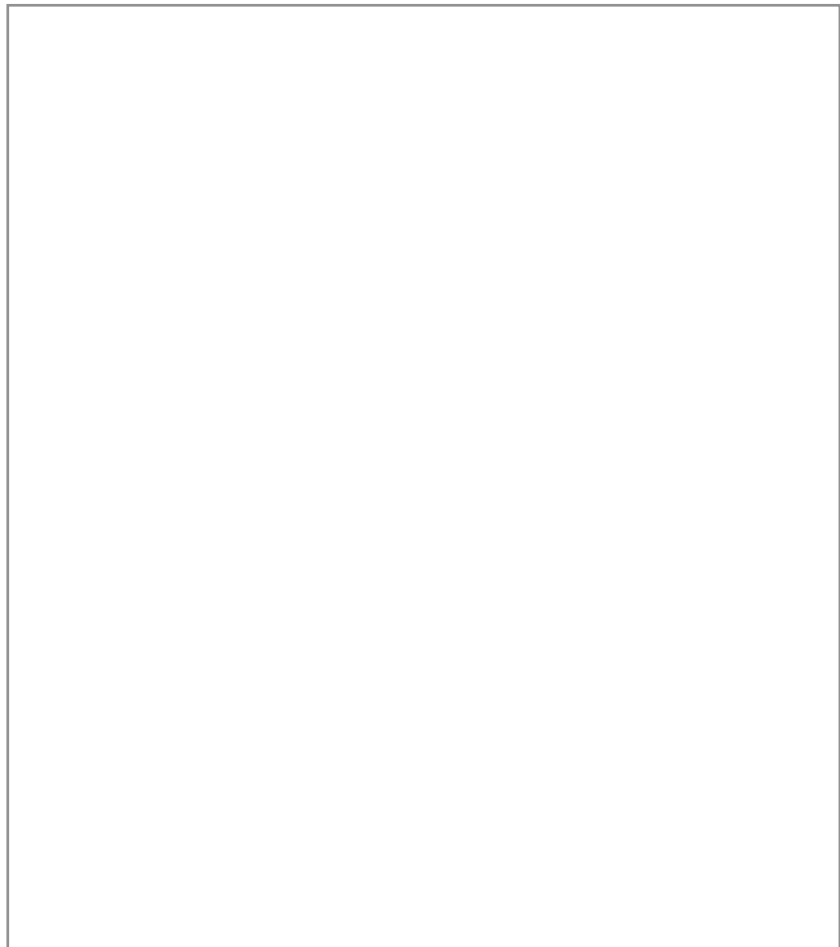
Nach einer ersten Lieferantenqualifizierung muss eine periodische Lieferantenüberwachung (Evaluierung, Bewertung, Re-Qualifizierung) erfolgen, um den Fortbe-

stand der Qualität zu überprüfen. Hierbei ist wichtig, bestehende Zertifizierungen (z. B. ISO 9001, 17025, ...) auf Aktualität zu überprüfen. Abweichungen, Beanstandungen und andere Key Performance Indicator (KPI) sollen als Kennzahlen während der geschäftlichen Zusammenarbeit gepflegt und für eine Neubeurteilung herangezogen werden.

Bei Lohnherstellern muss darüber hinaus schriftlich festgelegt werden, ob die sachkundige Person des beauftragten Unternehmens die Marktfreigabe des fertigen Arzneimittels vornimmt oder ob diese Aufgabe beim Auftraggeber verbleibt.

Damit es nicht zu Missverständnissen oder Problemen kommt, müssen die Arbeitsmethoden und alle dazu erforderlichen Informationen in allen Einzelheiten schriftlich beschrieben sein, formal übergeben und von beiden Sei-

ANZEIGE



ten bestätigt werden (Technologie-transfer).

Der Auftragnehmer hingegen muss sich exakt an die vertraglichen Vereinbarungen sowie Spezifikationen und ähnliche Vorgaben halten. Falls es Abweichungen oder Änderungen gibt, muss er den Auftraggeber informieren, die Abweichungen oder Änderungen dokumentieren und auf Anweisungen warten.

### 8. Beanstandungen und Reklamationen (Complaints)

Im Unternehmen muss es eine allen bekannte verantwortliche Stelle geben, an die sämtliche Beanstandungen und Reklamationen (Prozess- und Produkt, intern wie extern) weitergeleitet werden. Alle eingehenden Reklamationen müssen unverzüglich untersucht und innerhalb einer festgelegten Frist (z. B. von dreißig Kalendertagen) beantwortet werden (Anmerkung: In Qualitätsrahmenvereinbarungen mit Lieferanten/Unterauftragnehmern etc. können hier abweichende Zeiträume definiert sein). Falls die Untersuchung nicht innerhalb der definierten Frist abgeschlossen werden kann, muss ein Zwischenbericht angefertigt werden.



Bearbeitung von Reklamationen.

Bestandteil jeder Untersuchung einer Reklamation muss sein, ob ein beanstandetes Arzneimittel eventuell eine Fälschung ist. Jede Reklamation, ihre Untersuchung, gegebenenfalls unterstützendes Datenmaterial und Korrekturmaßnahmen müssen in einem Fehlerbericht (z. B. CAPA, 8D, ...) dokumentiert werden (8D steht in diesem Zusammenhang für die acht

obligatorischen Prozessschritte, die bei der Reklamationsbearbeitung zu untersuchen sind, um die ursprüngliche Fehlerursache zu eliminieren; es werden die Art der Beanstandung, Verantwortlichkeiten und Maßnahmen zum Beheben des Mangels festgeschrieben). Sämtliche Reklamationen und Beanstandungen müssen im Hinblick auf Tendenzen (Trending) analysiert und im Rahmen der periodischen Produktqualitätsüberprüfungen (Product Quality Review – PQR) beurteilt und bewertet werden.

### 9. Inspektionen und Audits

#### 9.1 Interne Audits (Selbstinspektionen)

Interne Audits dienen der Erkennung von Schwachstellen, bevor ein Schaden eintritt (präventive Qualitätssicherungsmaßnahme). Audits müssen geplant, in regelmäßigen Abständen und in allen Bereichen und Funktionen durchgeführt werden. Hierzu sollte zu Beginn des Jahres ein Auditplan für das kommende Jahr erstellt werden und alle geplanten Audits listen. Es kann aber auch unangekündigte und damit ungeplante Audits geben; diese können im Nachgang im Plan nachgetragen und als „unangekündigt“ gekennzeichnet werden.

In einer SOP sollte das Auditwesen, Periodizität, aber auch Kategorisierung von Abweichungen vorgegeben und beschrieben sein. Audits dienen auch der Ermittlung von Verbesserungen (kontinuierlicher Verbesserungsprozess – KVP) und damit der Prozessoptimierung. Auf die ausreichende Eignung der Auditoren (Qualifikationsnachweis) ist zu achten.

Jedes Audit muss schriftlich dokumentiert werden. Neben der Dokumentation von Beobachtungen sind Korrekturmaßnahmen und Fristen für diese Maßnahmen festzulegen und zu dokumentieren. Die Umsetzung der Korrekturmaßnahmen muss kontrolliert werden; entsprechend sollten ge-

forderte Korrekturmaßnahmen aus vorhergehenden Audits auch Teil der Audit-Agenda sein. Ein Nichteinhalten von Terminen für die Umsetzung von Korrekturmaßnahmen sollte zu einer Neubewertung und ggf. zu einem Nach-Audit führen.

#### 9.2 Überwachung durch Behörden

Pharmafirmen, deren Zulieferer, aber auch Logistikpartner werden regelmäßig durch die zuständigen Überwachungsbehörden inspiziert. Die Inspektoren überprüfen dabei ganz genau, ob die GMP-Regeln eingehalten wurden und werden.

Dabei wird sehr gewissenhaft auf die korrekte Umsetzung von SOPs, Herstellungsanweisungen, Prüfanweisungen etc. geachtet. Die Übereinstimmung mit den Regelungen wird als GDP/GMP-Compliance bezeichnet.



Arbeiten in Übereinstimmung mit den Herstellungsanweisungen.

#### 9.3 Audits bei Dienstleistern

Wer im Lohnauftrag herstellen oder prüfen lässt oder andere Tätigkeiten an externe Dienstleister vergibt (Outsourcing), muss sich im Rahmen eines Audits beim Dienstleister davon vergewissern, dass der Auftragnehmer die Regeln von GDP und GMP sowie alle vertraglichen Vereinbarungen strikt einhält, damit er weiterhin als geeigneter Partner gelten kann. Wer im Kundenauftrag herstellt, prüft oder andere Dienstleistungen ausführt, muss sich auditieren lassen und alle Vereinbarungen erfüllen, denn der Kunde trägt die letztendliche Verantwortung. Siehe dazu auch das Kapitel 7.



## 10. Lagerhaltung und Transport

### 10.1 Lagerhaltung

Eine sorgfältige Lagerhaltung ist die Grundvoraussetzung dafür, dass Ausgangsstoffe, Zwischenstufen, Halbfertigware und Fertigprodukte vor Verderb, Verwechslung oder irrtümlicher Verwendung geschützt sind. Dazu müssen die Lagerbereiche aufgeräumt, sauber und ungezieferfrei sein. Alles Material muss entsprechend den vorgegebenen Bedingungen sowie von Boden und Wänden mit ausreichendem Abstand entfernt gelagert werden, um die Reinigung zu erleichtern, Zirkulation zu erlauben sowie Wärmestau und Eindringen von Feuchte o.Ä. zu verhindern.



Audits bei Dienstleistern.

In Bereichen mit kontrollierten Lagerungsbedingungen müssen dazu Umgebungskontrollen (Temperatur, Luftfeuchte, Licht) durchgeführt und protokolliert werden. Es empfiehlt sich, eine Alarmierung im Falle von Über- oder Unterschreitungen einzurichten und die Daten elektronisch aufzubewahren. Im Falle von Abweichungen müssen Maßnahmen gemäß einer entsprechenden SOP ergriffen werden. Eingelagerte Gebinde müssen korrekt (und ebenfalls gemäß SOP) klar gekennzeichnet sein. Bedruckte Packmaterialien und Quarantänematerialien müssen vor unerlaubtem Zugriff geschützt werden.

Arzneimittel und andere Materialien, die zur Vernichtung bestimmt sind, müssen räumlich getrennt von allen anderen Materialien gelagert werden, damit sie nicht irrtümlich oder absichtlich verwendet oder versendet werden. Sie müssen unverzüglich fach-

gerecht entsorgt werden. Unerlaubter Zugriff ist unbedingt zu vermeiden.

Damit Materialien zur Entsorgung nicht in falsche Hände geraten, muss die Art der Vernichtung und die entsorgte Menge dokumentiert werden.

### 10.2 Transport

Wirkstoffe und Arzneimittel müssen für den Transport so verpackt werden, dass sie nicht durch Hitze, Frost, Stoß oder Fall beschädigt werden. Bei gekühlten und Kühlkettenpflichtigen Arzneimitteln muss das Verpackungsschema exakt eingehalten werden. Eine Unterkühlung z. B. durch zu viele Kühlelemente kann das Arzneimittel genauso schädigen wie eine Überhitzung. Temperaturüberwachung während des Transports ist unerlässlich und muss gemäß GDP-Regeln erfolgen. Eine Transportvalidierung ist daher erforderlich. Vorausgehend soll eine Risikoanalyse durchgeführt werden.



Logistik beim Transport.

Damit Diebstahl oder Austausch durch Fälschungen auf dem Transportweg weitestgehend vermieden werden, sind nur spezialisierte, vertrauenswürdige Logistik-Unternehmen für den Transport zu beauftragen. Siegelmarken, Plomben, Datalogger und GPS-Tracking (Global Positioning System) dienen dazu, Manipulationen an Behältern, Fahrzeugen und Unregelmäßigkeiten während des Transports zu erkennen. |

#### Quellen (Kerngrundlagen des Beitrags)

1) „compact GMP“ von Reinhard Schnettler und Dr. Christine Oechslein, 8. Auflage 2019, PTS Arnsberg. Bezugsquelle: PTS Training Service, Postfach 4308, D-59737 Arnsberg, [www.pts.eu](http://www.pts.eu), [info@pts.eu](mailto:info@pts.eu).

## AUTOR



### Björn Niggemann

ist seit April 2016 bei der ELPRO-BUCHS AG als Chief Quality Officer tätig. 2004 war er zunächst mit dem Aufbau und der Implementierung

von GMP parallel zur bestehenden DIN ISO 17025 Zertifizierung beauftragt. 2007 hat er als Compliance Manager zu einem bestehenden GLP-System ein GMP-System aufgebaut. Von 2009 bis 2010 arbeitete er bei einem Pharmadienstleister als GLP/cGMP Compliance Manager. 2010 bis 2016 war er in einem Schweizer Biotech-Unternehmen in der Rolle des Head of Operations and Quality tätig. Heute leitet er noch die Arbeitsgruppe GDP der GQMA – Germany Quality Management Association e.V. und ist somit Mitglied im erweiterten Vorstand.

#### Kontakt:

[bjorn.niggemann@elpro.com](mailto:bjorn.niggemann@elpro.com)

2) Broschüre „GMP und Qualitätssysteme“; Herausgeber Dr. Jürgen Werani, Gabriele Czeromin, Susanne Haas (jetzt Susanne Schweizer), Pfizer GmbH, Arzneimittelwerk Gödecke, 1996.