

CAPA bei Arzneimitteln und Medizinprodukten in der EG und den USA

Seit der Einführung durch die US-FDA ist die Abkürzung „CAPA“ zu einem eigenständigen Begriff geworden, der z.T. sogar als Verb benutzt wird: „Have you CAPAed that?“ Das liegt sicherlich auch daran, dass aus der Sicht der FDA jede Abweichung einen Automatismus von Investigation und Corrective Action and Preventative Action (CAPA) auslösen soll.

Dies wird auch aus den aktuellen 483s und den Warning Letters der FDA deutlich. Darin wird sehr häufig bemängelt, dass Abweichungen in einem Unternehmen erfasst, dann aber nicht vollständig und ernsthaft untersucht und keine adäquaten CAPA-Maßnahmen ergriffen wurden. Dieses stellt für die FDA meist eine schlimmere Verfehlung dar als die Abweichung selbst.

Auch die EG führt jetzt die Abkürzung „CAPA“ in das Kapitel 1 zum EG GMP-Leitfaden Teil I ein. (Siehe den Artikel über dessen Revision in dieser Ausgabe der PCS-News) Dabei ist aber die Bedeutung anders als aus der Sichtweise der FDA: „*Where necessary, appropriate corrective and/or preventive action (CAPA) should be taken to correct the deviation and to avoid similar deviations occurring in the future.*“

Die FDA unterscheidet jedoch in:

- Correction (Maßnahmen zur Beseitigung der Fehlerfolgen, z.B. durch Sperrung einer Charge)

- Corrective Action (Maßnahmen zur Beseitigung der Fehlerursache, z.B. Reparatur einer Maschine)
- Preventative Action (Maßnahmen zur Beseitigung des Fehlermechanismus, z.B. durch Verstärkung eines schwachen Bauteils an der betroffenen Maschine und an allen anderen Maschinen, bei der ein ähnliches Problem auftreten kann)

Die Verwirrung wird auch durch ein neu von der Global Harmonization Task Force (GHTF, einer freiwilligen internationalen Vereinigung von Vertretern aus Gesundheitsbehörden und der Medizinprodukteindustrie aus EU, USA, Canada, Japan und Australien) vorgeschlagenes Dokument nicht beseitigt.

Das Dokument SG3(PD)/N18R8 („Quality management system – Medical Devices – Guidance on corrective action and preventive action and related QMS processes“) beschreibt die Elemente und Prozesse eines Qualitätsmanagementsystems (für Medizinprodukte), die einen systematischen Umgang mit Abweichungen sicherstellen.

Das Dokument N18 grenzt sich ausdrücklich gegen den Begriff „CAPA“ ab, da es Corrective Action und Preventive Action als Ergebnis eines Risikomanagementprozesses und nicht eines Automatismus ansieht: „...*the concept of corrective action and preventive action*“

has been incorrectly interpreted to assume that a preventive action is required for every corrective action.“

Außerdem werden die Begriffe anders verwendet als im EG GMP-Leitfaden und von der FDA.

Corrective Action: „*Action to eliminate the cause of a detected nonconformity or other undesirable situation*“

Preventive Action: „*Action to eliminate the cause of a potential nonconformity or other undesirable situation*“

Dennoch ist das Dokument N18 lesenswert, denn es beschreibt die im gesamten Abweichungsprozess zu beachtenden Aspekte. Dabei wird in mehrere Phasen unterschieden.

Phase 1: Etablierung eines Systems zur systematischen Erkennung und Erfassung von Abweichungen anhand von Kriterien

Phase 2: Systematische Auswertung der Datenquellen auf das Auftreten von Abweichungen

Phase 3: Investigation bei Anzeichen auf aufgetretene Abweichungen sowie gegebenenfalls Treffen von Maßnahmen

Der Abweichungsprozess bleibt dabei nicht auf produktbezogene Abweichungen beschränkt sondern erstreckt sich auch auf Abweichungen in den Herstellungsprozessen und den Qualitätsmanagementprozessen.

Die Bewertung erkannter Abweichungen bezüglich erforderlicher Maßnahmen betrachtet Korrekturmaßnahmen und Vorbeugemaßnahmen unabhängig voneinander. Für beide Arten von Maßnahmen kann sich dabei ergeben, dass diese erforderlich sind, aber auch, dass diese nicht erforderlich sind.

Die Bewertung setzt dabei die Ermittlung der Fehlerursache voraus. Das Dokument N18 betont, dass eine Entscheidung nur anhand der Fehlerursache erfolgen kann, nicht aber anhand der beobachteten Symptomatik.

Für die Ermittlung der Fehlerursache werden wesentliche Aspekte diskutiert und für die Vorgehensweise anerkannte Analysetools empfohlen.

Es wird gefordert, die Wirksamkeit festgelegter Maßnahmen zu überwachen.

Das Dokument N18 empfiehlt, das System des Abweichungsmanagements und seiner Ergebnisse periodisch einem Management-Review zu unterwerfen.

Drei sehr hilfreiche Anhänge ergänzen das Dokument:

- Eine Auflistung möglicher Datenquellen für die Überwachung auf Anzeichen von Abweichungen erleichtert das Etablieren der Monitoring-Systeme.
- Eine Checkliste zählt Aspekte auf, die bei einer Investigation betrachtet werden sollen.
- Ein Aide Memoire zu den verschiedenen Schritten des Abweichungsmanagements soll helfen, eine diesbezügliche Systematik mit den entsprechenden

Qualitätsmanagementprozessen einzurichten.

Da das Dokument N18 nur auf die Qualitätsmanagement-Prinzipien und nicht auf Sachinhalte eingeht, lassen sich die aufgezeigten Prinzipien und Aspekte leicht auf den Arzneimittelbereich übertragen.

Die Beachtung der dort vermittelten Prinzipien hätte sicherlich viele der im Zusammenhang mit CAPA ausgestellten Warning Letters vermieden.

Das Dokument N18 der GHTF finden Sie hier:

<http://www.ghrf.org/sg3/sg3-proposed.html>