



# EG: Entwurf einer Neufassung des Kapitel 1 zum EG GMP-Leitfaden Teil I

## Key words

- EG GMP-Leitfaden Teil 1
- Kapitel 1
- Revision

PCS-News 2009, Volume 1

## Artikel 582

Die GMP/GDP Inspectors Working Group hat einen Entwurf für eine Revision des Kapitels 1 zum EG GMP-Leitfaden beschlossen. Die EG Kommission hat den Entwurf u.a. auf der Internet-Seite der EMEA veröffentlicht.

Das Kapitel 1 wird durch die Revision auf mehr als den doppelten Umfang erweitert. Die Revision kann daher schon fast als Neufassung angesehen werden.

Dabei wurden folgende Kapitel neu eingefügt:

- Quality Management System
- Process Performance and Product Quality Monitoring System and Product Quality Review
- Management of Outsourced Activities and Purchased Materials
- Management of Review on the Quality Management System
- Monitoring of Internal and External Factors Impacting the Quality Management System
- Outcomes of Management Review and Monitoring

Die meisten Änderungen sollten sich in die vorhandenen Strukturen mit wenig Aufwand integrieren lassen.

### Generelles

Das neugefasste Kapitel erhält die Überschrift „Quality Management System“ (anstelle von „Quality Management“). Damit - wie auch im gesamten Text - wird deutlich gemacht, dass nicht nur Prinzipien der Qualitätssicherung vorgestellt werden, sondern konkrete diesbezügliche Systeme in den Unternehmen gefordert werden.

In der Einleitung wird herausgestellt, dass die obere Leitung (Senior Management“) für die Erreichung der Qualitätsziele verantwortlich ist.

Es wird betont, dass die Anwendung der im künftigen Annex 21 ausgewiesenen Prinzipien für ein Qualitätsmanagementsystem nach ICH Q10 weiterhin freiwillig bleiben.

### Quality Management System

Das Qualitätsmanagementsystem soll mehrere Ziele verfolgen:

- Sicherstellung der Marktversorgung
- Beherrschung und Überwachung der Prozesse
- Sicherstellung eines ständigen Verbesserungsprozesses

Das Senior Management wird dabei dafür verantwortlich gemacht, dass das Qualitätsmanagementsystem hinreichend mit personellen und sachlichen Ressourcen ausgestattet ist.

### Qualitätsmanagementhandbuch

Künftig wird ein Qualitätsmanagementhandbuch (oder ein vergleichbares Dokument) als Beschreibung des Qualitätsmanagementsystems gefordert. Die Inhalte sind:

- Qualitätspolitik
- Anwendungsbereich des Qualitätsmanagementsystems
- Prozesse des Qualitätsmanagementsystems einschließlich ihrer Abfolge, Verknüpfungen und Querbeziehungen
- Verantwortlichkeiten des Managements innerhalb des Qualitätssicherungssystems

Es ist zu erwähnen, dass das Kapitel 1 zwischen Management und Senior Management unterscheidet. Unter den Verantwortlichkeiten ist also nicht nur die Verantwortung der obersten Leitung zu subsumieren. Vielmehr sind die Verantwortlichkeiten aller Managementebenen darzustellen.

Es ist zu erwarten, dass die Behörden das Qualitätssicherungshandbuch als eigenständiges Dokument fordern und sich nicht damit zufrieden geben werden, wenn die Gesamtheit der SOPs zusammen mit den Organigrammen und Stellenbeschreibungen sowie ergänzt um die Qualitätspolitik zum Qualitätsmanagementsystem erklärt wird.



## Quality Unit

Künftig wird eine Quality Unit gefordert, die von der Produktion unabhängig sein muss. Die Quality Unit kann dabei durch getrennte QA- und QK-Organisationen als auch durch eine gemeinsame Organisationsseinheit realisiert werden.

Die Forderung erinnert deutlich an 21 CFR 211.22, unterscheidet sich jedoch dahingehend, dass keine spezifischen Verantwortlichkeiten ausgewiesen sind. Statt dessen heißt es: *„...that fulfils both certain quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities specified in GMP.“*

Im GMP-Leitfaden und seinen Anhängen sind jedoch bisher noch keine Aktivitäten spezifisch einer Qualitätssicherung zugewiesen. Vielmehr werden auch weiterhin in Kapitel 2.7 viele der klassisch einer QA zugerechneten Aufgaben in eine gemeinsame Verantwortung der Leiter von Produktion und Qualitätskontrolle gestellt.

Die neue Forderung zeigt daher vorläufig keine Auswirkungen sondern wird erst bedeutsam, wenn Folgeänderungen in anderen Kapiteln des EG GMP-Leitfadens vorgenommen werden.

Es empfiehlt sich daher, die Quality Unit bis auf weiteres so zu realisieren, dass die „in GMP der Qualitätssicherung zugewiesenen Aufgaben der Qualitätssicherung“ durch die Qualitätskontrolle wahrgenommen werden.

## Abweichungsmanagement und CAPA

In das Abweichungsmanagement wird die Forderung nach der Durchführung von Investigations aufgenommen. Die In-

vestigations sollen die Fehlerursache ermitteln sowie Corrective Actions und Preventive Actions (CAPA) aufzeigen.

Für die Investigations wird eine strukturierte Vorgehensweise gefordert. Die Investigation und ihre Schlussfolgerungen sind zu dokumentieren.

CAPAs werden auf ihre Wirksamkeit hin zu überwachen sein.

Ferner müssen Verfahren eingerichtet werden, die eine Information der obersten Leitung (Senior Management) bei schwerwiegenden Problemen wie ernsthaften Qualitätsreklamationen, Rückrufen oder behördlichen Anordnungen sicherstellen.

## Change Control

Der Begriff „Change Control“ wird künftig auch im GMP-Leitfaden verankert. Dazu werden Prinzipien eingeführt, die ähnlich bereits aus Teil II des EG GMP-Leitfadens und den entsprechenden Guidances to Industry der FDA bekannt sind.

Der Change Control Prozess muss eine Überprüfung mit einschließen, dass die mit dem Change beabsichtigten Ziele erreicht wurden.

## System Monitoring und Review Systeme

Ein umfangreiches Unterkapitel ist den Systemen zur Überwachung der Wirksamkeit der Qualitätsmanagement- und Herstellungsprozesse gewidmet.

Diese Systeme sollen sich an den Prinzipien des Qualitätsrisikomanagements orientieren, einen ständigen Verbesserungsprozess bewirken und die entsprechenden Kommunikationsprozesse mit beinhalten.

Für die Handhabung der dazu benötigten Informationsmengen sind entsprechende Tools, wie z.B. Datenmanagement und statistische Auswertungen, einzuführen.

Eine wesentliche Rolle wird dabei der Product Quality Review spielen. Es ist zu vermuten, dass dieses Kapitel „System Monitoring“ eingeführt wird, da die Behörden die Erfahrung gemacht haben, dass der Product Quality Review in vielen Unternehmen nicht als Qualitätssicherungstool gelebt wird sondern als formale Be- teuerung, dass die Spezifikationen geeignet sind, alle Abweichungen untersucht, die Änderungen unter Change Control erfolgten und die im Validierungsmasterplan ausgewiesenen Requalifizierungs- und Revalidierungsfristen eingehalten wurden.

## Management von Outsourcing Aktivitäten und eingekauften Materialien

Ein eigenständiges Unterkapitel beschreibt, wie Dienstleister für Outsourcing und Lieferanten zu qualifizieren und zu überwachen sind.

Dabei wird besonders herausgestellt („ultimately responsible“), dass der Arzneimittelhersteller die Gesamtverantwortung auch für die Beiträge der Lieferanten und Dienstleister zu seinem Produkt hat.

Dazu sind auch die eingehenden Materialien daraufhin zu überwachen, dass sie von genehmigten Lieferanten unter Nutzung der vereinbarten Lieferkette stammen. Diese Maßnahme muss als deutliche Reaktion auf das zunehmende Auftreten von Fälschungen auch bei Wirk- und Hilfsstoffen verstanden werden.



## Management Review des Qualitätsmanagementsystems und Monitoring der internen und externen Faktoren, die Einfluss auf das Qualitätsmanagementsystem haben

Das Erreichen der Ziele des Qualitätsmanagementsystems muss künftig durch einen Management Review überwacht werden. Dazu sollen auch Performance Indikatoren eingeführt werden, an denen die Wirksamkeit der verschiedenen Qualitätsmanagementsysteme gemessen werden kann.

Dabei sollen nicht nur interne Systeme betrachtet werden, sondern auch externe Gegebenheiten Berücksichtigung finden. Hierunter fallen neben den Dienstleistern und Zulieferern auch Änderungen in regulatorischen Vorgaben und der technische Fortschritt. Hierzu ist außerdem ein eigenes Monitoringsystem zu schaffen.

Als Ergebnis des Management Reviews werden u.a. Verbesserungen am Qualitätsmanagementsystem sowie Änderungen bei der Ressourcenzuweisung angeführt. Entsprechend bedeutende Angelegenheiten sollen dabei bis zum Senior Management eskaliert werden.

Daraus kann man ableiten, dass der Management Review selbst keine Angelegenheit der Geschäftsleitung ist. Der Review ist stattdessen dem „Management“ zugewiesen und nicht einer einzelnen Organisationseinheit. Damit ergibt sich ein Freiraum für die Ausgestaltung, der bei der Realisation genutzt werden kann.

So ist es vorstellbar, dass jede einzelne Organisationseinheit den Review für die sie betreffenden Systeme selbst durch-

führt und die Ergebnisse anschließend zusammengeführt und im „Management“ gemeinsam diskutiert werden.

Alternativ kann die Qualitätssicherung den Review durchführen und das Ergebnis wiederum im „Management“ gemeinsam diskutieren lassen.

## Qualitätsrisikomanagement

Das Qualitätsrisikomanagement soll auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und der Kenntnis des Prozesses basieren und sich am Schutz des Patienten orientieren. Aufwand, Formalität und Dokumentation soll sich dabei an den jeweils zu befürchtenden Risiken orientieren.

Für Weiteres wird auf den Annex 20 verwiesen.

## Weiteres Vorgehen bei der Revision

Die EG-Kommission nimmt bis zum 30. April 2010 Kommentare entgegen. Der Entwurf wird daraufhin von der GMP/GDP Inspectors Working Group gegebenenfalls noch angepasst. Anschließend wird er noch einmal zur erneuten Kommentierung veröffentlicht.

Dies macht deutlich, dass die Änderungen als von durchaus komplexer Natur betrachtet werden.

## Fazit

Die beabsichtigte Revision des Kapitels 1 zum EG GMP-Leitfaden Teil I betont die Bedeutung von Systemen und systematischen Managementprozessen für das Qualitätsmanagement.

Insoweit erinnern die Neuerungen sowohl an die Prinzipien der ISO 9001 als auch der „Guidance for Industry - Quality Systems Approach to

Pharmaceutical CGMP Regulations“ der FDA. Unternehmen, die bereits Erfahrung in der Umsetzung der beiden genannten Dokumente haben, dürften daher voraussichtlich keine ernsthaften Probleme mit der Umsetzung bekommen.

In der Neufassung werden künftig mehrere neue Systeme und Managementprozesse gefordert, die sich zum Teil auch durch Anpassung und Erweiterung bereits bestehender Prozesse und Systeme, wie z.B. den Product Quality Review, realisieren lassen.

Den Entwurf der Revision des Kapitels 1 zum EG GMP-Leitfaden Teil I finden Sie unter:

[http://ec.europa.eu/enterprise/newsroom/cf/document.cfm?action=display&doc\\_id=5587&user\\_service\\_id=1&request.id=0](http://ec.europa.eu/enterprise/newsroom/cf/document.cfm?action=display&doc_id=5587&user_service_id=1&request.id=0)