

GMP für Wirkstoffe: Audit-Qualität am Bericht erkennen

Dr. Stefan Kettelhoit

blue inspection body GmbH, Münster

Zusammenfassung

Inhaber einer Herstellungserlaubnis sind verpflichtet, die Einhaltung der Regeln Guter Herstellungspraxis (GMP) in ihrer gesamten Prozesskette sicherzustellen. Bei der Qualifizierung von Lieferanten von Wirkstoffen und kritischen Ausgangsmaterialien müssen sie dabei gemäß § 11 (2) AMWHV ausdrücklich „Überprüfungen vor Ort“ (Audits) vorsehen. Der resultierende Auditbericht dient dem Inhaber der Herstellungserlaubnis als Nachweis gegenüber seiner eigenen Überwachungsbehörde – darüber, dass er der Audit-Verpflichtung nachgekommen ist, vor allem aber darüber, dass er die GMP tatsächlich auf Basis nachvollziehbarer Beobachtungen bescheinigt hat.

Der folgende Beitrag zeigt, welche Kriterien ein Bericht erfüllen muss, um sicher darlegen zu können, dass der GMP-Status des Lieferanten beim Audit vor Ort in erforderlicher Tiefe geprüft wurde. Basierend auf dem „GMP Inspection Report – Community Format“ der EMEA wird zugleich ein Vorschlag entwickelt, wie sich Auditinhalte im Bericht eindeutig, verständlich und vor allem vollständig wiedergeben lassen.

Abstract

Manufacturing authorisation holders (MAHs) are obliged to ensure compliance with the Good Manufacturing Practices (GMP) throughout the complete process chain. According to § 11 (2) AMWHV suppliers of active pharmaceutical ingredients (APIs) and other critical raw materials/excipients must explicitly be qualified through on-site audits. The resulting audit report serves as objective evidence for the competent authority that the respective audit obligation has been fulfilled by the MAH and, moreover, that the GMP compliance status has been declared based upon comprehensible observations.

The following article covers necessary requirements for API audit reports aiming to demonstrate that the GMP status of a supplier has been reasonably and comprehensibly assessed during the onsite audit. Based upon the EMEA “GMP Inspection Report – Community Format” a proposal has been developed for the unambiguous, understandable and most importantly complete coverage of audit contents in the audit report.

Rechtliche und ökonomische Rahmenbedingungen

In den vergangenen Jahren haben sich Arzneimittelwirkstoffe, insbesondere jene für generische Produkte, zu einer Handelsware entwickelt. Es wird geschätzt, dass mehr als 80 % der in Europa und den USA für die Fertigarzneimittel-Herstellung verwendeten Wirk- und Ausgangsstoffe aus Drittländern stammen¹⁾ – mit kontinuierlich steigender Tendenz. Aus Kostengründen werden sie bevorzugt aus Produktionsstätten in Indien und China zugekauft.

Kostenersparnisse dürfen jedoch gerade bei Arzneimitteln und ihren Wirkstoffen keinesfalls zu Lasten der Produktqualität gehen. Der Inhaber der Herstellungserlaubnis ist deshalb gemäß Artikel 46 f der europäischen Richtlinie 2001/83/EG verpflichtet, für seine Arzneimittel „nur Wirkstoffe zu verwenden, die gemäß den Leitlinien guter Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe hergestellt wurden“. Gemeint sind dabei nicht etwa die GMP-Richtlinien des Drittstaates, in dem der Wirkstoff hergestellt wurde – und die sich von denen der EU durchaus unterscheiden können²⁾ –, sondern jene, die im Empfängerland gelten.

Für die Einfuhr und Verarbeitung von Wirkstoffen in Europa ist also

¹⁾ Vgl. EMEA (2006): Guidance on the occasions when it is appropriate for Competent Authorities to conduct inspections at the premises of Manufacturers of Active Substances used as starting materials (EMEA/INS/GMP/313538/2006).

²⁾ Vgl. Kettelhoit, Stefan (2009): Compliance of APIs with international GMP regulations. In: PharmaAsia, June 2009. www.pharmaasia.com

schon im Herstellungsland die EU-GMP-Richtlinie Teil II zu befolgen. Sie ist praktisch identisch mit der ICH-Richtlinie Q7. Letztere ist bei Wirkstoffherstellern aus Drittstaaten die bekanntere, weshalb im Folgenden immer die ICH Q7 referenziert wird. Die benannten Punkte finden sich identisch und an gleicher Stelle auch in der EU-GMP-Richtlinie Teil II.

Die in der Direktive 2001/83/EG vorgesehene Pflicht zur Prüfung des GMP-Standards von Lieferanten ist mit der AMWHV in nationales Recht übersetzt. §11 (2) legt fest, dass die „Durchführung von Überprüfungen vor Ort (Audits) durch hierzu ausreichend geschultes Personal des Arzneimittelherstellers [vorzusehen ist], soweit es sich um Hersteller von Wirkstoffen oder gegebenenfalls auch anderen kritischen Ausgangsmaterialien für die Arzneimittelherstellung handelt. Anstelle eigener Audits kann der Arzneimittelhersteller auf geeignete Kenntnisse Dritter zurückgreifen“. Die Vorbereitung und Durchführung solcher Audits ist an anderer Stelle bereits ausführlich vorgestellt worden.³⁾

Wie ernst solche Audits durch den Inhaber der Herstellungserlaubnis zu nehmen sind, macht die aktuell geplante Überarbeitung der EMEA Community Procedures deutlich (EMA/INS/GMP/23567/2009). Dort heißt es: „*Serious GMP non-compliance found at an active substance manufacturer means that manufacturing authorisation holders using the active substance in question as a starting material have failed to fulfil their legal obligations and therefore action may be taken against the manufacturing authorisation or QPs connected with it.*“⁴⁾ Regelmäßige Audits und aussagekräftige Auditberichte sind unabdingbar, um dieser Gefahr zu begegnen.

Noch deutlicher wird beispielsweise die dänische Arzneimittelbehörde Lægemiddelstyrelsen. In ihren „GMP

requirements for API – questions and answers“ gibt sie unter den Punkten 5 bis 7 vor: *“The pharmaceutical manufacturer must have audit reports on all its API manufacturers (in respect of manufacturing, packaging, repackaging, mixing, labelling, relabelling and supplementary labelling). ... From 17 December 2005 the medicinal products of an API manufacturer who is not audited are quarantined on inspection until the API manufacturer has been audited.”*⁵⁾

Jedoch mangelt es noch an einem Standard für die Dokumentation solcher Auditergebnisse. Dabei ist der Auditbericht das zentrale Medium zum Nachweis einer guten Herstellungspraxis der verwendeten Wirkstoffe – erst durch ihn wird nachvollziehbar, ob das Audit den Anforderungen gemäß durchgeführt wurde.

Dokumentation des GMP-Status

Für sachkundige Personen, die für die gute Herstellungspraxis eines Fertigarzneimittels verantwortlich sind, ist ein solcher Bericht oft wenig mehr als ein Kurzprotokoll, das die vor Ort gewonnenen Erkenntnisse knapp festhält. Das eigene Erleben der guten Herstellungspraxis scheint Beweis genug, der Bericht wird lediglich als eine notwendige, aber lästige und schwer umzusetzende Pflicht angesehen. Doch diese Sichtweise greift zu kurz.

Zum ersten, weil für die Überwachungsbehörden eben nicht die Erlebnisse der sachkundigen Person, sondern die Auditberichte ein zentrales Merkmal dafür sind, ob der Inhaber der Herstellungserlaubnis seine Lieferkette ausreichend geprüft hat¹⁾: *“Examination, by inspectors, of the audit programmes used by authorisation holders for conducting regular audits (every 2–3 years), including review of audit reports, is one of the primary means by which Competent Authorities will determine if manufacturing authorisation holders are in compliance with [Article 46(f) of Di-*

rective 2001/83/EC and Article 50(f) of Directive 2001/82/EC].“

Zum zweiten, weil der Bericht dem auditierten Lieferanten als Richtschnur oder besser noch als Anweisung dienen soll, Abweichungen von der guten Herstellungspraxis zu überdenken und abzustellen. Dazu aber müssen die gefundenen Regelverletzungen für ihn nachvollziehbar dargelegt werden.

Und zum dritten, weil die sachkundige Person immer häufiger nicht mehr diejenige ist, die Audits selbst durchführen kann – sei es aufgrund sprachlicher Hürden, aufgrund ökonomischer Zwänge oder weil die Weiterverarbeitung in Deutschland die Anwesenheit und 24-stündige Erreichbarkeit fordert. Third-Party-Audits finden immer größere Verbreitung: Im Auftrag der sachkundigen Person(en) eines oder mehrerer Arzneimittelhersteller reist ein Auftragsauditor zu den jeweiligen Herstellbetrieben, um den GMP-Standard der Wirkstoffproduktion zu prüfen und an seine Auftraggeber zu melden. Hier stellt der Auditbericht das einzige Medium dar, anhand dessen die sachkundige Person beurteilen können muss, wie es um die Produktionsqualität des von ihr zu verantwortenden Wirkstoffs im fernen Indien oder China bestellt ist.

■ AUTOR



Dr. Stefan Kettelhoit

ist seit 2007 Geschäftsführer der blue inspection body GmbH, der ersten akkreditierten Inspektionsstelle für Arzneimittelwirkstoffe in der EU. Zuvor war der promovierte Apotheker in verantwortlichen Funktionen für die Bayer AG und die Implanta AG tätig. Er ist IRCA/IATCA Lead Auditor für die ISO-Normen 9001 und 13485 sowie Qualified Person gemäß Direktive 2001/83/EG.

³⁾ Hösch, Christian: Planung und Durchführung von Audits in Europa, Asien und Südamerika. Pharm. Ind. 71, Nr. 6, 1035–1038 und Nr. 7, 1229–1233.

⁴⁾ EMEA (2009): Procedure for Dealing with Serious GMP Non-compliance or Voiding/Suspension of CEPs Thus Requiring Co-ordinated Administrative Action (EMA/INS/GMP/23567/2009).

⁵⁾ <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8127>

Ein Auditbericht muss also sämtliche GMP-relevanten Beobachtungen des Audits präzise, nachvollziehbar und vor allem vollständig wiedergeben.

Formaler Aufbau des Berichts

Ein festgelegter Standard für derartige Berichtsinhalte existiert bislang (noch) nicht. In der Praxis werden verschiedene Berichtsformen wie z. B. gegliederte Texte, Tabellen, Felder zum Ankreuzen und auch Mischformen verwendet. Vorzuziehen sind Berichte, die formal an den Aufbau des „GMP Inspection Report – Community Format“ der EMEA⁶⁾ angelehnt sind. Dies nicht zuletzt deshalb, weil die Überwachungsbehörden mit diesem Berichtsformat vertraut sind und so einen schnellen Überblick über das zugrundeliegende Audit gewinnen können. Dieses „Community Format“ der EMEA sieht folgende Elemente vor:

- Inspected site(s)
- Activities carried out
- Inspection date(s)
- Inspector(s)
- References
- Introduction
- Brief report of the inspection activities undertaken (scope of inspection; inspected area(s))
- Activities not inspected
- Personnel met during the inspection
- Inspectors findings and observations relevant to the inspection; and deficiencies (headings to be used: Overview of inspection findings from last inspection and the corrective action taken, Quality Management, Personnel, Premises and Equipment, Documentation, Production, Quality Control, Contract Manufacture and Analysis, Complaints and Product Recall, Self Inspection; Distribution and Shipment; Questions raised relating to the assessment of a marketing application;

Other specific issues identified; Site Master File)

- Miscellaneous (samples taken)
- Annexes attached
- List of deficiencies classified into critical, major and others
- Recommendations
- Summary and conclusions
- Name(s), Signatures(s), Organisation(s), Date

Das von den behördlichen Inspektoren verwendete Berichtsformat ist jedoch für wirkstoffspezifische GMP-Audits der pharmazeutischen Industrie nicht optimal. Zum ersten sind die Vorgaben zum zentralen, narrativen Teil des Auditberichts – also der „Inspectors findings and observations relevant to the inspection; and deficiencies“ – eher auf Fertigprodukte als auf Wirkstoffe ausgerichtet. Auf diesen Punkt wird im Weiteren noch einmal eingegangen. Zum zweiten sind einige Themen, die eigentlich in keinem Auditbericht fehlen sollten, nicht adressiert. Dies sind insbesondere

- die Darstellung des Audit-Umfangs,
- im Betrieb hergestellte Produktqualitäten (je nach Verwendungszweck),
- der Produktionsstatus während des Audits,
- eingesehene Dokumente und Dokumentenversionen,
- die Qualifikation des Auditors.

Bei einer späteren Beurteilung des Auditberichts kommt diesen Aspekten besondere Bedeutung zu. So sollte der Umfang des Audits im Bericht so klar wie möglich benannt werden. In den Dokumenten der EMEA ist lediglich vorgesehen, dass auf „Activities not inspected“ hingewiesen werden soll, falls dies erforderlich scheint. Eine nur selektive Darstellung der (nicht-)auditierten Bereiche würde es späteren Lesern des Auditberichts gerade nicht ermöglichen, den Auditumfang kritisch zu überprüfen.

Die Herstellung verschiedener Produktqualitäten im Betrieb hat unmittelbare Auswirkungen auf die Auditvorbereitung und die zu wählenden Auditschwerpunkte. Evidente

Beispiele ergeben sich im Bereich der Hilfsstoffe, die durch einen Hersteller häufig für die unterschiedlichsten Anwendungen produziert werden. Laktose wird in Dry-Powder-Inhalern (DPI) als Trägersubstanz für das Arzneimittel verwendet, zugleich aber auch im Tonnenmaßstab als Tabletten-Füllstoff hergestellt und zusätzlich auch in großen Mengen im Nicht-GMP-Umfeld eingesetzt. Für erstere Verwendung muss die Laktose natürlich erheblich höhere Qualitätsansprüche erfüllen – etwa hinsichtlich Reinheit, Keimfreiheit, Partikelgröße und Partikelformung. Besondere Wachsamkeit wäre dann beispielsweise auf Verpackung und Etikettierung, Lagerung und Wiederverwendung zu legen. Fehlt im Bericht aber der Hinweis auf verschiedene Herstellqualitäten, so kann ein späterer Leser kaum noch nachvollziehen, ob das Audit den vorhandenen Risiken tatsächlich Rechnung getragen hat.

Auch die Angabe, ob der zu auditierende Wirkstoff während des Audits überhaupt produziert wurde – und wenn ja, in welchem Syntheseschritt – ist von praktischer Relevanz. Aus Artikel 46 f der Richtlinie 2001/83/EG geht hervor, dass Lieferantenaudits grundsätzlich wirkstoffspezifisch zu erfolgen haben. Die Auditierung bei laufender Herstellung des Wirkstoffes ist also in jedem Fall zu empfehlen. In der Praxis ist ein Audit im laufenden Betrieb nicht in allen Fällen möglich. Und ein vollständiges Audit des gesamten Syntheseweges ist in der Praxis schon allein deshalb kaum zu bewerkstelligen, weil die einzelnen, teils sehr aufwändigen Herstellschritte zumeist sequentiell und häufig im Mehrschichtbetrieb ablaufen. Umgekehrt ist bei Audits häufig festzustellen, dass alle Anlagen des Betriebs „zufällig“ gerade gereinigt werden – so dass zwar die Reinigungspraxis, aber kaum die gute Herstellungspraxis auditiert werden kann. Ein Auditbericht sollte daher unbedingt eine Angabe zum Status der Produktion, zu den während des Audits hergestellten Stoffen und zu allen vor Ort auditierten Bereichen beinhalten.

⁶⁾ <http://www.emea.europa.eu/Inspections/GMPCompProc.html>

Neben der guten Herstellungspraxis auf dem „shop floor“ sind selbstverständlich auch die relevanten GMP-Unterlagen stichprobenartig zu prüfen, etwa die Standard Operating Procedures (SOP) des Unternehmens. Referenzierungen eingesehener Dokumente sollten den Beobachtungen zum entsprechenden Bereich zugeordnet werden – eingesehene SOPs zur Mitarbeiterschulung also dem Punkt „Personnel“, SOPs zu Rohwarenfreigaben dem Punkt „Materials Management“ und so fort. Weitere wichtige zu auditierende Dokumente sind in diesem Zusammenhang – neben den SOPs

- die häufig sehr umfangreiche Dokumentation zu Qualifizierungen und Validierungen (etwa Qualifizierung des Reinraums, Qualifizierung der Wasseranlage, Prozessvalidierungen, Reinigungsvalidierung sowie analytische Methodvalidierung),
- Herstellungsanweisungen und -protokolle,
- der Produkt Quality Review inklusive zufällig ausgewählter exemplarischer Dokumentationen zu Change-Control-Vorgängen, Failure Investigation, Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen,
- physikochemische und mikrobiologische Monitoring-Daten (Wasser bzw. Medien, Umgebungsbedingungen) sowie
- GMP-Trainingsnachweise.

Im Bericht sollte dabei nicht nur der Titel des jeweils eingesehenen Dokuments, sondern auch dessen Dokumenten- und Versionsnummer angegeben sein.

Im Falle eines Audits durch die sachkundige Person des Fertigarzneimittelherstellers ist die Frage nach der Qualifikation des Auditors nachrangig. In Anbetracht vermehrter Third-Party-Audits kommt dieser Frage größere Bedeutung zu. Denn die sachkundige Person hat die Kompetenz, Qualität und Unabhängigkeit des Auftragsauditors sicherzustellen und dies zu dokumentieren. Bei Auftragsauditors, die einem akkreditierten Unternehmen angehören, sind die entsprechenden Qualifikationsnachweise Teil der Akkreditie-

rung; dies erleichtert den Qualifikationsprozess erheblich. Andernfalls müsste zunächst an die Stelle der Lieferantenaudits ein Audit des mit diesem Lieferantenaudit zu beauftragenden Auditors treten – samt Auditbericht!

Inhaltliche Gliederung gemäß ICH Q7

Grundsätzlich soll der Auditbericht eine Gesamtschau über den GMP-Status ermöglichen. Im Fall eines Wirkstoffaudits sollte er also neben den oben diskutierten formalen Anforderungen insbesondere alle wesentlichen Inhalte der ICH Q7 abdecken (vgl. Tab. 1). Es bietet sich daher an, den narrativen Teil des Berichts – „Inspectors findings and observations relevant to the inspection; and deficiencies“ – den Kapiteln der ICH Q7 folgend zu gliedern. So wird in übersichtlicher Form sichergestellt, dass tatsächlich alle GMP-relevanten Bereiche thematisiert wurden.

Aus dem Bericht soll zusätzlich deutlich werden, welche GMP-Aspekte kursorisch und welche intensiv geprüft wurden. Angesichts des engen Zeitraums von im Regelfall nur ein- einhalb oder zwei Tagen ist es normalerweise erforderlich, eine Auswahl von nur wenigen intensiv beobachteten Teilbereichen zu treffen. Alle anderen Themen müssen zumindest überblicksartig berücksichtigt worden sein – auch dies soll der Auditbericht belegen. Beispielsweise sollten im Audit alle Lagerräume (Wareneingang, Lösungsmittel, Fertigware) zumindest kurz besichtigt werden. Denn sie geben Anhaltspunkte dafür, welche Produkte tatsächlich im Betrieb hergestellt werden – und in welchen Qualitäten und Syntheseschritten. Fände sich der zu auditierende Wirkstoff bereits im Wareneingangslager, so wäre dies ein starkes Indiz für Zukäufe von Dritten, die im Unternehmen dann möglicherweise nur umetikettiert werden. Als weitere Schwerpunkte für den Betriebsrundgang innerhalb eines oft straffen Auditzeitplans empfehlen sich die (vor- letzte und) letzte Synthesestufe inklusive der Reinigungs- und der

■ Tabelle 1

Die Kapitel der ICH Q7 dienen auch zur Gliederung des Auditberichts.

ICH Q7 / EU GMP Guide Part II

1. Introduction
2. Quality Management
3. Personnel
4. Buildings & Facilities
5. Process Equipment
6. Documentation and Records
7. Material Management
8. Production and In-Process Controls
9. Packaging and Identification
Labelling of APIs and Intermediates
10. Storage and Distribution
11. Laboratory Controls
12. Validation
13. Change Control
14. Rejection and Reuse of Material
15. Complaints and Recalls
16. Contract Manufacturers (Including Laboratories)
17. Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers
18. Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation
19. APIs for Use in Clinical Trials

Prozessschritte des häufig so genannten „post-processing“, d. h. z. B. Trocknung, Mahlung, Siebung und Verpackung. Diese Schritte beeinflussen die endgültige Produktqualität am stärksten, und die Auditierung auf Betriebsebene ist dementsprechend für die nachgelagerte Beurteilung des GMP-Status der Produktherstellung und der zugehörigen Produktdokumentation am wichtigsten. Mögliche Schwerpunkte beim Laborrundgang sollten – neben dem instrumentellen und nasschemischen Labor – das Rückstellmusterlager, die Klimakammern sowie die Handhabung und Aufbewahrung der Referenzstandards sein.

Um den Punkt der eventuell auf unterschiedlichen Synthesewegen hergestellten oder sogar zugekauften Wirkstoffqualitäten zu beleuchten, sollten sich im Auditbericht auch Angaben zu verwendeten Vorstufen, gelagerten und hergestellten Mengen

oder typischen Chargenrößen sowie gegebenenfalls Bilanzierungen zur Überprüfung der vorgefundenen und dokumentierten Materialmengen finden.

Zum Standard des Auditberichts sollte daher gehören, dass alle Beobachtungen nicht nur notiert, sondern diese Notizen entlang der Kapitel der ICH Q7 bzw. der EU-GMP-Richtlinie gegliedert sind. Nur so ist sichergestellt, dass der Bericht das Wissen des Auditors über den GMP-Status des inspizierten Betriebs vollständig wiedergibt. Auch wenn diese klar gegliederte Aufbereitung der Erkenntnisse erheblichen Mehraufwand für den Verfasser bedeutet, ist sie doch dringend anzuraten: Denn ein rein chronologischer „Erlebnisbericht“ ist keinesfalls geeignet, um den GMP-Status – oder die Qualität des eigentlichen Audits – aus dem resultierenden Bericht heraus beurteilen zu können.

Umgekehrt ist auch die reine Gliederung gemäß GMP-Richtlinie nicht immer ausreichend. Ein Beispiel: In Punkt 6.21 der ICH Q7 ist festgelegt, dass *“if equipment is dedicated to manufacturing one intermediate or API, then individual equipment records are not necessary if batches of the intermediate or API follow in traceable sequence”*. Wirkstoffhersteller verwenden den Begriff „dedicated equipment“ jedoch ganz unterschiedlich – von „in dieser Anlage wird nur der auditierte Wirkstoff hergestellt (aber auch in anderen Anlagen)“ bis hin zu „der auditierte Wirkstoff wird nur in dieser Anlage hergestellt (aber in verschiedenen Qualitäten)“. Entsprechend muss der Auditbericht eine klare Antwort darauf geben, welche Maschinen in der Produktion wie eingesetzt werden. Eine stichprobenartige Prüfung der jeweils vorhandenen Aufzeichnungen ist ohnehin selbstverständlich. Auch hier sollten die Ergebnisse festgehalten sein.

Gerade in asiatischen Unternehmen ist häufig zu beobachten, dass die Qualifizierung von Reinräumen auf die Lüftungsanlage reduziert wird. Im Auditbericht reicht also der reine Nachweis des Vorhandenseins einer Qualifizierungsdokumen-

tation (ICH Q7 Punkt 12.30) nicht aus: Sie sollte auch inhaltlich geprüft werden. Denn eine fehlende Qualifizierung des „Gesamtsystems Reinraum“ stellt eine Abweichung dar.

Abweichungen und Empfehlungen

Das „GMP Inspection Report – Community Format“ fordert von behördlichen GMP-Inspektoren, dass zu allen im Bericht festgestellten Abweichungen auch die jeweils verletzte GMP-Regel referenziert wird. Fallen im Labor beispielsweise Reagenzien ohne Verwendbarkeitsdatum auf, so wäre dies als Verstoß gegen Regel 11.16 der ICH Q7 (beziehungsweise der EU-GMP-Richtlinie) zu notieren.

Ein solches Vorgehen ist für beide Seiten hilfreich, stellt es doch sicher, dass der Auditor keine „gefühlten“, sondern nur Ist-Abweichungen notiert. Zugleich wird deutlich, wie der eingeforderte Soll-Standard aussieht.

Wichtig ist dieses Verfahren insbesondere dann, wenn das zugrundeliegende GMP-Regime des auditierten Unternehmens nicht der ICH Q7 folgt, sondern auf nationalen Regeln aufbaut. So legt beispielsweise Punkt 13.10 der ICH Q7 fest: *“A formal change control system should be established to evaluate all changes that may affect the production and control of the intermediate or API”*. In der GMP-Richtlinie der chinesischen SFDA sind solche Change-Control-Prozeduren (noch) nicht vorgeschrieben. Und die indische Schedule M behandelt mit Kapitel 26.5 zwar Änderungen am Produktionsprozess, betrachtet diese jedoch lediglich als Aufgabe für die Validierung: *“Significant changes to the manufacturing process, including any changes in equipment or materials that may affect product quality and/or the reproducibility of the process, shall be validated.”* Die klare Referenzierung der Abweichungen nach ICH Q7 sollte also selbstverständlich sein.

Gegebenenfalls sind über die ICH Q7 hinaus weitere Regelungen zu beachten, die in Drittstaaten nicht im-

mer ausreichend bekannt sind. So ist bei der Prüfung von Wasseranlagen zwar in der Regel monographiekonformes und kontinuierlich überwacht Wasser anzutreffen. Für EU-Importe von Wirkstoffen müssen jedoch z. B. auch die Anforderungen der „Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use“⁷⁾ beachtet werden. Um dem Lieferanten die Möglichkeit zu geben, derlei Abweichungen nachzuvollziehen und zu beheben, ist die eindeutige Benennung der zugrunde gelegten Regularien unabdingbar.

Eine Bewertung der gefundenen Abweichungen in die Kategorien „kritisch“, „schwerwiegend“ und „sonstig“ gehört zum fest etablierten Standard. Die genaue Definition, was jeweils als kritische, schwerwiegende oder sonstige Abweichung gilt, fehlt indes vielerorts. Da zwischen Auditor und Auditierendem hinsichtlich der Klassifizierung einer festgestellten Abweichung Zwist vorprogrammiert ist, empfiehlt sich eine klare Bewertung und Darstellung bereits während des Audits (und nicht erst im Auditbericht). Ein basierend auf dem „Community Format“ ausgearbeitetes Beispiel zeigt Tab. 2.

Aus den festgestellten Abweichungen wird der Auditor in seinem Bericht letztlich die klare Aussage treffen, ob die auditierte Herstellung des Wirkstoffes GMP-konform erfolgt – oder nicht. Es bietet sich an, den Bericht an dieser Stelle einem Review zu unterziehen durch eine zweite fachkundige Person, die nicht am Audit beteiligt war. Durch dieses Vier-Augen-Prinzip wird deutlich, ob tatsächlich alle erforderlichen GMP-Aspekte behandelt wurden, ob die Erkenntnisse präzise aufbereitet und verständlich dargestellt sind und ob das Ergebnis nachvollziehbar begründet ist. Dann steht auch einer Prüfung des Auditberichts durch die Überwachungsbehörde – oder durch die sachkundige Person eines pharmazeutischen Unternehmers – nichts mehr im Wege.

⁷⁾ EMEA (2002): Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use (EMEA/CPPMP/QWP/158/01/2002).

■ **Tabelle 2****Klassifikation von Abweichungen.**

| | |
|----------|--|
| Critical | <p>A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.</p> <p><i>Examples:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mix-ups (active ingredients, excipients, bulk product)</i> • <i>Mixing (active ingredients, excipients, bulk product, printed packaging material)</i> • <i>Contaminants / microbiological contamination of sterile products</i> • <i>Deviations/changes (missing active ingredient, wrong dosage of active ingredient with consequences that are harmful to health or life-threatening)</i> • <i>Contamination with serious medical consequences (solvents, pesticides)</i> • <i>Defect/deficiency that represents an offence requiring intervention by the authorities</i> • <i>Lack of main quality systems and their SOPs</i> • <i>Iterated appearance of major deviations</i> |
| Major | <p>A non-critical deficiency which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation; or which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice; or (within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation; or which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties; or a combination of several "other" deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such.</p> <p><i>Examples:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Significant non-compliance with the GMP rules or significant deviations from the EU GMP Guidelines</i> • <i>Inadequate discharge of the responsibilities of specialists from Quality Assurance</i> • <i>Significant deviations of the product from the DMF content</i> • <i>Deviations that may result in residues that are harmful to health (Critical/Major, depending on the substance and therefore the risk)</i> |
| Other | <p>A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice. (A deficiency may be "other" either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as a major or critical.)</p> <p><i>Examples:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Non-conformance to the GMP rules or deviations from the EU GMP Guidelines</i> • <i>Deviations of production and testing from the DMF</i> • <i>Deviations and changes</i> • <i>Missing documentation for processes proven to be correct</i> |

Zusammenfassung und Ausblick

GMP-Auditberichte sind der einzige Nachweis dafür, ob eine gute Herstellungspraxis tatsächlich auf Basis nachvollziehbarer Beobachtungen bescheinigt wurde. Sie müssen daher alle GMP-relevanten Erkenntnisse aus dem Audit eindeutig, verständlich und vor allem vollständig wiedergeben.

Derzeit fehlt noch ein klar definierter Standard dafür, wie ein solcher Bericht aufgebaut sein soll und welche Elemente er umfassen muss. Um den Kriterien der Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit gerecht zu werden, bietet sich eine Kapitelgliederung gemäß der ICH Q7 an.

Die Überwachungsbehörden achten neuerdings verstärkt darauf, dass die gute Herstellungspraxis über die gesamte Prozesskette hinweg gesichert ist⁸⁾. Zugleich drängt die Politik, ausgelöst durch immer häufiger vorkommende Arzneimittelfälschungen, mit dem EU-Pharmapaket auf eine noch strengere Überwachung. Die Industrie selbst schließlich setzt – nicht zuletzt aufgrund ökonomischer Erwägungen – immer stärker auf (shared) Third-Party-Audits. Damit steigt auf die Auditoren der Druck, entsprechend umfassende,

⁸⁾ Heisig Wolfgang / Amschler Uwe (2008): „Auditierung/Qualifizierung von Wirkstoffherstellern durch akkreditierte Stellen“. Pharm. Ind. 70, Nr. 12, 1459 – 1463.

nachvollziehbare Auditberichte vorzulegen.

Es liegt im Interesse der pharmazeutischen Unternehmer, auf einen entsprechenden internationalen Standard für Auditberichte hinzuwirken. Bestrebungen in diese Richtung unternimmt derzeit das amerikanische Rx-360 Consortium ebenso wie das International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC).

Korrespondenz:

Dr. Stefan Kettelhoit,
blue inspection body GmbH,
Hafenweg 18–20,
48155 Münster (Germany),
e-mail:
stefan.kettelhoit@blue-inspection.com