

Neues zur 56. Aktualisierung (Mai 2019)

Liebe Leserin, lieber Leser,

werden Arzneimittel zukünftig sicherer? Können die seit Februar zwingend erforderlichen Sicherheitsmerkmale – eine Serialisierungsnummer und ein Manipulationsschutz – das Eindringen gefälschter Arzneimittel in die Lieferkette tatsächlich verhindern? Auf diese Frage können wir heute noch keine Antwort geben. Dafür liefern wir Ihnen jedoch Antworten auf 110 Fragen, die sich um die praktische Umsetzung der **Serialisierung** drehen: Die Europäische Kommission hat sie in ihrem Q&A-Dokument aufgegriffen – und unsere Fachredaktion hat die Antworten für Sie übersetzt.

Die Überwachung des Arzneimitteltransports ist auch Thema des Kapitels **Monitoring**. Hier steht jedoch die Einhaltung des Temperaturkorridors im Vordergrund. In diesem Kapitel werden verschiedene Systeme beschrieben und ein Validierungskonzept vorgestellt. Außerdem zeigt Ihnen unser Experte Harald Flechl, wie Sie **Qualifizierung und Monitoring raumluftechnischer Anlagen** erfolgreich umsetzen.

Bei allen Überwachungsaktivitäten – sei es die Serialisierung oder das Monitoring – werden unzählige Daten erzeugt. Wie kann man sicherstellen, dass alle Daten korrekt und jederzeit abrufbar sind? Das Thema **Datenintegrität** beschäftigt nicht nur die Pharmabranche, sondern auch die US FDA. Die Antworten der FDA auf 18 wichtige Fragen rund um das Thema Datenintegrität finden Sie in der finalen Leitlinie dazu.

Was Sie sonst noch erwartet? Werfen Sie einen Blick in die Übersicht.

Beste Grüße,
Ihre Redaktion des GMP-BERATERS

Neue Inhalte:

GMP-Praxiswissen

- 3.J Qualifizierung von Räumen und raumluftechnischen Anlagen
- 3.K Monitoring raumluftechnischer Anlagen
- 3.Q Anhang 4: Muster-Prüfprotokoll
- 5.A Wasserqualitäten
- 24.L Monitoring

GMP-Regularien

- E.2 AMG (Arzneimittelgesetz)
- E.3 MPG (Gesetz über Medizinprodukte)
- E.4 AM-HandelsV
- F.1.1 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) – **nur CD und online** –
- F.1.2 Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV) – **nur CD und online** –
- G 1.2.1 Fragen und Antworten zu Sicherheitsmerkmalen, 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.4.13 EU-GMP-Leitfaden Anhang 13: Prüfpräparate
- I.18 Datenintegrität und cGMP-Compliance für Arzneimittel, Fragen und Antworten
- J.3.C ICH Q3C (R7) Verunreinigungen: Leitlinie für Restlösungsmittel

GMP-Praxiswissen

Kapitel 3 Räume

3.J Qualifizierung von Räumen und raumluftechnischen Anlagen

Die Betriebsräume und ihre Infrastruktur, zu welcher die raumluftechnischen Anlagen gehören, sind für die Arzneimittelqualität von wesentlicher Bedeutung. Daher ist eine Qualifizierung erforderlich. Die Qualifizierung soll sich auf die für die Produkt- und Personensicherheit wesentlichen Aspekte und Parameter aus der Risikobeurteilung beschränken; für alles Übrige, was für die technisch ordnungsgemäße Funktion der Räume und der raumluftechnischen Anlagen notwendig ist, genügt eine technische Abnahme nach GEP.

Grundlage anspruchsvoller Qualifizierungsprojekte ist ein auf den Nutzeranforderungen (URS) aufbauender Qualifizierungs-Masterplan. Man unterscheidet vier aufeinander folgende Qualifizierungsstufen. Der Abschluss einer jeden Qualifizierungsstufe wird mit einem Qualifizierungsbericht dokumentiert. Der Umfang der Qualifizierungsaktivitäten hängt von der Komplexität des Bauvorhabens und den Anforderungen der Produkte ab. Ausführliche Checklisten sollen helfen, den Qualifizierungsaufwand adäquat festzulegen. Die Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme sind mit ausreichender Häufigkeit zu evaluieren, um den qualifizierten Zustand zu bestätigen. Die Möglichkeit, dass im Laufe der Zeit kleinere Veränderungen auftreten, ist dabei in Betracht zu ziehen. Wo eine Requalifizierung erforderlich ist und in bestimmten zeitlichen Abständen erfolgt, sind die Zeitabstände zu begründen und Kriterien für die Requalifizierung festzulegen. (Ing. Harald Flechl)

3.K Monitoring raumluftechnischer Anlagen

Das Pharmamonitoring der raumluftechnischen Anlage dient der Messung, Registrierung und Speicherung von Daten, die für die Qualität von Arzneimitteln von Bedeutung sind und damit oft auch in die Chargendokumentation einfließen. Physikalische Daten, die kontinuierlich oder häufig zu erfassen sind, werden, zumindest bei Gebäuden für anspruchsvollere Produktionsaufgaben, in der Regel soweit als möglich elektronisch erfasst, weiterverarbeitet und langfristig gespeichert – weit über das Ablaufdatum der Arzneimittel hinaus. Ergänzende physikalische und insbesondere mikrobiologische Daten hingegen werden von Hand erfasst und protokolliert. Beide Datensätze, also diejenigen aus dem computergestützten Monitoring und diejenigen aus den manuellen Messungen, sind in periodischen Zeitabständen einer Trendanalyse zu unterziehen. Um sich anbahnende Probleme frühzeitig erkennen und ihnen rechtzeitig begegnen zu können, werden Warn- und Aktionsgrenzen festgesetzt. Bei deren Überschreitung werden Alarme ausgelöst, deren automatische und nicht löschbare Erfassung und Registrierung ebenfalls Aufgabe der computergestützten Pharmamonitoringsysteme ist. Computergestützte Monitoringsysteme sind validierungspflichtig. Das im GAMP 5 beschriebene V-Modell bietet eine geeignete Vorgehensweise für die Validierung. (Ing. Harald Flechl)

3.Q Anhang 4: Muster-Prüfprotokoll

Qualifizierungsdokumente sollen formal und inhaltlich korrekt sein. Um diesen Anforderungen zu genügen, wird oft viel Zeit für die Erstellung benötigt. Dieses Muster-Prüfprotokoll zeigt, welche Inhalte bei der IQ/OQ einer RLT-Anlage zu prüfen sind, und wie die Bearbeitung durch ein übersichtlich gestaltetes Formblatt vereinfacht werden kann. (Ing. Harald Flechl)

Für Online-Kunden steht das Muster-Prüfprotokoll auch als bearbeitbare Word-Datei zur Verfügung.

Kapitel 5 Pharmawasser

5.A Wasserqualitäten

Seit rund 2 Jahren erlaubt das Europäische Arzneibuch die „kalte“ Herstellung von Wasser für Injektionszwecke (WFI) durch Einsatz von Membrananlagen. Dieser Tatsache wurde nun Rechnung getragen: mit dem Supplement 9.7 entfällt die Wasserqualität Hochgereinigtes Wasser (HPW), die sich nur durch die Herstellungstechnologie von WFI unterschied. Aufgrund der Tatsache, dass HPW aber nach wie vor in diversen Zulassungsunterlagen von Arzneimitteln zu finden ist, dürfte diese Wasserqualität noch länger in der Praxis eingesetzt werden. Zudem gibt es in der Industrie noch Diskussionsbedarf, wie WFI mit kalten Verfahren exakt herzustellen ist. Die regulatorische Situation hierzu ist nicht eindeutig.

Änderungen gab es auch bei der Wasserqualität „Gereinigtes Wasser“: die Prüfung auf Schwermetalle wurde gestrichen. Stattdessen wird anhand der Leitfähigkeitswerte entschieden, ob eine Prüfung auf metallische Verunreinigungen erforderlich ist. Dazu ist eine Risikobewertung durchzuführen. (Dr. H. Bendlin, F. Röder)

Kapitel 24 Lagerung und Transport

24.L Monitoring

Eine Überwachung der Temperatur während des Transports ist vor allem in der Phase der Qualifizierung und Validierung erforderlich, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Transportbedingungen eingehalten werden. Aber auch in der Transportroutine ist ein zumindest stichprobenartiges Monitoring empfehlenswert. Neben der Temperatur können dabei weitere qualitätsrelevante Daten erfasst und aufgezeichnet werden.

Für das Monitoring können mobile Temperaturlogger eingesetzt werden. Diese sind preisgünstig und flexibel in der Anwendung, jedoch stehen die Daten erst nach dem Auslesen zur Verfügung. Vorteilhafter sind daher Telematiksysteme, die eine direkte Datenübertragung und -auswertung ermöglichen. Außerdem beinhalten Telematiksysteme weitere Funktionalitäten, die für einen qualitätsgesicherten Transport wichtig sind. Eine Kernfunktion jedes Monitoring-Systems ist die Alarmierung. Diese muss so konzipiert sein, dass Über- oder Unterschreitungen des vorgegebenen Temperaturbereichs zu einer Alarmmeldung führen, die unmittelbar in der Fahrerkabine angezeigt wird und je nach Ausgestaltung des Alarmplans auch an den Spediteur / Disponent weiter geleitet wird. Monitoringsysteme können gemäß dem im GAMP 5 beschriebenen V-Modell behördenkonform und zugleich effizient validiert werden. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Risikoanalyse. Die einzelnen Phasen der Validierung werden vorgestellt und die wichtigsten Inhalte erläutert. (Dr. C. Frick, Dr. N. Spiggelkötter, R. Röcker)

GMP Regularien

Kapitel E Regularien Deutschland

E.2 AMG (Arzneimittelgesetz)

Das Inkrafttreten der Delegierten Verordnung (EU) Nr. 2016/161 (Sicherheitsmerkmale für Arzneimittel-Verpackungen), führte zu einer Anpassung des deutschen Arzneimittelgesetzes. In §10 zur Kennzeichnung wurde neu Absatz 1 c hinzugefügt, der die Anforderungen der Delegierten Verordnung in nationales Recht umsetzt. Damit entspricht die im GMP-BERATER veröffentlichte Version des AMGs dem Stand vom 9. Februar 2019.

E.3 MPG (Gesetz über Medizinprodukte)

Das derzeit noch gültige Gesetz über Medizinprodukte wurde in §2 „Anwendungsbereich des Gesetzes“ sowie den §§40 und 41 zu „Strafvorschriften“ geändert. In allen drei Änderungen geht es um die Umbenennung der Strahlenschutzverordnung und der Röntgenverordnung in neu „Strahlenschutzgesetz“.

E.4 AM-HandelsV

Wie schon das AMG, erfuhr auch die AM-HandelsV eine Anpassung durch die Delegierte Verordnung (EU) Nr. 2016/161 (Sicherheitsmerkmale für Arzneimittel-Verpackungen), die seit dem 9. Februar 2019 in Kraft ist. Die Anpassungen betreffen die beiden Paragraphen 5 und 6:

- §5 Lagerung: Neben „festgestellten gefälschten Arzneimitteln“ wurde neu eine Formulierung zu Arzneimitteln aufgenommen, „bei denen ein Verdacht auf Fälschung vorliegt“.
- §6 Auslieferung: Absatz 1a wurde neu aufgenommen. Darin werden weitere Einrichtungen genannt, vor deren Belieferung der Großhändler die Sicherheitsmerkmale überprüfen muss.

Kapitel F Regularien Schweiz und Österreich

F.1.1 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG), Stand 1. Januar 2019

Die umfassenden Änderungen im Rahmen der ordentlichen Revision des HMG und das entsprechende Ausführungsrecht sind seit dem 1. Januar 2019 in Kraft. Aufgrund der zahlreichen Änderungen im Gesetz wurde das Verordnungsrecht für Arzneimittel einer Totalrevision unterzogen (VAM; SR 812.212.21). Mit der Revision des HMGs und den Anpassungen in den Verordnungen sollen eine Erleichterung des Marktzutritts für Arzneimittel, eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit sowie eine Erhöhung der Transparenz erreicht werden.

F.1.2 Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV)

Die Totalrevision der Arzneimittelverordnung erfolgte inklusive einer Totalrevision der AMBV (AMBV; SR 812.212.1). Die Gesetzesänderungen in Zusammenhang mit der Umsetzung der Medicrime-Konvention sowie die Bestimmungen der revidierten Arzneimittel-Bewilligungsverordnung sind am 1. Januar 2019 in Kraft getreten. Ziel der Revision ist eine Erhöhung der Arzneimittelsicherheit in der Schweiz. Ausgenommen von der Umsetzung der Medicrime-Konvention ist das Anbringen von Sicherheitsmerkmalen und -vorrichtungen auf Arzneimittelverpackungen. Dieser Vorgang ist in der Schweiz „freiwillig“, in der EU hingegen gesetzlich vorgeschrieben. Die genehmigten Änderungen verbessern unter anderem die Kontrolle und die Rückverfolgbarkeit der Medikamente in der Lieferkette.

Kapitel G Regularien Europa

G 1.2.1 Fragen und Antworten zu Sicherheitsmerkmalen, Version 14

Dieses Q&A-Dokument ist als Ergänzung zur Fälschungsschutzrichtlinie 2011/62/EU und der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 zu sehen, die zum 9. Februar 2019 in Kraft getreten ist. Das Dokument beantwortet häufig gestellte Fragen zur Umsetzung der Vorschriften über die Sicherheitsmerkmale von Human-

arzneimitteln. Es soll über die technischen Aspekte der Delegierten Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission informieren, um deren Umsetzung zu erleichtern. Das umfangreiche Dokument beinhaltet insgesamt 110 Fragen und Antworten, die 12 verschiedenen Themenschwerpunkten zugeordnet sind.

Sie erhalten dieses Dokument mit einer verlagsinternen deutschen Übersetzung.

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

und

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

Die Medizinprodukteindustrie ist in den letzten Jahren stetig gewachsen. Neue fortschrittliche Produkte kamen auf den Markt und eine zeitgemäße Anpassung des Gesetzes war notwendig. Das neue Konzept für die Regulierung von Medizinprodukten zielt darauf ab, ein hohes Gesundheitsschutzniveau für Patienten und Anwender zu gewährleisten, wobei die in diesem Bereich tätigen kleinen und mittleren Unternehmen berücksichtigt werden. Gleichzeitig werden hohe Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Medizinprodukte festgelegt, um den gemeinsamen Sicherheitsanforderungen in Bezug auf diese Produkte gerecht zu werden.

Mit den neuen Verordnungen werden die Vorschriften für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme von Medizinprodukten und deren Zubehör auf dem Markt der Union harmonisiert. Für Medizinprodukte (EU MDR) gilt eine Übergangsfrist bis Mai 2020, für In-vitro-Diagnostika (EU IVDR) bis Mai 2022.

Kapitel H EU-GMP-Leitfaden

H.4.13 EU-GMP-Leitfaden Anhang 13: Prüfpräparate

Mit dieser Aktualisierungslieferung erhalten Sie den Anhang 13 des EU-GMP-Leitfadens in Gegenüberstellung mit der offiziellen deutschen Übersetzung.

Kapitel I Gesetze und Richtlinien USA

I.18 Datenintegrität und cGMP-Compliance für Arzneimittel, Fragen und Antworten

Die US Food and Drug Administration (FDA) hat am 13. Dezember 2018 die finale Version ihrer Leitlinien zur Datenintegrität "Data Integrity and Compliance with Drug CGMP: Questions and Answers" veröffentlicht und ersetzt damit den Entwurf aus dem Jahr 2016.

Das 17-seitige Dokument ist in 18 Fragen und Antworten gegliedert.

Neben einer Definition der Begrifflichkeiten, wie z. B. Datenintegrität, Metadaten, Audit Trail, werden die Anforderungen an die Datenintegrität aus 21 CFR 210, 211 und 11 genauer beleuchtet. Gefragt ist ein risikobasierter Ansatz mit einer sinnvollen und effektiven Strategie zur Erhebung von verlässlichen und

genauen Prozessdaten. Diese sollen auf Prozesswissen und Erfahrungswerten aufbauen. Es wird aber auch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass wissenschaftlich fundiert begründet und belegt werden muss, wenn Daten nicht in den Entscheidungsprozess zur Freigabe mit einfließen.

Dieses wichtige Dokument stellen wir Ihnen mit verlagseigener, deutscher Übersetzung zur Verfügung.

Leseempfehlung der Redaktion: In der rechten Spalte Ihres GMP-BERATERS online finden Sie einen übersetzten Kommentar zum Q&A von Tim Sandle, der im Januar 2019 in der Fachzeitschrift „gmp review“ veröffentlicht wurde. Er befasst sich mit den Schlüsselthemen des Dokuments.

Kapitel J ICH-Leitlinien

J.3.C ICH Q3C (R7) Verunreinigungen: Leitlinie für Restlösungsmittel

Die Leitlinie ICH Q3C steht neu in der revidierten Version 7 zur Verfügung. Die Überarbeitung ist auf einen korrigierten PDE-Wert für Ethylenglycol zurückzuführen.

Ethylenglycol ist nun mit einem neuen PDE-Wert von 3,1 mg/Tag und einem Konzentrationsgrenzwert von 310 ppm gelistet (zuvor 6,2 mg/Tag und 620 ppm).

Anmerkung der Redaktion: Die ICH hat außerdem drei Begleitdokumente zur Leitlinie veröffentlicht. Sie beinhalten die Zusammenfassungen der Toxizitätsdaten, aus denen die PDEs abgeleitet wurden. Diese Begleitdokumente finden Sie als PDFs in der rechten Spalte des GMP-BERATERS online.

GMP-BERATER Online

Sie möchten auf die Online-Version des GMP-BERATERS umstellen?

- **GMP-BERATER Firmenlizenz**

Mit einer Firmenlizenz des GMP-BERATER Online können alle Mitarbeiter eines Unternehmens auf den vollen Umfang des GMP-BERATERS online zugreifen.

Dies ist eine kostengünstige Lösung, um möglichst vielen Personen einen einfachen Zugang zu GMP-Wissen zu ermöglichen.

- **GMP-BERATER Personenzulassung**

Die Personenzulassung erlaubt einer benannten Person den Zugriff auf den GMP-BERATER Online von überall auf der Welt.

Nutzen Sie alle Vorzüge der digitalen GMP-Wissensdatenbank, z. B. die komfortable Suchfunktion, Favoriten setzen und vieles mehr!

Testen Sie den GMP-BERATER Online kostenlos und unverbindlich!

GMP-BERATER Service

Wir optimieren den GMP-BERATER kontinuierlich für Sie weiter.

Für Kommentare oder Anmerkungen nutzen Sie einfach den „Fragen an die Redaktion“-Button in der oberen Symbolleiste. Wir freuen uns über Ihre Rückmeldungen!