

Qualitätssystem, Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung, Qualitätskontrolle,
Sachkundige Person...
Terminologie-Wirrwarr oder wirkliche
Notwendigkeit?

Symposium der Fachgruppe
Arzneimittelkontrolle/Pharmazeutische Analytik
Freiburg, 08./09. Oktober 2013

Inhalt

- Qualitätssysteme und Organisationen
 - In den EU GMP Richtlinien
 - Im EU GMP Leitfaden
 - In der AMWHV
 - Im 21 CFR 210/211 und anderen FDA Vorgaben
- Organisatorische Umsetzung im Unternehmen
 - Warum tun wir uns so schwer?
 - Redundante und kontraproduktive Lösungen
- GMV und GMP

Richtlinie 75/319

- Sachkundige Person
 - Aufgaben
 - Sachkunde
 - Erfahrung
 - Übergangsregelungen

Richtlinie 91/356 → 2003/94

- Sachkundige **Person**
- Pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem
 - Aktive Beteiligung der Geschäftsführung und des Personals der einzelnen betroffenen Bereiche
 - Gesamtheit aller vorgesehenen Maßnahmen, die getroffen werden, um sicherzustellen, dass die Arzneimittel die für den beabsichtigten Gebrauch erforderliche Qualität aufweisen;
- Qualitätskontroll**abteilung**
 - Von anderen Abteilungen unabhängig
 - Ein oder mehrere Kontrolllaboratorien zur Verfügung
 - Kontrolle der Fertigprodukte vor ihrer Freigabe
 - Überprüfung der Herstellerunterlagen

ICH Q10: Pharmazeutisches Qualitätssystem



EU GMP Leitfaden, Teil I

Kapitel	Titel	Status
1	Pharmazeutisches Qualitätssystem	Gültig ab 31. Januar 2013
2	Personal	Gültig ab 16. Februar 2014
3	„Premises and Equipment“	Entwurf zur Kommentierung*)
4	Dokumentation	Gültig ab 30. Juni 2011
5	Produktion	Entwurf zur Kommentierung*)
6	„Quality Control“	Entwurf zur Kommentierung*)
7	Ausgelagerte Tätigkeiten	Gültig ab 31. Januar 2013
8	„Complaints, Quality Defects and Product Recalls“	Entwurf zur Kommentierung*)
9	Selbstinspektion	<i>Nicht unter Revision</i>

*) Öffentliche Kommentierungsphase endete 18. Juli, 2013

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 1

- Revision 28. Juni 2012, **in Kraft seit 31. Januar 2013**
 - Weitreichende Änderungen
 - Setzt Konzepte und Anforderungen der ICH Guideline Q 10 um.
- Neuer Titel
 - Statt "Quality Management" jetzt "**Pharmaceutical Quality System**"
 - *Manufacturer need a comprehensively designed and correctly implemented Pharmaceutical Quality System*
 - *... incorporating GMP and Quality Risk Management*
 - *... including Quality Control and Product Quality Review*
- **Senior management** has the ultimate responsibility to ensure an effective Pharmaceutical Quality System is in place, adequately resourced and that roles, responsibilities, and authorities are defined

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 1

- Neue Elemente des **Qualitätsmanagementsystem** *)
 - Verantwortlichkeit des Managements
 - Beherrschung der Prozesse ("State of Control")
 - **Management Review**
 - kontinuierliche Verbesserung von Produkten, Prozessen und des Systems selbst
 - **Monitoring** von Produkten und Prozessen
 - **Kontinuierliches Verbesserungssystem**
 - Angemessene Tiefe von Untersuchungen
 - Angemessenes System von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen (**CAPA**)
 - Dokumentation des QM Systems → QM Handbuch!

*) löst den bisherigen Begriff Qualitätssicherungssystem ab!

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 2, Revision

- **Personal**, gültig ab **16. Februar 2014**
 - Definiert Verantwortlichkeiten von :
 - Hersteller/Inhaber Herstellerlaubnis
 - Personal in Schlüsselstellungen
 - Leiter der Herstellung
 - Leiter der Qualitätskontrolle
 - Sachkundige Person (Qualified Person)
- } Müssen voneinander unabhängig sein – beide können sachkundige Person sein (!)
- Persönlich-rechtliche Haftung nach jeweiligen nationalen Gesetzen für Hersteller und Sachkundige Person
- **Neu** in der aktuellen Revision
 - Je nach Größe und Struktur eines Unternehmens **kann zusätzlich** ein separater Leiter der Quality Assurance oder Leiter der Quality Unit bestimmt werden

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 2, Revision

- Senior Management should appoint **Key Management Personnel** including the **head of Production**, the **head of Quality Control**, and **if at least one of these persons is not responsible** for the duties described in Article 51 of Directive 2001/83/EC1, **an adequate number, but at least one, Qualified Person(s)** designated for the purpose.
- Normally, key posts should be occupied by full-time personnel.
- The **heads of Production** and **Quality Control** must be **independent from each other**.
- In large organisations, it may be necessary to delegate some of the functions listed in 2.6 and 2.7.
- Additionally **depending on the size and organisational structure** of the company, a **separate Head of Quality Assurance** or **Head of the Quality Unit** *may* be appointed.

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 2, Revision

- Die Aufgaben der Sachkundigen Person sind in Artikel 51 der Richtlinie 2001/83/EG beschrieben
 - Zusammenfassung:
 - Für innerhalb der EU hergestellte Arzneimittel sicherstellen, dass jede Charge in Übereinstimmung mit den Richtlinien und der Zulassung produziert und geprüft wurde
 - Für außerhalb der EU hergestellte Arzneimittel sicherstellen, dass jede importierte Charge im Einfuhrland entsprechend Artikel 51 geprüft wurde
 - Eintrag der Zertifizierung in einem Register oder einem gleichwertigen Dokument

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 2, Revision

- Verantwortung Leitung der Produktion (Herstellung)
 - Sicherstellung, dass Produkte gemäß Anweisungen hergestellt und gelagert werden
 - Genehmigung der Herstellungsanweisungen und Sicherstellung, dass sie eingehalten werden;
 - Sicherstellung, dass die Herstellungsprotokolle von einer befugten Person überprüft und unterschrieben werden
 - Kontrolle der Qualifizierung und Wartung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung
 - Sicherstellung der notwendigen Validierungen
 - Sicherstellung der erforderlichen anfänglichen und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 2, Revision

- Verantwortung Leitung der Qualitätskontrolle
 - Billigung oder Zurückweisung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware **und Fertigprodukten**;
 - Sicherstellung, dass alle Prüfungen durchgeführt werden;
 - Genehmigung von Spezifikationen, Anweisungen zur Probenahme, Prüfmethoden und anderen Verfahren der Qualitätskontrolle;
 - Genehmigung und Überwachung von Auftragslabors
 - Kontrolle der Qualifizierung und Wartung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung
 - Sicherstellung der notwendigen Validierungen
 - Sicherstellung der erforderlichen anfänglichen und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung
 - Weitere Verantwortlichkeiten siehe Kapitel 6 (in Revision)

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 2, Revision

- “The heads of Production, Quality Control and *where relevant, Head of Quality Assurance* or Head of Quality Unit, generally have some *shared, or jointly exercised*, responsibilities:
 - Genehmigung schriftlicher Verfahrensbeschreibungen und anderer Dokumente und ihrer Ergänzungen;
 - Überwachung und Kontrolle der Umgebungsbedingungen bei der Herstellung;
 - Betriebshygiene;
 - Verfahrensvalidierungen
 - Schulung;
 - Genehmigung und Überwachung von Materiallieferanten
 - Genehmigung und Überwachung von Lohnherstellern und anderen GMP Dienstleistern

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 2, Revision

- Festlegung und Überwachung der Lagerungsbedingungen für Material und Produkte
- Aufbewahrung von Protokollen;
- Überwachung der Einhaltung von GMP
- Überprüfungen, Untersuchungen und Probenahme zur Überwachung der Produktqualität
- Teilnahme am Management Review
- Sicherstellung von zeitnahen und effektiven **Kommunikations- und Eskalationsprozessen** zur Information des **Senior Management** bei Qualitätsproblemen

EU GMP Leitfaden, Teil I, Kapitel 2, Revision

- Leiter der Qualitätssicherung
 - Where such a function exists usually **some of the responsibilities described in 2.6, 2.7 and 2.8 are shared with the Head of Quality Control and Head of Production** and senior management should therefore take care that roles, responsibilities, and authorities are defined
- QA **neben** Produktion und QC
- Keine **übergeordnete** Verantwortung
- Keine Überwachung der Produktion und QC durch QA

Betriebsverordnung - AMWHV

- § 2 Begriffsbestimmungen
 - 4. ... ist **Qualitätsmanagementsystem (QM-System)** ein System, das die **Qualitätssicherung**, die **Gute Herstellungspraxis** oder die Gute fachliche Praxis einschließlich der **Qualitätskontrolle** und der periodischen **Produktqualitätsüberprüfungen** beinhaltet...

- § 3 Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis
 - Die Betriebe und Einrichtungen müssen ein funktionierendes **Qualitätsmanagementsystem (QM-System)** entsprechend Art und Umfang der durchgeführten Tätigkeiten betreiben

Betriebsverordnung - AMWHV

- § 12 Personal in leitender und in verantwortlicher Stellung
 - 1) Der Verantwortungsbereich der sachkundigen Person ist nach Maßgabe von § 19 des Arzneimittelgesetzes schriftlich festzulegen.
 - Aufgaben **Leitung der Herstellung**
 - Aufgaben **Leitung der Qualitätskontrolle**
 - Die Leitung der Herstellung und die Leitung der Qualitätskontrolle **muss voneinander unabhängig** sein.

US Code of Federal Regulations

- CFR, Title 21 Foods and Drugs Parts 1-1404
 - Food Stuff
 - Cosmetics
 - Drugs
 - Devices
- **Part 210 & 211 - cGMP for Finished Pharmaceuticals**
- Part 600 - Biological Products
- Part 606 - cGMPs for Blood & Blood Components
- Part 820 - Quality Systems Regulation (Finished Devices Intended for Human Use)
- Part 3 & 4 – Combination Products

21 CFR Parts 210 & 211

- Definiert Verantwortlichkeiten von :
 - Manufacturer (→ Senior Management)
 - Quality Control Unit
- 21 CFR 210.3 (15):
 - Quality control unit means any person or organizational element designated by the firm to be responsible for the duties relating to quality control
- Im Gegensatz zu den Europäischen GMP Anforderungen gibt es keine definierte Verantwortung der Produktion für die Einhaltung von GMP!

FDA Quality Systems Guidance

- Guidance for Industry - Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, final, September 2006
 - This guidance uses the term **Quality Unit** (and **Quality Control Unit** when directly quoting 21 CFR 210 and 211) to reflect modern practice while remaining consistent with the CGMP definition in 21 CFR 210.3(b)(15).
 - The concept **Quality Unit** is also consistent with modern quality systems in ensuring that the various operations associated with all systems are appropriately conducted, approved, and monitored.

FDA Quality Systems Guidance

- ...Current **industry practice** generally **divides the responsibilities of the Quality Control Unit**... between **quality control** and **quality assurance** functions.
 - **Quality Control** usually consists of testing of selected in-process materials and finished products to evaluate the performance of the manufacturing process, and to ensure adherence to proper specifications and limits.
 - **Quality Assurance** primarily includes the review and approval of all procedures related to production, maintenance, and review of associated records, and auditing, and performing trend analyses.

FDA Quality Systems Guidance

- **Quality Assurance** – proactive and retrospective **activities** that provide confidence that requirements are fulfilled
- **Quality Control** – the **steps** taken during the generation of a product or service to ensure that it meets requirements and that the product or service is reproducible
- **Quality Management** – accountability for the successful implementation of the quality system
- **Quality Unit** – A group organized within an organization to promote quality in general practice

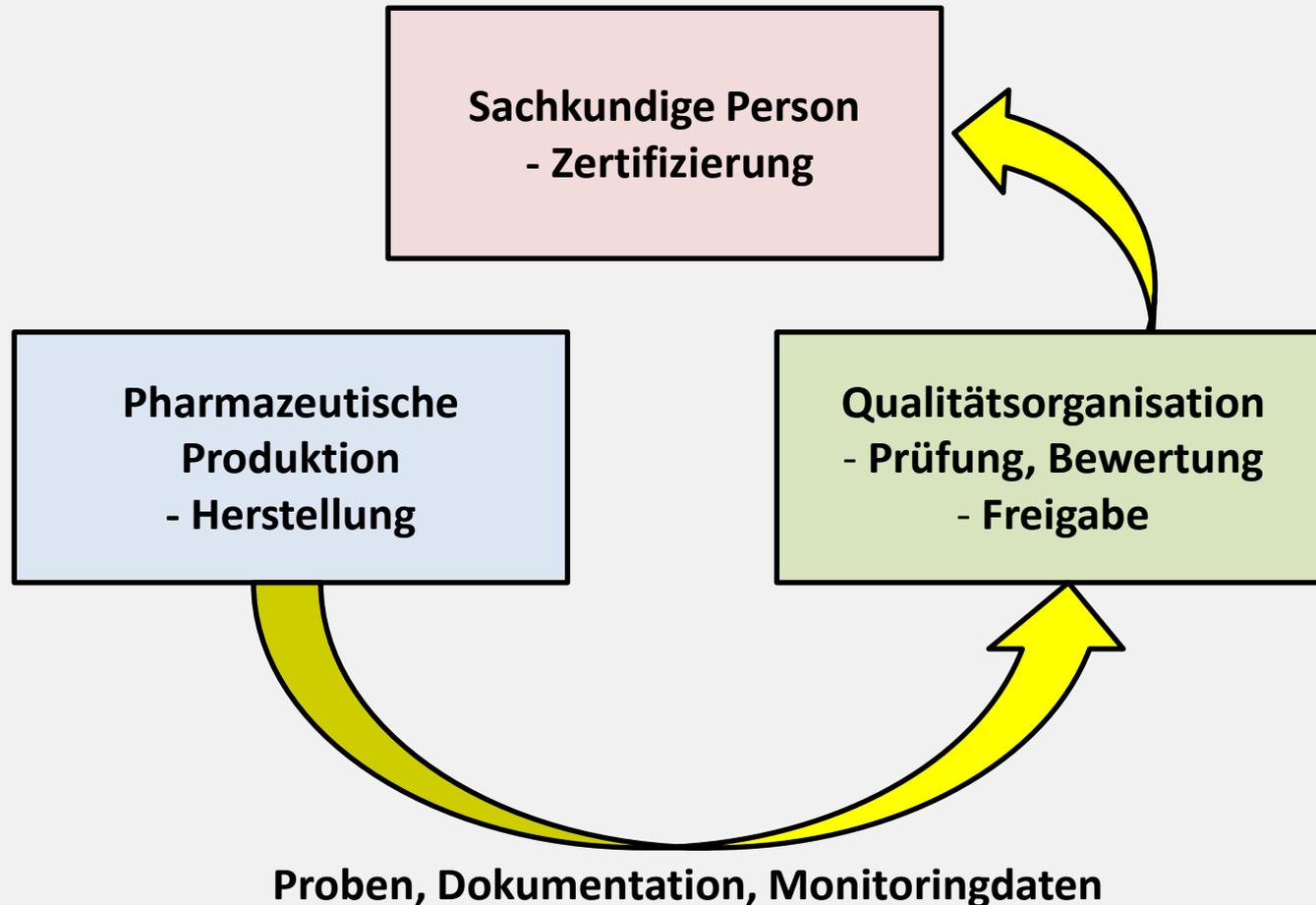
Fragen

- Müssen alle Firmen eine QA Abteilung neben der QC haben?
- Kann QS/QM auch ein System sein – regelmäßige Treffen, Verknüpfung von Verantwortlichkeiten?
- Macht es in kleineren Firmen Sinn, dass die QP auch Leiter/in QC ist?
- Überwacht die QA die QC – oder sind sie arbeitsteilig unterwegs?
- Ist QC wirklich eine Produktionseinheit die Analysenergebnisse erarbeitet und daher einer „unabhängigen“ QA unterworfen sein sollte?

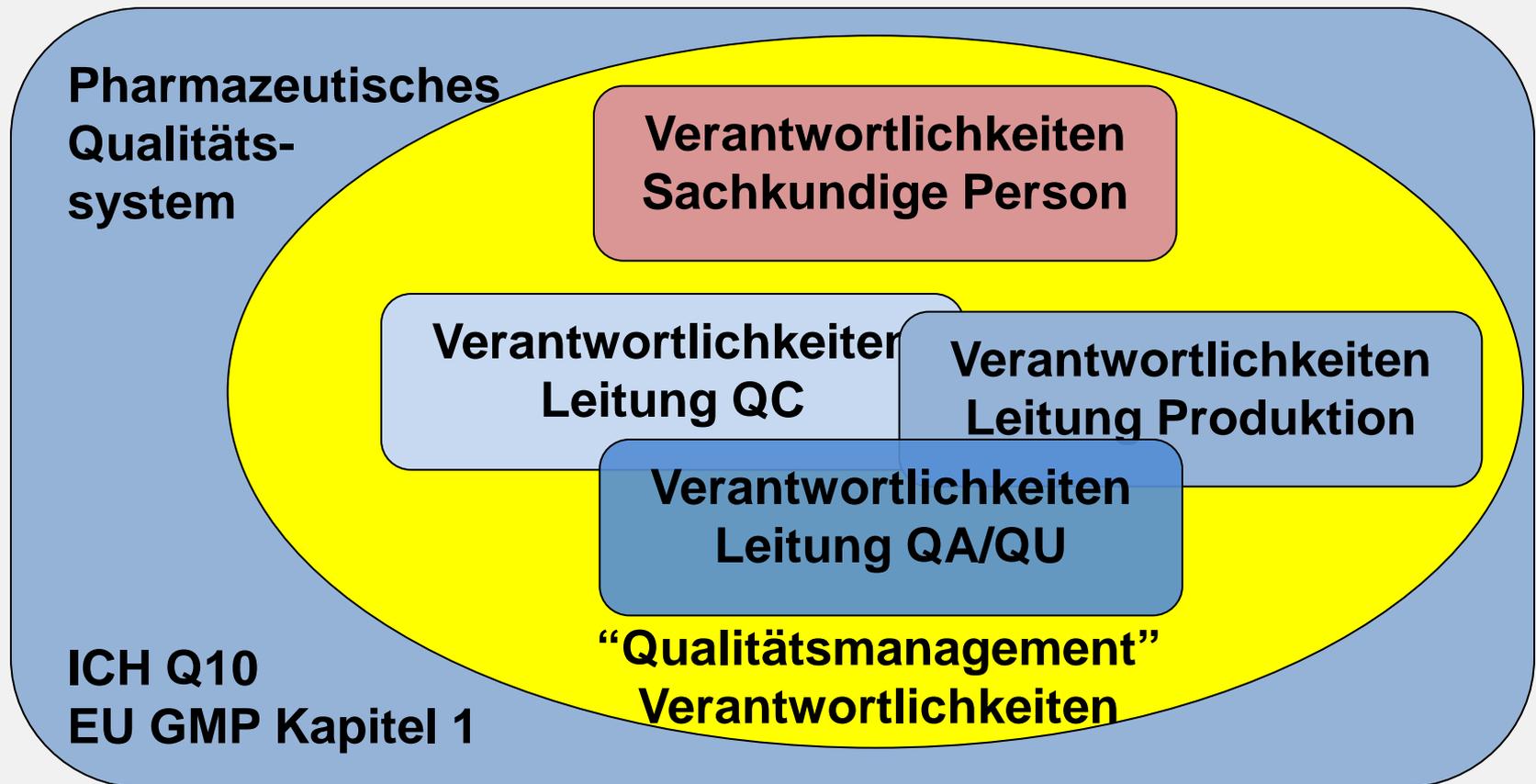
- So viele Berichte. So viele Fragen
(Bertold Brecht, Fragen eines lesenden Arbeiters, 1935)



Antworten?



Antworten?



-
- Noch weitere Fragen??
 - Danke für die Aufmerksamkeit

Bernd Renger Consulting
78315 Radolfzell
Mögginger Steig 28
78315 Radolfzell
bernd.renger@br-consult.eu
<http://renger-consulting.com/>