



ZL

GMP Wirkstoffe und Rezeptursubstanzen Probleme und Lösungsansätze

Dr. Mona Tawab
Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker

a) Verunreinigte Arzneimittel

- 1987 Pethidin kontaminiert mit 4-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (MPTP)
- 1995 Dequalinumchlorid kontaminiert mit nahezu 20% quaternärer Nebenprodukte
- 1998 Erythromycin kontaminiert mit Chloroform, Xylene, und anderen Chemikalien
- 1997 Fluoxetin aus Asien kontaminiert mit zahlreichen Verunreinigungen
- 2000 Diclofenac-Na kontaminiert mit N-phenyl-2,6-dichloroanilin
- laufend: Schwermetalle in niedermolekularen organischen Säuren und Pflanzen aus China

Weitere Beispiele:

Fluorescein, Trimethoprim, Tropicamchlorid

b) Todesfälle durch verunreinigte Arzneistoffe

- 1990 Paracetamol syrup kontaminiert mit Diethylenglykol-haltigem Glycerin (80 Tote)
- 1990 Tryptophan-Affäre: Änderung des Herstellungsprozesses führte zu zusätzlichen Verunreinigungen (30 Todesfälle)
- 2000 Gentamycin in hohen Konzentrationen (off-label) (60 Todesfälle in USA)
- 2007 Heparin verunreinigt mit übersulfatiertem Chondroitinsulfat (über 100 Tote in USA)
- 2006-9 Diethylenglykol in Glycerin aus China: Dutzende von Toten in Panama und Nigeria

Heparin-Skandal

Tod bewusst in Kauf genommen

Die lebensgefährliche Verunreinigung von Heparin war offenbar Absicht. Die chinesischen Hersteller haben das Medikament mit einer chemischen Substanz gestreckt.

25.04.2008

Gefährliche Spur nach China



Bundesbehörde nimmt Heparin vom Markt

Die deutsche Arzneimittelbehörde hat potentiell gefährliches Heparin vom Markt genommen. Der Blutverdünner war offenbar mit Substanzen aus China verunreinigt - und kann schwere allergische Reaktionen auslösen. Der Skandal könnte internationale Dimensionen annehmen.

7.03.2008 **SPIEGEL ONLINE**

The never-ending story

ZL

...aufgrund von CEP-Rückrufen nach

dem in Verkehr bringen von Arzneimitteln

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vertritt darüber hinaus die Auffassung, dass auf der Grundlage der Inspektionsergebnisse weder bestätigt werden kann, dass früher in der Betriebsstätte hergestellte Chargen von Clopidogrelbesilat von einwandfreier pharmazeutischer Qualität waren, noch dass sichergestellt werden kann, dass in Zukunft und zu jeder Zeit eine solche gewährleistet ist. Der CHMP hat deshalb empfohlen, die genannte Betriebsstätte aus der Liste der genehmigten Standorte zu streichen.

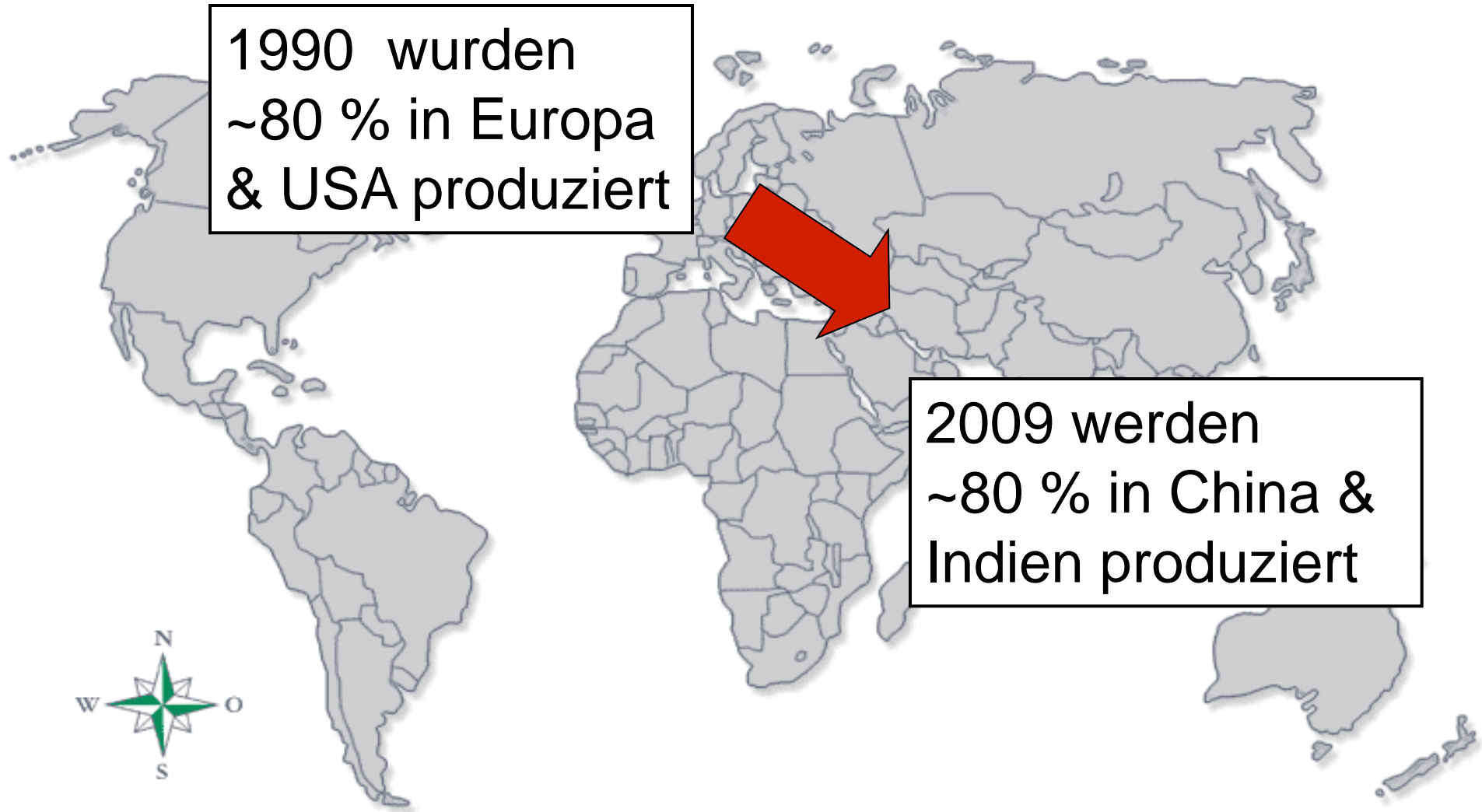
Unsere größte Herausforderung:

ZL

...die Globalisierung der Arzneimittelproduktion

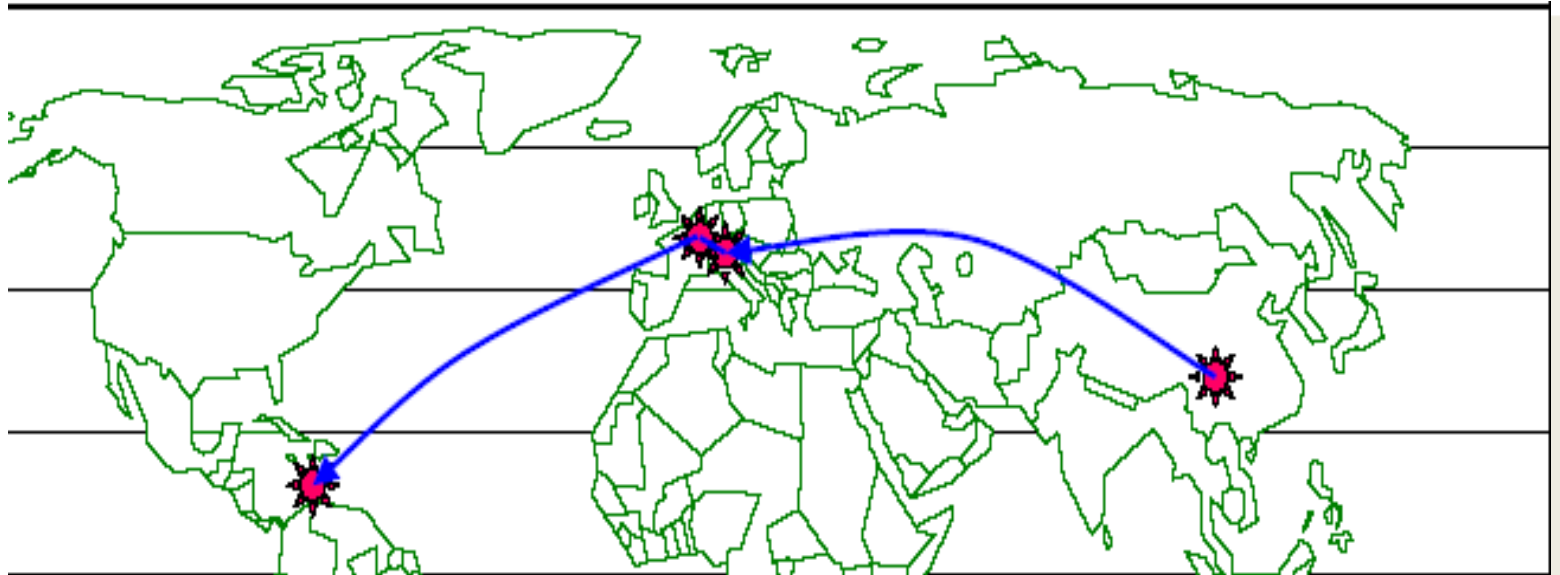
1990 wurden
~80 % in Europa
& USA produziert

2009 werden
~80 % in China &
Indien produziert



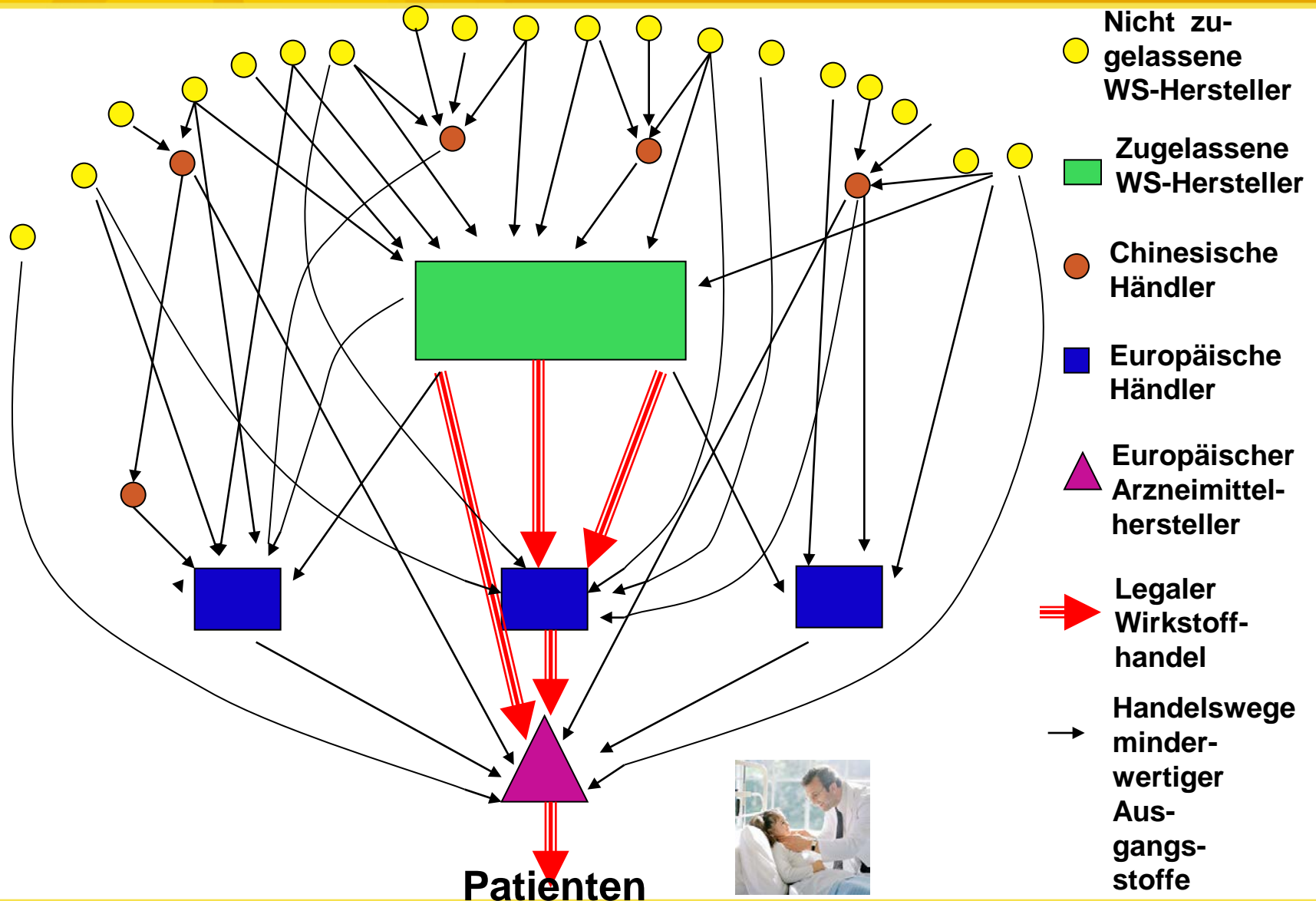
Der Weg des kontaminierten Glycerols:

ZL



Der Weg unserer importierten Wirkstoffe...

ZL



EU-Recht:

Richtlinie 2001/83/EG Artikel 46

- f) die Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraxis für Arzneimittel einzuhalten und nur Wirkstoffe zu verwenden, die gemäß der guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe hergestellt und gemäß der guten Vertriebspraxis für Wirkstoffe vertrieben wurden. Zu diesem Zweck überprüft der Inhaber der Herstellungserlaubnis, ob der Hersteller und die Vertreiber der Wirkstoffe die gute Herstellungs- und Vertriebspraxis einhalten, indem er Audits an den Herstellungs- bzw. Vertriebsstandorten des Herstellers bzw. der Vertreiber der Wirkstoffe vornimmt. Der Inhaber der Herstellungserlaubnis überprüft die Einhaltung entweder selbst oder — unbeschadet seiner Verantwortung nach dieser Richtlinie — durch eine von ihm vertraglich beauftragte, für ihn handelnde Einrichtung.

Ausgangsstoffe

- 5.25 Der Einkauf der Ausgangsstoffe ist ein wichtiger Vorgang, an dem Personal beteiligt sein sollte, das über die Lieferanten sehr genaue und gründliche Kenntnisse hat.
- 5.26 Ausgangsstoffe sollten nur von zugelassenen Lieferanten bezogen werden, die in der entsprechenden Spezifikation genannt werden und, wo möglich, direkt beim Hersteller. Es wird empfohlen, dass der pharmazeutische Hersteller die von ihm festgelegten Spezifikationen für Ausgangsstoffe mit den Lieferanten diskutiert. Es ist von Vorteil, dass alle Gesichtspunkte der Produktion und Kontrolle des jeweiligen Ausgangsstoffs, einschließlich der Anforderungen an dessen Handhabung, Kennzeichnung und Verpackung sowie Beanstandungen und Zurückweisungsverfahren mit dem Hersteller und Lieferanten erörtert werden.

Neu: Draft Revision von Kapitel 5 des EU GMP-Leitfaden Teil I:

5.26 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, should be documented as part of the pharmaceutical quality system. The level of supervision should be proportionate to the risks posed by the individual materials, taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the medicinal product. The supporting evidence for each supplier / material approval should be maintained. Staff involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved. Where possible starting materials should be purchased directly from the manufacturer of the starting material.

The quality requirements established by the manufacturer for the starting materials should be discussed and agreed with the suppliers. Appropriate aspects of the production, and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a quality agreement or specification.

Neu: Draft Revision von Kapitel 5 des EU GMP-Leitfaden Teil I:

Supply chain traceability should be established and the associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance.

The supply chain and traceability records for each active substance (including active substance starting materials) should be available and be retained by the EEA based manufacturer or importer of the medicinal product.

Produktqualitätsüberprüfung

1.5 Es sollten regelmäßig periodische oder wiederkehrende Qualitätsüberprüfungen aller zugelassenen Arzneimittel einschließlich der nur für den Export bestimmten Produkte mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit des gegenwärtigen Prozesses und die Geeignetheit der aktuellen Spezifikationen sowohl für die Ausgangsstoffe als auch für das Fertigprodukt zu verifizieren, um Trends hervorzuheben sowie Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte und Abläufe zu identifizieren. Solche Überprüfungen sollten normalerweise unter Berücksichtigung vorhergehender Überprüfungen jährlich durchgeführt und dokumentiert werden und mindestens Folgendes beinhalten:

- (i) Eine Überprüfung der für das Produkt eingesetzten Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien, besonders von solchen, die aus neuen Quellen bezogen werden.

7.1 Allgemeine Kontrollen

7.10 Es sollte schriftliche Verfahren für die Annahme, Identifikation, Quarantäne, Lagerung, Handhabung, Probenahme, Prüfung und Genehmigung oder Zurückweisung von Materialien geben.

7.11 Hersteller von Zwischenprodukten und/oder Wirkstoffen sollten über ein System zur Bewertung der Lieferanten von kritischen Materialien verfügen.

7.12 Materialien sollten nach einer festgesetzten Spezifikation von einem oder mehreren von der (den) Qualitätssicherungseinheit(en) genehmigten Lieferanten bezogen werden.

7.13 Wenn der Lieferant eines kritischen Materials nicht gleichzeitig Hersteller des Materials ist, sollte dem Hersteller von Zwischenprodukten und/oder Wirkstoffen der Name und die Adresse des Materialherstellers bekannt sein.

7.14 Eine Veränderung der Lieferquelle für kritische Rohmaterialien sollte gemäß Abschnitt 13 Änderungskontrolle vollzogen werden.

Neu: Draft Revision von Kapitel 5 des EU GMP-Leitfaden Teil I:

Audits should be carried out at the manufacturers and distributors of active substances to confirm that they comply with the relevant good manufacturing practice and good distribution practice requirements. The holder of the manufacturing authorization shall verify such compliance either by himself or through an entity acting on his behalf under a contract. For veterinary medicinal products, audits should be conducted based on risk.

Audits should be of an appropriate duration and scope to ensure that a full and clear assessment of GMP is made; consideration should be given to potential cross-contamination from other materials on site. The report should fully reflect what was done and seen on the audit with any deficiencies clearly identified. Corrective and preventive actions should be implemented.

Further audits should be undertaken at intervals defined by the quality risk management process to ensure the maintenance of standards and continued use of the approved supply chain.

Ab Juli 2013

„Written confirmation für den Import von Wirkstoffen erforderlich“

= Bestätigung des EU-GMP Standards und der regelmäßigen strengen, transparenten und unangekündigten Inspektionen durch die zuständigen Behörden in den Herkunftsländern und Meldung jeglicher Verstöße an die EU

oder

Aufnahme in Liste der Länder mit äquivalenten Qualitätsstandards zur EU

(Schweiz, Australien, Japan und USA)

Auszüge aus dem Draft GDP für Wirkstoffe:

A responsible person should be appointed by the management for each distribution site, who should have defined authority and responsibility for ensuring that a quality system is implemented and maintained.



The wholesale distributor must designate a person as Responsible Person⁶. The Responsible Person should fulfil his/her responsibilities personally and should be permanently available. The Responsible Person should meet the conditions provided for by the legislation of the Member State concerned.



All personnel involved in wholesale distribution activities should be qualified in GDP requirements by training and should have the appropriate competence and experience prior to commencing their tasks.



Records must be kept either in the form of purchase/sales invoices, delivery slips, or on computer or in any other form, for any transaction in medicinal products received, supplied or brokered.

Die deutsche regulatorische Antwort...

ZL

AMWHV seit 31.01.2013 gültig

§ 11 Selbstinspektionen und Lieferantenqualifizierung

- (1) Um die Beachtung der Vorschriften dieser Verordnung sicherzustellen, müssen regelmäßig Selbstinspektionen nach einem im Voraus festgelegten Programm durchgeführt werden. Über die Selbstinspektionen und die anschließend ergriffenen Korrekturmaßnahmen müssen Aufzeichnungen geführt und aufbewahrt werden.
- (2) Die Qualifizierung von Lieferanten für Ausgangsstoffe und primäre und sekundäre Verpackungsmaterialien, die zur Arzneimittelherstellung eingesetzt werden, ist im Rahmen des QM-Systems des verarbeitenden Betriebs nach schriftlich festgelegtem Verfahren durchzuführen.
- (3) Das Verfahren nach Absatz 2 muss, soweit es sich um Wirkstoffe zur Arzneimittelherstellung handelt, zur Feststellung der ordnungsgemäßen Herstellung
1. die Durchführung von Überprüfungen des Herstellers vor Ort (Audits) durch hierzu ausreichend geschultes Personal des Arzneimittelherstellers vorsehen; anstelle eigener Audits kann der Arzneimittelhersteller auf geeignete Kenntnisse Dritter zurückgreifen, sofern die Anforderungen für die Durchführung der Audits denen des eigenen QM-Systems entsprechen, und
 2. die Überprüfungen beinhalten, dass der Hersteller des Wirkstoffs zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen, sofern dieser seinen Sitz in einem Land, das Mitgliedstaat der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist, bei der zuständigen Behörde registriert ist.

Satz 1 Nummer 1 und 2 gilt auch für Importeure und Vertreiber, soweit es sich um Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind, handelt.

(4) Zur Sicherstellung der Geeignetheit der Hilfsstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, muss das Verfahren nach Absatz 2 eine formalisierte Risikobewertung durch den Arzneimittelhersteller vorsehen. Die Risikobewertung muss insbesondere die Nachprüfung der Einhaltung der Regelungen einer angemessenen guten Herstellungspraxis bei der Herstellung der Hilfsstoffe, deren Herkunft und die beabsichtigte Verwendung sowie etwaige Kenntnisse über Vorkommnisse der Vergangenheit beinhalten.

(5) Die Spezifikationen der Arzneimittel und Wirkstoffe sollen die betriebsintern akzeptierten Hersteller und Lieferanten wiedergeben.

(6) Die Absätze 2, 3 Nummer 1 und Absatz 5 gelten für andere kritische Ausgangsmaterialien für die Wirkstoffherstellung entsprechend.

ApBetrO seit 12.06.2013 gültig

§ 11 Ausgangsstoffe

(1) Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren ordnungsgemäße Qualität festgestellt ist. Auf die Prüfung der Ausgangsstoffe finden die Vorschriften des § 6 Absatz 1 und 3 entsprechende Anwendung.

(2) Werden Ausgangsstoffe bezogen, deren Qualität durch ein Prüfzertifikat nach § 6 Abs. 3 nachgewiesen ist, ist in der Apotheke mindestens die Identität festzustellen. Das Prüfzertifikat soll auch Auskunft über die GMP-konforme Herstellung des Ausgangsstoffs geben, soweit es sich um einen Wirkstoff handelt. Die Verantwortung des Apothekenleiters für die ordnungsgemäße Qualität der Ausgangsstoffe bleibt unberührt. Über die in der Apotheke durchgeführten Prüfungen sind Aufzeichnungen mit Namenszeichen des prüfenden oder die Prüfung beaufsichtigenden Apothekers zu machen.

(3) Werden Arzneimittel, die keine Fertigarzneimittel sind, zur Herstellung anderer Arzneimittel bezogen, gelten die Absätze 1 und 2 entsprechend.



Wirkstoffhersteller- und Lieferantenqualifizierung

- **Wahrheitsgehalt von Fragebögen kaum überprüfbar**
- **Erschwerung der Durchführung von Audits aufgrund von enormen Entschädigungssummen**
- **Quality agreements mit Hilfsstofflieferanten beeinträchtigen die Lieferfähigkeit**
- **Werden Änderungen in der Herstellung nicht kommuniziert, können Qualitätsprüfungen nicht angepasst werden**
- **Viele Zertifikate suggerieren mehr Informationsgehalt als tatsächlich vorhanden**

Mögliche Lösungsansätze für die pharmazeutische Industrie...

ZL

Wirkstoffgehalt von Fragebögen nicht überprüfbar
Hohe Summen für die Durchführung von Audits

- **GMP-Zertifikate ersetzen kein Audit**
- **Regelmäßige risikobasierte Auditierung von Übersee-Lieferanten sind unerlässlich bei Hoch-Risiko-Lieferanten**
- **Qualifizierte unabhängige Drittpartyaudits sind erlaubt**
- **Zusammenschluss mehrerer Unternehmen hilft Kosten und Zeit zu reduzieren**
- **Regelmäßige Risikobewertung kann Auditfrequenz reduzieren und Argumente schaffen**

Mögliche Lösungsansätze für die pharmazeutische Industrie...

ZL

Lieferfähigkeit von Hilfsstoffen trotz quality agreement

- nicht überzogene Risikobeurteilung
- IPEC—wird in der Regel akzeptiert

Nicht angepasste Qualitätsprüfung

Aussagekraft Analysenzertifikate

- in bilateralen Gespräche zu kommunizierende Informationen festlegen
- Regelmäßige Komplettprüfung im Unternehmen und Vergleich mit CoA

Empfehlungen zum optimalen Management der Lieferkette

- Erstellung von risikobasierten Anforderungen für outgesourcte Ausgangsstoffe und Dienstleistungen
- Verifizierungstests während Lieferantenauswahl
- Überprüfung des QS Systems des Lieferanten durch Fragebögen bei low-risk Lieferanten und Vor-Ort-Audits bei high risk Lieferanten
- Qualität agreement mit high risk Lieferanten
- Fortlaufende Kontrolle und Monitoring – bei high risk Lieferanten ist ein quality review empfehlenswert.

GMP korrekter Pharmatransport

- **wesentliche Kernprozesse des Pharma-GMP-Systems müssen umgesetzt werden**
 - ❖ **ordnungsgemäße Dokumentation des Temperaturverlaufs nach Qualifizierung des Kühlfahrzeuges und Verifizierung der Sensoren**
 - ❖ **Regelung von Verantwortlichkeiten über VAVs**
 - ❖ **Dokumentation von Abweichungen und CAPA**
 - ❖ **unabhängige Auditierung erlaubt**

Es gilt immer die risikobasierte Evaluierung von Prozessen

Nachweis der GMP-Qualität der Wirkstoffe für alle Rezepturarzneimittel

- **Wirkstoffe nur von freigegebenen Lieferanten beziehen**
- **Kenntnis aller Vertriebswege und Quellen**

Umsetzbar durch

- **Einforderung eines GMP-Zertifikates des Herstellers seitens der Apotheke (eher unproblematisch)**
- **Fragebögen an Hersteller versenden**
- **Audits bei Lieferanten**



- **Audits durch das ZL bei den wichtigsten Wirkstofflieferanten**



zur Beurteilung, inwiefern die **GMP** konforme Herstellung durch den Lieferanten gewährleistet werden kann

- **Auditberichte werden den Kammern zur Verfügung gestellt**



- **Gehäufte Zwischenfälle minderwertiger Qualität erhöht regulatorische Anforderungen an die Qualitätssicherung der Wirkstoffherstellung und des Wirkstoffvertriebes**
- **Risikobasierte Evaluation und Bündelung der Überwachungsaktivitäten in der Pharmabranche helfen Kosten und Zeit zu reduzieren**
- **Überprüfung der GMP Qualität der eingesetzten Rezeptursubstanzen durch das ZL im Namen der Apotheken**

Danke für Ihre Aufmerksamkeit