

Anlage Abnahmeinspektion

zum MERKBLATT / ANTRAGSFORMULAR mit Angaben zu Unterlagen zur Erlangung einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG und/oder einer Einfuhrerlaubnis gemäß § 72 AMG für Humanarzneimittel und Arzneimittel zur klinischen Prüfung am Menschen

Für die Abnahmeinspektion gelten insb. folgende Rechtsgrundlagen (keine abschließende Aufzählung):

- Arzneimittelgesetz und Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
- EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines mit den Teilen I, II, III und den jeweils anwendbaren Anhängen oder im Falle von ATMPs Teil IV.

Spezifisch für Prüfpräparate:

- Delegierte Verordnung 2017/1569 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014
- Detailed Commission Guideline on GMP for IMPs for human use vom 08.12.2017

Folgende Voraussetzungen müssen, sofern die betreffenden Tätigkeiten vom Erlaubnisumfang umfasst sein sollen, zum Datum der Abnahmeinspektion erfüllt sein. Die untenstehenden Themen können Gegenstand der Abnahmeinspektion sein (keine abschließende Aufzählung):

- Pharmazeutisches Qualitätssystem:

- Ein Qualitätsmanagementsystem nach § 3 AMWHV bzw. ein pharmazeutisches Qualitätssystem nach Kapitel 1 EU-GMP Leitfadens muss vorhanden sein

- Personal:

- Ein Organigramm muss vorhanden sein, Funktionsstellen gemäß AMG müssen ausgewiesen sein, Arbeitsplatzbeschreibungen der Personen in leitender oder verantwortlicher Stellung, die für die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis zuständig sind müssen vorliegen.
- Ein funktionsfähiges Schulungssystem muss vorhanden sein. Das Personal muss in den durchzuführenden Tätigkeiten geschult sein.
- Die ärztliche Untersuchung zur Einstellung muss für an der Herstellung beteiligtes Personal durchgeführt worden sein

- Räume und Ausrüstung:

- Die Qualifizierung von Räumen, Lüftungsanlagen, Hauptausrüstungsgegenständen und der Medienversorgung muss abgeschlossen sein; ein Konzept zur regelmäßigen Requalifizierung muss vorliegen
- Relevante Messstellen müssen kalibriert sein, Nachweise über die Kalibrierung müssen vorliegen
- Die Versorgung mit Medien (z.B. Wasser, Gase) in der jeweils geforderten pharmazeutischen Qualität muss sichergestellt sein
- Reinigungs- / Hygienepläne müssen vorliegen
- Ein Konzept zur Schädlingskontrolle muss vorliegen

- Vorgaben zum Umgebungsmonitoring müssen vorhanden sein, Alarmierungs- und Aufzeichnungssysteme müssen (wo erforderlich) jeweils vorhanden und qualifiziert sein, insbesondere z.B.:
 - o Temperaturmonitoring z.B. von Lagerbereichen
 - o Überwachung der Luftfeuchte
 - o Mikrobiologisches Raummonitoring in Reinraumbereichen
 - o Partikelmonitoring in Reinraumbereichen
 - o Differenzdrucküberwachung in Reinraumbereichen
- Ein Konzept zur Reinigungsvalidierung muss vorliegen
- Dokumentation:
 - Ein Site Master File muss vorhanden sein
 - Vorgaben zu wesentlichen Prozessen müssen vorhanden sein (SOPs)
 - Ein Prozess zur Erstellung der Chargendokumentation muss vorhanden sein
 - o Die Archivierung von Dokumenten über die jeweils geforderte Aufbewahrungsdauer muss sichergestellt sein; die ggf. hierfür genutzte EDV muss den Vorgaben des Annex 11 EU-GMP Leitfadens genügen
 - Spezifikationen zu den von der Erlaubnis umfassten Produkten müssen vorhanden sein, Spezifikationen für die zur Herstellung benötigten Ausgangsmaterialien und Packmitteln müssen vorhanden sein
- Produktion:
 - Lieferanten von Ausgangsmaterialien und Packmitteln müssen qualifiziert sein; ein Auditbericht über die Auditierung von Wirkstoffherstellern muss jeweils vorliegen
 - Ggf. muss ein Konzept zur Vermeidung von Kreuzkontamination sowie ein Reinheitszonenkonzept und Druckzonenkonzept vorliegen
 - Angaben zu den Abläufen im Bereich Herstellung müssen gemacht werden können
 - Schemata des Ablaufs der Herstellung der Arzneimittel bzw. Wirkstoffe unter Angabe der Inprozesskontrollen müssen vorliegen
 - Angaben zur Validierung der Herstellungsverfahren
 - Mindestens für die Herstellung steriler Arzneiformen: Ein Dokument zur Contamination Control Strategy muss vorliegen
 - Im Falle von aseptischer Fertigung: eine aseptische Prozesssimulation muss erfolgreich abgeschlossen worden sein
- Qualitätskontrolle:
 - Im Falle der Beauftragung von externen Prüflaboren nach § 14 Abs. 4 AMG müssen diese qualifiziert sein, ein Audit muss durchgeführt worden sein, ein Verantwortungsabgrenzungsvertrag muss vorliegen
 - Hauptausrüstungsgegenstände der Qualitätskontrolle müssen qualifiziert und einsatzbereit sein, ein Konzept zur regelmäßigen Requalifizierung muss vorliegen
 - Ein Konzept zur Methodvalidierung/-transfer/-verifizierung muss vorliegen, Angaben zur Validierung der Prüfmethode müssen gemacht werden können
 - Genutzte EDV muss den Anforderungen des Anhang 11 EU GMP-Leitfadens genügen
 - Ein Konzept zur Bildung von Rückstellmustern muss vorhanden sein, es müssen die räumlichen Voraussetzungen gegeben sein
- Ausgelagerte Tätigkeiten:
 - Verantwortungsabgrenzungsverträge mit allen relevanten Einrichtungen und Dienstleistern sind vorhanden. Unterlagen zur Qualifizierung der Dienstleister sind vorhanden.

- Beanstandungen und Produktrückrufe:

- Ein System zur Bearbeitung von Beanstandungen muss vorhanden sein
- Ein System zur Durchführung eines Produktrückrufs muss ggf. vorhanden sein bzw. der Einbezug der Betriebsstätte muss sichergestellt sein
- Der Einbezug der zuständigen Behörde im Falle von Reklamationen/ Qualitätsmängeln/ sonstigen Mängeln die zu einem Rückruf oder Lieferengpässen führen könnten muss sichergestellt sein
- Im Falle von pharmazeutischen Unternehmen: Dem/ der Stufenplanbeauftragten müssen die entsprechenden Kompetenzen eingeräumt worden sein, sodass er/ sie den Verpflichtungen gemäß AMG nachkommen kann (Kompetenz und Verantwortung zur Einleitung eines Chargenrückrufs)

- Selbstinspektionen:

- Ein System zur Durchführung von Selbstinspektionen muss vorhanden sein und ein Selbstinspektionsplan muss vorliegen

Im Rahmen der Abnahmeinspektion können auch weitere Unterlagen geprüft werden. Die Anlage Abnahmeinspektion erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.