



| | | |
|--|---|---|
| VAW 12110304 | Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln bei Inspektionen | Seite 1 von 6 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

| | | |
|-------------------------|---|------------|
| Geltungsbereich | Inspektorat | |
| Schlüsselwörter | Fehler; Mängel; Bewertung | |
| Querverweise | VAW 071102; VAW 121101; VAW 121111 | |
| erstellt | EFG 01 | |
| CoCP-Relevanz | <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein | |
| | CoCP (EMA/572454/2014 Rev 17): Procedure for Handling Rapid Alerts | |
| fachlich geprüft | A.-Hilmar Hennecke | 27.09.2017 |
| formell geprüft | Dr. Katrin Reder-Christ | 28.09.2017 |
| beschlossen | Humanarzneimittelbereich Dr. Annett Zielosko, Vorsitzende AG AATB | 12.10.2017 |
| | Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser Vorsitzender AG TAM | 16.10.2017 |
| | Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger Vorsitzende AG TT | 17.10.2017 |
| in Kraft gesetzt | | |
| | gültig ab | |

| | | |
|--|---|---|
| VAW 12110304 | Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln bei Inspektionen | Seite 2 von 6 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

1 Zweck

Ziel der Verfahrensanweisung ist es, Kriterien für die Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln festzulegen, die im Zusammenhang mit GMP-Inspektionen festgestellt werden. Diese VAW regelt ferner die Klassifizierung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln.

Für verwaltungsrechtliche Maßnahmen gelten die jeweiligen Ländervorschriften. Die systematische Erfassung und Bearbeitung von Meldungen über Arzneimittelrisiken ist nicht Gegenstand dieser Verfahrensanweisung; hierfür gelten die VAWs 121101 und 121111.

2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente:

- Die von der Europäischen Kommission veröffentlichten Gemeinschaftsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch/Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (CoCP, EMA/572454/2014 Rev 17), „Procedure for Handling Rapid Alerts“

Definitionen und Abkürzungen siehe Glossar

3 Verfahren

Um Abweichungen, Fehler und Mängel bewerten zu können, sind im Hinblick auf die Verifizierung des Ereignisses und des Risikos verschiedene Informationen erforderlich.

3.1 Einschätzung des Risikos

Bei der Bewertung des Risikos ist zunächst zu klären,

- welche Gefährdung bzw. Gefahr vorliegt, wobei zu differenzieren ist, ob es sich um eine abstrakte Gefahr oder eine konkrete Gefährdung handelt,
- wie hoch die Wahrscheinlichkeit von Gesundheitsschäden ist und/oder inwieweit die Qualität des Produktes gemindert ist und
- wie hoch das tatsächliche oder zu erwartende Schadensausmaß ist (z. B. Grad der Gefährdung, Zahl etwa betroffener Personen).


Dabei ist das Risiko zunächst ad hoc einzuschätzen und im weiteren Verlauf der Inspektion oder ggf. der Nachbereitung der Inspektion, insbesondere unter Berücksichtigung weiterer Informationen, eine weitestgehend gesicherte Bewertung zu treffen.

3.2 Bewertung von Abweichungen

Bei der Bewertung des Kausalzusammenhangs zwischen der Abweichung und den tatsächlichen oder möglichen Auswirkungen am Produkt ist zunächst zu klären, ob das System oder der Prozess betroffen ist.

Es ist zu bewerten, ob

- ein Kausalzusammenhang mit Sicherheit nachgewiesen werden kann,


| | | |
|---|---|---|
| VAW 12110304 | Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln bei Inspektionen | Seite 3 von 6 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- ein begründeter Verdacht oder eine begründete Vermutung besteht, dass ein Kausalzusammenhang vorliegt, weshalb eine Klassifizierung „möglich“ oder „wahrscheinlich“ ist oder
- ein Kausalzusammenhang nicht besteht oder nicht ausgeschlossen werden kann.

3.3 Bewertung von Fehlern und Mängeln

Die Bewertung von Fehlern und Mängeln erfolgt in den drei Kategorien (F1 = kritisch, F2 = schwerwiegend, F3 = sonstige) gemäß CoCP (EMA/572454/2014 Rev 17; Procedures for Handling Rapid Alerts arising from Quality Defects; Ziffer 3 „Criteria for Issuing a Rapid Alert“) unter Berücksichtigung der jeweiligen Definition in der folgenden Tabelle.

| Fehler/Mangel | Definition und Beispiele |
|----------------------|--|
| F1 = kritisch | <p>Der Fehler/Mangel beeinflusst potentiell oder konkret das Produkt, welches dadurch potentiell lebensbedrohend wird oder schwere Gesundheitsschäden verursachen kann.</p> <p>Beispiele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwechslungen (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Bulkware, bedrucktes Verpackungsmaterial) • Untermischungen (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Bulkware, bedrucktes Verpackungsmaterial) • Verunreinigungen/mikrobielle Kontamination von injizierbaren oder ophthalmologischen Produkten • Abweichungen/Veränderungen (fehlender Wirkstoff, falsche Konzentration des Wirkstoffes mit gesundheits- oder lebensgefährdenden Folgen), • Kontamination mit schweren medizinischen Folgen • Abweichungen von der zugelassenen Zusammensetzung, die ein gesundheitsschädigendes Rückstandsverhalten zur Folge haben können (F1/F2 in Abhängigkeit vom Stoff und somit Risiko) • Fehler/Mangel, der einen Verstoß darstellt, der Eingriffsmaßnahmen der Behörde notwendig macht • Signifikante Gehaltsabweichungen bei Arzneimitteln mit kritischen Indikationsgebieten • Signifikante Abweichungen von der Zulassung oder der Herstellungserlaubnis • Abweichungen von den Qualitätsmerkmalen bei bioverfügbarkeitsproblematischen Zubereitungen |

| | | |
|---|---|---|
| VAW 12110304 | Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln bei Inspektionen | Seite 4 von 6 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

M1 = Eingriffsmaßnahmen und formale Maßnahmen bei sofortiger Vollziehung

Eingriffsmaßnahmen und formale Maßnahmen sind insbesondere:

Bezogen auf ein Produkt:

- Sicherstellung des Arzneimittels (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG)
- Rückruf des Arzneimittels (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG)
- Untersagung des Inverkehrbringens des Arzneimittels (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG)
- Unterrichtung anderer betroffener Behörden, einschließlich der Bundesoberbehörden über die Fehler/Mängel und zur Abstimmung des Verfahrens (analog VAW 121101)
- Unterrichtung der Bundesoberbehörden zur Einleitung von Maßnahmen hinsichtlich der Zulassung bzw. hinsichtlich der staatlichen Chargenfreigabe
- Unterrichtung der obersten Landesbehörde (im Hinblick auf ein mögliches Verwertungsverbot von Lebensmitteln und/oder Schlachttieren)
- Vorläufige Anordnung der Einstellung der Herstellung eines Arzneimittels (§ 18 Abs. 2 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG)
- Vorläufige Anordnung der Einstellung der Einfuhr eines Arzneimittels (§ 72 i. V. m. § 18 Abs. 2 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG)
- Widerruf eines Zertifikates nach § 72a AMG
- Rücknahme/Widerruf eines GMP-Zertifikates nach § 64 Abs. 3f AMG bzw. nach VwVfG

Bezogen auf den Betrieb:

- Anordnung der Einstellung der Herstellung von Produkten/eines Produktes (§ 18 Abs. 2 i. V. m. § 69 Abs. 1 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG)
- Anordnung der chargenbezogenen Einstellung der Herstellung (§ 18 Abs. 2 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG)
- Versagung der Erteilung einer Herstellungserlaubnis (§ 14 AMG bzw. § 12 Abs. 4 TierGesG)
- Anordnung des Ruhens, der Rücknahme oder Widerruf der Herstellungserlaubnis gemäß § 18 AMG Abs. 1 bzw. § 12 Abs. 5 TierGesG und § 7 Tierimpfstoff-Verordnung, gleiches für Einfuhrerlaubnis, bei Tierimpfstoffen § 38 Abs. 6 Tierimpfstoff-Verordnung.
- Versagung der Erteilung einer Einfuhrerlaubnis (§ 72 S. 2 AMG i. V. m. § 14 AMG)
- Rücknahme/Widerruf eines GMP-Zertifikates nach § 64 Abs. 3f Satz 3 AMG bzw. nach VwVfG


Bezogen auf die betrieblichen Vorgänge:

- Anordnungen einer Handlung, eines Duldens oder Unterlassens zur Beseitigung festgestellter Fehler/Mängel (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG, Generalklausel)

| | |
|---------------------------|--|
| | <p><u>Bezogen auf Personen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgabe an die Staatsanwaltschaft zur Verfolgung als Straftat • Einleitung eines Ordnungswidrigkeitenverfahrens |
| F2 = schwerwiegend | <p>Der Fehler/Mangel beeinflusst potentiell oder konkret das Produkt und fällt <i>(Anmerkung: in seiner Auswirkung) nicht unter F1.</i></p> <p>Beispiele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Nichtbeachtung der GMP-Regeln oder signifikante Abweichungen vom EU-GMP-Leitfaden • Unzureichende Wahrnehmung der gesetzlich festgelegten Verantwortlichkeit der sachkundigen Person • Nicht unerhebliche Abweichungen von der Herstellungserlaubnis • Nicht unerhebliche Abweichungen von dem Zulassungsbescheid bei der Herstellung oder Prüfung • Nicht unerhebliche Abweichung des Produktes von den Zulassungsspezifikationen • Abweichungen, die ein gesundheitsgefährdendes Rückstandsverhalten verursachen können (F1/F2 in Abhängigkeit vom Stoff und somit Risiko) <p>M2 = Eingriffsmaßnahmen wie bei M1, jedoch ggf. ohne sofortige Vollziehung</p> |
| F3 = sonstige | <p>Es handelt sich um einen Fehler/Mangel ohne erkennbare Auswirkung auf das Produkt (dessen ordnungsgemäße Qualität nachgewiesen ist). Das Risiko ist nicht nachweislich auf den Mangel zurückzuführen und weder als kritisch (F1) noch als schwerwiegend (F2) einzustufen.</p> <p>Beispiele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtbeachtung der GMP-Regeln oder Abweichungen vom EU-GMP-Leitfaden • Abweichungen bei der Herstellung und Prüfung vom Zulassungsbescheid • Abweichungen und Veränderungen • Dokumentationslücken bei nachweisbar korrekten Prozessen <p>M3 = Überwachung der freiwilligen Maßnahmen des Verursachers; Eingriffsmaßnahmen wie bei M2 sind nicht erforderlich (auch nicht zur formellen Absicherung der freiwillig ergriffenen Maßnahmen)</p> |

Die Beispiele dienen lediglich der Veranschaulichung und bedürfen einer differenzierten Betrachtung im jeweiligen Einzelfall. Mögliche verwaltungsrechtliche Maßnahmen (M1, M2, M3) entsprechend der jeweils geltenden Ländervorschriften sind in der Tabelle ebenfalls aufgeführt.

Es ist zu prüfen, ob Auswirkungen von Fehlern und Mängeln einer niedrigeren Stufe in der Gesamtheit zusammengefasst werden und dadurch eine höhere Fehlerklasse resultiert (z. B. mehrere F3-Mängel aus dem Bereich QMS ergeben in ihrer Gesamtheit einen systembezogenen F2-Mangel).

| | | |
|--|---|---|
| VAW 12110304 | Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln bei Inspektionen | Seite 6 von 6 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Die Einstufung von Fehlern/Mängeln ist auch dann erforderlich, wenn kein direkter Bezug zu einem Produkt hergestellt werden kann (z. B. Organisationsmängel, fehlerhafte Verträge).

Grundsätzlich muss eine zweite GMP-Inspektorin/wissenschaftliche Mitarbeiterin oder ein zweiter GMP-Inspektor/wissenschaftlicher Mitarbeiter zur Bewertung von Inspektionsbeobachtungen hinzugezogen werden. Das trifft insbesondere bei Fehlern/Mängeln der Klasse F1 und F2 zu. In Zweifelsfällen kann die Bundesoberbehörde beteiligt werden.

4 Anlagen und Formulare

Keine

5 Änderungsgrund

Turnusgemäße Revision