

Die neue GDP-Leitlinie

(Sicht der Behörde)

Dr. Verena Plattner
INS/PHAR

Austrian Qualified Person Forum 2013
Wien, 25.06.2013

Hinweis: Der Inhalt des Vortrages gibt die Sichtweisen der Vortragenden wieder und repräsentiert nicht offizielle Ansichten der AGES MEA oder des BASG.

GDP-Definition

Zitat aus dem Anhang der neuen
GDP-Leitlinie:

„Die gute Vertriebspraxis ist der Teil der Qualitätssicherung, mit dessen Hilfe gewährleistet wird, dass die Qualität von Arzneimitteln während sämtlicher Etappen der Lieferkette – vom Herstellungsort bis zur Apotheke oder zu der zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigten oder befugten Personen – erhalten bleibt.“



- DIR 2001/83/EC, Article 84

of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001
zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel

„Die Kommission veröffentlicht Leitlinien für gute Vertriebspraktiken. Zu diesem Zweck konsultiert sie den Ausschuss für Humanarzneimittel und den durch die Entscheidung 75/320/EWG des Rates (1) eingesetzten Pharmazeutischen Ausschuss.“



- **DIR 2011/62/EU, Article 85(b)(3),**

of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC

zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette

„Die in Artikel 84 genannten Leitlinien müssen besondere Bestimmungen über die Vermittlung von Arzneimitteln enthalten.“

Gesetzliche Grundlagen



Basierend auf Artikel 84 und Artikel 85(b)(3) der Directive 2001/83/EC wurden nun mit 07. März 2013 die „Leitlinien für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln“ veröffentlicht.

- 2013/C 68/01 (Commission guideline)
- In Kraft ab 08. September 2013

- **Arzneimittelgesetz**

§ 97. „Durch dieses Gesetz werden nachstehende Richtlinien der Europäischen Union umgesetzt:

24. Richtlinie 2001/83/EG

30. Richtlinie 2011/62/EU“

- AMBO 2009

§ 3 Abs. 3: „Betriebe, die Arzneimittel in Verkehr bringen, haben die Gute Vertriebspraxis einzuhalten.“

§ 30 Abs. 11: „Sofern ein Betrieb, der Arzneimittel herstellt, kontrolliert oder in Verkehr bringt, einen anderen Betrieb, der nicht unter § 1 Abs. 1 dieser Verordnung fällt, mit dem Transport von Arzneimitteln beauftragt, so gelten für diesen Betrieb die entsprechenden Vorschriften der AMBO sinngemäß.“

§ 36. „Durch diese Verordnung werden nachstehende Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft umgesetzt:

4. Richtlinie 2001/83/EG.“

EINLEITUNG

Jede Person, die als Großhändler tätig ist, muss über eine **Großhandelsgenehmigung** verfügen. Gemäß Artikel 80 Buchstabe g der Richtlinie 2001/83/EG müssen Großhändler die Leitlinien guter Vertriebspraxis einhalten.

Wesentliche Änderung auf EU-Ebene, in Österreich in **§ 63 Abs.1 Arzneimittelgesetz** seit Jahren definiert:

„Betriebe, die Arzneimittel herstellen, **in Verkehr bringen** oder kontrollieren dürfen dies nur auf Grund einer **Bewilligung** des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen.“

2013/C 68/01 - Inhalt



KAPITEL

- 1 – Qualitätsmanagement
- 2 – Personal
- 3 – Betriebsräume und Ausrüstung
- 4 – Dokumentation
- 5 – Betrieb
- 6 – Beschwerden, Rückgaben, Verdacht auf gefälschte Arzneimittel,
Arzneimittelrückrufe
- 7 – Ausgelagerte Tätigkeiten/Tätigkeiten im Auftrag
- 8 – Selbstinspektionen
- 9 – Transport
- 10 – Besondere Vorschriften für Vermittler

Kapitel 1 - Qualitätsmanagement



- Qualitätssicherungssystem
- Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten
- Überprüfung und Überwachung durch die Geschäftsführung (Management Review)
- QRM (vgl. GMP-Leitfaden Teil III)

Kapitel 2 - Personal



- Verantwortliche Person
(vgl. „fachkundige Person“
§ 10 AMBO 2009)

Genaue Definition der Verantwortungen (exemplarisch):

- Gewährleistung der Durchführung und Weiterführung der Aus- und Fortbildungsprogramme;
- Koordinierung und unmittelbare Durchführung jeglicher Arzneimittelrückrufe;
- Genehmigung von Zulieferern und Kunden;
- Genehmigung sämtlicher Wiederaufnahmen in den verkaufsfähigen Bestand (SOPs,...)

Kapitel 2 - Personal



Beobachtungen aus der Inspektion:

- Herstellende Betriebe mit Außenlager, welches als eigener Betrieb fungiert:
 - Benennung einer fachkundigen Person, Definition der Verantwortlichkeiten in Organigramm, ...
 - Personalunion QP – fachkundige Person

Kapitel 2 - Personal



- Sonstiges Personal
- Schulung (inkl. Erfolgskontrolle)
- Hygiene

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung



- Betriebsräume

Physische Trennung (oder mit vergleichbaren System abgegrenzt) u.a. von Produkten, bei denen der Verdacht auf Fälschung besteht sowie Arzneimittel aus Drittländern, die nicht für den Unionsmarkt bestimmt sind.

- *Temperatur- und Umgebungskontrolle*
(Temperaturverteilungsstudien)

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung

Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Die Lagerräumlichkeiten sind nicht qualifiziert.*
- *In den Lagerräumlichkeiten sind die Temperaturgrenzen für Raumtemperaturware bei 15 – 27°C definiert.*
- *In den Abschlussberichten zur Qualifizierung der Kühlzelle A und des Rückstellmusterlagers fehlen die abschließenden Bewertungen mit Bezug auf die gemessenen Unterschiede zwischen den Loggern fürs Temperaturmapping und der Positionierung der GLT-Fühler.*

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung



Beobachtungen aus der Inspektion:

Referenz: § 30 Abs. 1 AMBO 2009:

Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte, Verpackungsmaterial, Bulkware, End- oder Fertigprodukte sind übersichtlich und so zu lagern, dass ihre Qualität nicht beeinträchtigt wird *bzw.*

Referenz: § 30 Abs. 9 AMBO 2009:

Auf Grundlage des Qualitätsrisikomanagements sind Arzneimittel so zu transportieren und zu lagern, dass das Risiko von Transport- und Lagerschäden vermieden wird.

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung



Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Arzneimittel werden direkt am Boden gelagert.*

Referenz: § 30 Abs. 3 AMBO 2009:

Die Lagerung hat so zu erfolgen, dass jederzeit eine entsprechende Reinigung in allen Bereichen, einschließlich unterhalb und hinter der gelagerten Ware, möglich ist.

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung



Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Die Bereitstellungszone in der Halle A ist nicht klar gekennzeichnet. Es ist nicht ersichtlich, wo sich Warenaus- und -eingang befinden.*

Referenz: § 30 Abs. 6 AMBO 2009:

Wareneingang, Warenausgang und Lagerbereich sind durch entsprechende Maßnahmen voneinander zu trennen.

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung



- Ausrüstung

- *Computergestützte Systeme*

Verfahren zum Systemausfall festlegen, einschließlich Systemen zur Wiederherstellung von Daten

- *Qualifizierung und Validierung*

Grundlage für Tätigkeiten ist ein dokumentierter Risikobewertungsansatz;

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung



Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Bei den jährlichen Vergleichsmessungen zur Überprüfung der Thermometer werden Abweichungen von 0.5°C für Thermometer im Kühlbereich und 2°C für Thermometer im Raumtemperaturbereich akzeptiert. Diese Abweichungen werden jedoch bei der Alarmsetzung nicht berücksichtigt.*

Referenz: § 30 Abs. 2 AMBO 2009:

Arzneimittel sind so zu lagern, dass ihre Qualität nicht beeinträchtigt wird.

Kapitel 3 - Betriebsräume und Ausrüstung



Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Der Notfalllogger ist für die Temperaturoaufzeichnung von ca. -20°C vorgesehen. Die letzte Kalibrierung hat jedoch bei 4°C stattgefunden.*

Referenz: § 14 Abs. 2 AMBO 2009:

Gemäß dem Ergebnis des Qualitätsrisikomanagements als kritisch definierte Messeinrichtungen, [...], müssen entsprechend qualifiziert und kalibriert sein.

Kapitel 4 - Dokumentation

Verweis auf den Datenschutz (DIR 95/46/EG)

Verfahren sollten von der verantwortlichen Person (fachkundige Person) genehmigt, abgezeichnet und datiert sein.

Die Aufzeichnungen müssen folgende Angaben enthalten:

Datum, Name des Arzneimittels, eingegangene, gelieferte oder vermittelte Menge, Name und Anschrift des Lieferanten, Kunden, Vermittlers bzw. des Empfängers sowie mindestens die Chargennummer des Arzneimittels, das die Sicherheitsmerkmale trägt.

Kapitel 4 - Dokumentation

Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Der Lagerbereich „ABC“ im Außenlager der Fa. „DEF“, ist in der SOP „GHI“ des Betriebes nicht abgebildet.*

Referenz: § 15 Abs. 4 AMBO 2009:

Die Unterlagen müssen klar und deutlich, vollständig und auf aktuellem Stand sein.

Kapitel 5 - Betrieb



- Qualifizierung der Zulieferer
Inhaber einer Großhandelsgenehmigung
Herstellungserlaubnis
Registrierter Arzneimittelvermittler

Due-Diligence-Prüfung vor neuem Vertragsverhältnis mit Zulieferern

- Qualifizierung der Kunden
vgl § 57 AMG

- **Entgegennahme von Arzneimitteln**

„Chargen von Arzneimitteln, die für EU- oder EWR-Länder bestimmt sind, sollten nicht in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen werden, bevor nicht gemäß schriftlich niedergelegten Verfahren sichergestellt ist, dass sie zum Verkauf zugelassen sind. Bei Chargen aus einem anderen Mitgliedstaat sollte vor ihrer Aufnahme in den verkaufsfähigen Bestand der in Artikel 51 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG genannte Kontrollbericht oder ein anderer, auf einem gleichwertigen System beruhender Nachweis der Marktzulassung von angemessen ausgebildetem Personal sorgfältig geprüft werden.“

Kapitel 5 - Betrieb



- Lagerung

FEFO

- Vernichtung veralteter Ware
- Warenkommissionierung

Kapitel 5 - Betrieb



- **Lieferung**

Bei allen eingehenden Lieferungen muss ein Dokument (z.B. Lieferschein) beiliegen, auf dem u.a. Anschrift des Empfängers (tatsächliche Anschrift der Lagerräumlichkeiten, falls diese sich von der des Empfängers unterscheidet) und eventuell erforderliche Transport- und Lagerbedingungen angegeben sind.

- **Ausfuhr in Drittländer**

Arzneimittel, die zur Ausfuhr bestimmt sind, benötigen keine Zulassung. Großhändler müssen die notwendigen Vorkehrungen treffen, damit diese Arzneimittel nicht auf den Unionsmarkt gelangen.

Sicherstellung von Lieferungen an Personen in Drittländern mit Ermächtigung oder Befugnis

Kapitel 6 – Beschwerden, Rückgaben, Verdacht,...



- **Beschwerden**

Benennung einer Person, Personal zur Unterstützung

- **Zurückgegebene Arzneimittel**

- Die Arzneimittel befinden sich noch in ihrer ungeöffneten und unbeschädigten Sekundärverpackung und sind in gutem Zustand; ihr Verfalldatum ist nicht überschritten und sie sind nicht Gegenstand eines Rückrufs;
- Arzneimittel, die von einem Kunden, der nicht über eine Großhandelsgenehmigung verfügt, oder von Apotheken, die zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit befugt sind, zurückgegeben werden, sollten immer erneut in den verkaufsfähigen Bestand aufgenommen werden, sofern sie innerhalb einer akzeptablen Frist (z. B. zehn Tage) zurückgegeben werden;

Kapitel 6 – Beschwerden, Rückgaben, Verdacht,...



- der Kunde hat nachgewiesen, dass die Arzneimittel gemäß den für sie geltenden besonderen Lagerbedingungen transportiert, gelagert und gehandhabt wurden;
- sie wurden von einer ausreichend ausgebildeten, sachkundigen und entsprechend befugten Person untersucht und bewertet;
- der Händler hat angemessene Belege (Kopien der Lieferscheine oder Verweise auf Rechnungsnummern usw.) über die tatsächliche Auslieferung des Produkts an den entsprechenden Kunden; die Chargennummern der Produkte, die die Sicherheitsmerkmale tragen, sind bekannt, und es gibt keinen Grund zu der Annahme, dass das Produkt gefälscht wurde.

Kapitel 6 – Beschwerden, Rückgaben, Verdacht,...

Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Zurückgenommene Arzneimittel, die in den Verantwortungsbereich eines Betriebes fallen, sind nur dann dem Verkauf bestimmten Beständen zuzuordnen, wenn die Arzneimittel [...] 2. lückenlos nachverfolgbar unter definierten Bedingungen transportiert, gelagert und gehandhabt wurden, [...]).*

Referenz: § 33 Abs. 3 Z. 2 AMBO 2009

Besprechung am 12.06.2013: PHARMIG, ARGE Pharmazeutika, Apothekerkammer, WKO, BMG, BASG / AGES:

Schnittstelle GH/Apotheke

Kapitel 6 – Beschwerden, Rückgaben, Verdacht,...



Abfrage der Apothekenkunden: Messung und Aufzeichnung von Kühlware ;

Erweiterung der Bestätigung des Apothekers über die Unversehrtheit und fachmännische Lagerung um die Bestätigung über die erfolgte Temperaturaufzeichnung, sowie dass im Zeitraum der Lagerung des zurückzunehmenden Arzneimittels keine Temperaturabweichungen aufgetreten sind.

Ebenso wird bestätigt, dass die zugrunde liegenden Rohdaten auf Anforderung unverzüglich bereitgestellt werden.

(Mindeststandards, risikobasiert anzupassen)

Kapitel 6 – Beschwerden, Rückgaben, Verdacht,...



- **Gefälschte Arzneimittel**

Physische Trennung

- **Arzneimittelrückrufe**

Wirksamkeitsbewertung der Vorkehrungen für Produktrückrufaktionen
(mind. 1 x jährlich)

Kapitel 7 – Ausgelagerte Tätigkeiten/Tätigkeiten im Auftrag



- Auftraggeber
- Auftragnehmer

schriftlicher Vertrag als Basis

Kapitel 7 – Ausgelagerte Tätigkeiten/Tätigkeiten im Auftrag



Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Die Qualifizierung der Subauftragnehmer für die Durchführung von Transporten ist nicht abgeschlossen.*

Referenz: § 29 Abs. 4 AMBO 2009:

Der Auftraggeber hat sich zu vergewissern, dass der Auftragnehmer die Tätigkeit entsprechend der vorgegebenen Anweisungen durchführt [...].

Kapitel 8 - Selbstinspektionen



- Selbstinspektionen

Kapitel 9 - Transport



- **Transport**

Für Betrieb und Wartung aller Fahrzeuge und Geräte, die im Vertriebsprozess verwendet werden, sollte es schriftlich niedergelegte Verfahren geben, die auch die Reinigung und Sicherheitsvorkehrungen erfassen.

Risikobewertung der Transportwege

Werden Fahrzeuge und Geräte benutzt, die nicht ausschließlich für den Transport von Arzneimitteln verwendet werden, sollten Verfahren bestehen, mit denen gewährleistet werden kann, dass die Qualität der Arzneimittel nicht beeinträchtigt wird.

Benannte Personen und schriftliche Verfahren für Lieferungen außerhalb der Bürozeiten;

Kapitel 9 - Transport



- **Behälter, Verpackung und Etikettierung**

Behälter sollten mit Etiketten versehen sein, die ausreichende Informationen über die Handhabungs- und Lagerbedingungen sowie Vorsichtsmaßnahmen enthalten, damit sichergestellt ist, dass die Produkte jederzeit korrekt gehandhabt werden und gesichert sind.

- **Produkte, für die besondere Bedingungen gelten**

Temperaturverteilungsstudie für Fahrzeuge

Nachweis über die Einhaltung der Lagerbedingungen

Richtige Handhabung von Kühlakkus und Schulung der Mitarbeiter

Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Eine Transportvalidierung wurde nicht durchgeführt.*
- *Eine Transportvalidierung von Kühlware nach Russland erfolgte bei „gemäßigten Temperaturen“. Eine Beobachtung unter Worst-Case Bedingungen hat nicht stattgefunden.*
- *Eine Transportvalidierung wurde im Winter, Frühjahr und Sommer durchgeführt. Ein klarer Bezug zu den Außentemperaturen ist nicht vorhanden. Die Vorgaben, die an Paketdienste, welche im Ausnahmefall eingesetzt werden, in Bezug auf die Temperatur und die Transportdauer, sind nicht klar spezifiziert.*

Kapitel 9 - Transport

Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Der Transport von Raumtemperaturware findet laut Auskunft des Betriebes bei 15°C statt. Eine Kontrolle erfolgt derzeit nicht.*
- *Informationen über den Transport nach Russland werden an die Firma ABC geschickt. Eine dokumentierte Bewertung liegt nicht vor.*

Kapitel 9 - Transport

Beobachtungen aus der Inspektion:

Referenz: § 30 Abs. 9 AMBO 2009:

Auf Grundlage des Qualitätsrisikomanagements sind Arzneimittel so zu transportieren, dass das Risiko von Transportschäden vermieden wird
bzw.

Referenz: § 30 Abs. 10 AMBO 2009:

Transportmittel und Transportverpackung sind zu qualifizieren und der Transportprozess ist auf Grundlage des Qualitätsrisikomanagements zu validieren.

Beobachtungen aus der Inspektion:

- *Bei der Auslieferung von Arzneimitteln (Ärztemustern) ist auf dem Transportauftrag vermerkt, dass diese vor der Wohnungstüre abzustellen sind.*

Referenz: § 30 Abs. 9 AMBO 2009

Auf Grundlage des Qualitätsrisikomanagements sind Arzneimittel so zu transportieren und zu lagern, dass das Risiko von Transport- und Lagerschäden vermieden wird *bzw.*

Weitere Fragestellungen:

- Sicherheit von Vorräten (Maßnahmen gegen Diebstahl)
- Witterungseinflüsse beim Be- und Entladen?
- Prüfung der eingehenden Lieferungen? ...

Kapitel 10 - Besondere Vorschriften für Vermittler (Broker)



- Qualitätssicherungssystem
- Personal
- Dokumentation

Anhang: Glossar

- Fragen?

- **AGES Medizinmarktaufsicht**

Institut Inspektionen,
Medizinprodukte
& Haemovigilanz

- Traisengasse 5
1200 Wien
- inspektionen@ages.at
+43 (0) 50555-36435 bzw.
- verena.plattner@ages.at
+43 (0) 50555-36440

