

GMP für Medizinprodukte unter Berücksichtigung von Kombinationsprodukten

Teil 2

Dr. Heinrich Prinz, Groß-Zimmern*

Im europäischen Medizinproduktebereich ist die Implementierung von Good Manufacturing Practice (GMP) nicht vorgesehen. Dennoch kann es hilfreich sein, sich partiell hieran zu orientieren, besonders dann, wenn kombinierte Produkte (Medizinprodukte mit Arzneimittel) hergestellt und vertrieben werden. Das Thema wird im MPJ in zwei Teilen eines Aufsatzes beleuchtet. Der erste Teil ist in Heft 3, 2019 des MPJ, S. 167-175 erschienen.

Anwendung von GMP

Was heißt GMP?

Bei der allgemeinen Aussage, dass GMP eingehalten oder – insbesondere durch Kundenaudits – gefordert wird, herrscht eine relativ hohe Unklarheit, was es wirklich in den Erfordernissen und seiner damit verbundenen Umsetzung und Tiefe bedeutet. Diese Unsicherheit ist vor allem bei Herstellern von Medizinprodukten zu erkennen.

Der Autor hat erfahren, dass unter der Einhaltung von „GMP“ zum einen lediglich eine „GMP-gerechte“ Dokumentation, zum anderen aber auch eine vollständige Umsetzung aller in den Teilen I (gültig für Fertigarzneimittel) oder II (gültig für Wirkstoffe)⁸ beschriebenen Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens verstanden wird.

Bei konkreter Nachfrage zeigt sich, dass die Hersteller von Arzneimitteln

eine genaue Vorstellung davon haben, was „GMP-gerecht“ heißt: die Einhaltung ALLER pharmazeutischen Regelwerke – natürlich in Relation zum Produkt – für den Nachweis der Qualität des Produkts, wie sie in Tab. 1 aufgeführt sind (siehe hierzu Teil 1 dieses Aufsatzes in MPJ 3, 2019, S. 174). Selbstverständlich können nicht alle Regelwerke im GMP-Umfeld in diesem Beitrag aufgeführt werden. Es wurde sich auf die wesentlichsten Regelungen beschränkt.

Viele Medizinproduktehersteller haben z. B. über ihre Produkte direkten Kontakt zum Arzneimittelhersteller. Sie fertigen als Lohnhersteller etwa Spritzen, Kunststoffbeutel, Inhalatoren oder ähnliche Produkte, mit denen durch den Arzneimittelhersteller ein Arzneimittel angeboten, verbunden oder appliziert wird. In den regelmäßigen Audits des Arzneimittelherstellers zur Qualifizie-

rung des Zulieferers (Medizinproduktehersteller) wird überwiegend vom jeweiligen Auditor gefordert, dass die Medizinproduktehersteller GMP anwenden müssen. Bei Nachfrage, was konkret hierunter verstanden/gefordert wird, bleiben die Umsetzungsvorgaben – was, wie und in welcher Tiefe angewendet werden soll – durch den Anforderer offen.

GMP und Medizinprodukte

National/europäisch gefordertes GMP

Momentan gibt es in Europa und Deutschland kein Gesetz oder Regelwerk, das fordert, dass Medizinproduktehersteller GMP anwenden müssen.

Einen Hinweis, dass GMP im weitesten Sinne anzuwenden wäre, findet sich in Art. 5 Abs. 2 der europäischen Richtlinie 93/42/EWG (Abb. 13).

In vielen weitergehenden nicht rechtlich bindenden Ausarbeitungen sind Vorschläge zu dem Begriff GMP mit dem Hinweis zu finden, dass es sinnvoll ist, für viele Fragestellungen GMP-Regelwerke anzuwenden oder Teile hieraus zu implementieren.

Die Diskussion über die Anwendung und Umsetzung von GMP-Vorgaben sollte offen und konstruktiv angegangen werden, um den Nutzen dieser Regelwerke für den eigenen Medizinproduktebereich zu erkennen. Es kann hilfreich sein, wie im Weiteren ausgeführt werden wird, in vielen Punkten die regulatorischen Festlegungen aus dem GMP-Bereich an die eigenen Bedürfnisse anzupassen,

Der Verweis auf harmonisierte Normen im Sinne dieser Richtlinie schließt auch die **Monographie des Europäischen Arzneibuchs** insbesondere über chirurgisches Nahtmaterial sowie die Aspekte der Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln und Materialien von Produkten, die diese Arzneimittel aufnehmen, ein; die Fundstellen dieser Monographie müssen im Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften veröffentlicht sein. [Hervorhebung: H.P.]

Abb. 13: Anwendung des Europäischen Arzneibuchs auf Medizinprodukte gem. Art. 5 Abs. 2 der Richtlinie 93/42/EWG

denn auch der Medizinproduktehersteller ist aufgefordert, nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik zu arbeiten.

Da GMP den Stand von Wissenschaft, in manchen Fällen auch den Stand der Technik widerspiegelt, ist es sinnvoll, sich mit diesen Ausführungen zu beschäftigen. Es muss aber auch gesagt werden, dass Medizinproduktehersteller sich sehr eng an die technischen Normen/harmonisierten Normen wie ISO/EN-ISO-Normen anlehnen. Diese besitzen eine höhere technische Aussagekraft als GMP-Regelwerke.

Welche unterschiedlichen Stoßrichtungen haben die Regelwerke für beide Produktklassen?

Die gesetzlich bindenden Regelwerke für Medizinprodukte (Direktiven, Gesetze, Verordnungen) regeln primär die Voraussetzungen für die Verkehrsfähigkeit und Anwendbarkeit der Produkte im europäischen Markt. Darüber hinaus legen die angewandten Regularien, besonders der ISO-9001- und -13485-Bereich, Wert auf die Erfüllung der Kundenzufriedenheit. Die Regelwerke für Arzneimittel (Regulation, Direktiven, Gesetze, Verord-

nungen) regeln vordergründig die Qualität der Produkte. Damit bilden sie eine Grundlage für die Zulassung und die Verkehrsfähigkeit. Wenn bei Medizinprodukten von Qualitätsanforderungen gesprochen wird, handelt es sich um Normen oder harmonisierte Normen, die technische und normative Qualitätsanforderungen an die Produkte stellen.

Arzneimittel besitzen demgegenüber eine Vielzahl allgemeiner und spezieller Qualitätsanforderungen, die national, international und durch Gremien (auch weltweit) festgelegt werden.

International gefordertes/erwartetes GMP für Medizinprodukte

Es soll nicht der Anschein erweckt werden, dass GMP nur in besonderen Ausnahmefällen angewendet werden sollte. Bei Medizinprodukteherstellern, die ihre Produkte in den USA verkaufen wollen, greift durch die Anwendung der gesetzlichen Forderung des 21 CFR 820 ff die Notwendigkeit, cGMP, so wie es in diesem Regelwerk aufgeführt wird, im Unternehmen umzusetzen.

In anderen Ländern (z. B. Kanada) wird für den Vertrieb der Medizinprodukte ein Nachweis der Zertifizie-

rung des Qualitätsmanagement-Systems nach EN ISO 13485 gefordert. Dieses Regelwerk führt in wesentlichen Teilen Forderungen von GMP-Umsetzungen und als Schwerpunkt die Dokumentationsebene auf.

Darüber hinaus werden besonders in der letztgültigen Form der Norm von 2016 weitere Elemente detaillierter angesprochen, die in der Summe GMP-Vorgaben implementieren.

Die erweiterte Ausrichtung von GMP in die EN ISO 13485:2016 ist nicht verwunderlich, da die FDA an der Überarbeitung dieser Norm mitgearbeitet hat und somit wesentliche Anforderungen aus dem 21 CFR 820 (=cGMP) mit eingeflossen sind. Damit schließt sich der Kreis für die Exporteure, inwieweit es sinnvoll, aber auch notwendig ist, GMP-Anforderungen im eigenen Unternehmen umzusetzen.

Selbst in Europa ist der Medizinproduktehersteller verpflichtet, ein Qualitätsmanagement-System zu etablieren, welches aus der Umsetzung des Anhangs I der Europäischen Richtlinie gefordert wird. Zwar wird kein zertifiziertes System gefordert, dieses kann aber in vielen Fällen bei der Diskussion mit Kunden sinnvoll sein,

Innerhalb von 90 Tagen nach einer Inspektion zur Überprüfung der Guten Herstellungspraxis oder der Guten Vertriebspraxis wird den überprüften Betrieben, Einrichtungen oder Personen ein Zertifikat ausgestellt, wenn die Inspektion zu dem Ergebnis geführt hat, dass die entsprechenden Grundsätze und Leitlinien eingehalten werden. Die Gültigkeitsdauer des Zertifikates über die Einhaltung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis soll drei Jahre, die des Zertifikates über die Einhaltung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Vertriebspraxis fünf Jahre nicht überschreiten.

Abb. 14: Grundlage für die Ausstellung eines GMP-Zertifikats für einen Arzneimittelhersteller mit Zertifikatsdauer nach § 64 Abs. 3f AMG

Innerhalb von 90 Tagen nach einer Inspektion gemäß Abs. 1 wird der inspizierten Stelle gegebenenfalls ein Zertifikat über die gute Herstellungspraxis bzw. über die gute Vertriebspraxis ausgestellt, wenn die Inspektion zu dem Ergebnis führt, dass sie die im Unionsrecht vorgeschriebenen Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis bzw. der guten Vertriebspraxis einhält.

Abb. 15: Grundlage für die Ausstellung eines GMP-Zertifikats für einen Arzneimittelhersteller mit Zertifikatsdauer nach Art. 111 Abs. 5 Richtlinie 2001/83/EG

da es für eine Lieferantenqualifizierung immer von Nutzen ist.

GMP-Zertifikate für Medizinprodukte

In der Vergangenheit hat der Autor oft erlebt, dass GMP-Zertifikate für Medizinprodukte speziell von Arzneimittelherstellern gefordert werden.

Des Weiteren tauchen auf dem Markt immer wieder Angebote und Anzeigen auf, eine Zertifizierung nach GMP durchführen zu können.

Hier sollte klar gesagt werden, dass GMP, so wie es als GMP-Leitfaden der Europäischen Union herausgegeben wird, kein zertifizierbares Regelwerk ist. Es gibt keine Akkreditierung eines Unternehmens, nach GMP gemäß EU-GMP-Leitfaden eine Zertifizierung durchzuführen und damit ein entsprechendes Zertifikat auszustellen.

Das heißt, dass Zertifikate zum Nachweis der GMP-Konformität (GMP-Zertifikate) von privatwirtschaftlichen Organisationen, z. B. Beratungsfirmen, nicht von Bedeutung sind.

Als einzige Stelle ist die Überwachungsbehörde des jeweiligen Bundeslands nach AMG berechtigt, ein GMP-Zertifikat für Arzneimittelhersteller auszustellen! Diese Forderung fußt auf dem AMG bzw. ist in der Europäischen Richtlinie 2001/83/EG⁷ einschließlich der Ergänzungen festgelegt (Abb. 14 und Abb. 15).

Finden sich jedoch GMP-Zertifikate im Medizinproduktebereich, so können diese als gute Evidenz herangezogen werden, dass ein drittes, unabhängiges Unternehmen den Medizinproduktehersteller in Augenschein genommen und eine GMP-Fähigkeit bescheinigt hat. Es wird auch versucht, ein Richtlinienzertifikat nach der Europäischen Richtlinie 93/42/EWG als „GMP-Zertifikat“ zu deklarieren.

Dazu muss gesagt werden, dass ein Richtlinienzertifikat lediglich ein Nachweis der Einhaltung der europäischen Vorgabe durch den Medizinproduktehersteller oder eine Bescheinigung durch den Notified Body darstellt und keinen direkten Bezug zu GMP aufweist.

Nutzen von GMP im Medizinprodukteumfeld

Einzelne Qualitätsmanagement Elemente

Bei genauer Betrachtung der erwarteten Qualitätsanforderungen an den Herstell- und Kontrollprozess und der damit verbundenen allgemeinen und speziellen Nachweisdokumentation von Medizinprodukten kommt man mit der Anwendung rechtlicher Anforderungen und Umsetzungen aus dem Medizinproduktebereich nicht immer weit. Einige Beispiele aus der täglichen Praxis:

Beispiel 1: Sterile Medizinprodukte

Hierbei handelt es sich z. B. um implantierbare Produkte oder Produkte, die vorübergehend in den Körper eingebracht werden wie Spritzen und/oder Kanülen. Bei der Herstellung stellt sich die Frage, wie Abläufe und speziell Räume zu gestalten sind, die die Sterilität des Produkts gewährleisten können.

Lösung: Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens zeigt in sehr detaillierter Weise, welche Anforderungen an Personen, Räume, Lüftungsanlagen oder die Umgebungskontrolle bei der Herstellung steriler Arzneimittel gestellt werden. Dem Patienten/Kunden ist es egal, ob er ein Medizinprodukt oder ein Arzneimittel erhält. Ihm ist die Einhaltung der Sterilität wichtig. Die Durchführung der Sterilitätsprüfung, wie sie in der europäischen Pharmakopöe beschrieben wird, wird

bereits über Art. 5 der Richtlinie 93/42/EWG erwartet (Abb. 13). Hier wird deutlich, dass der Gesetzgeber einen Zusammenhang zwischen GMP und Medizinprodukten sieht.

Beispiel 2: Qualifizierung von Geräten und Anlagen

Für die bei der Herstellung von Medizinprodukten eingesetzten Geräte und Anlagen ist nachzuweisen, dass sie für den beabsichtigten Gebrauch geeignet/qualifiziert sind und ihre Tätigkeiten fortlaufend sicher ausführen.

Lösung: Für die Qualifizierung von Geräten und Anlagen für die Herstellung von Medizinprodukten kann primär die GHT-Guideline (GHTF/SG3/N99-10:2004)⁹ herangezogen werden. Nimmt man Anhang 15 des EU-GMP-Leitfadens⁸ hinzu, so erhält man weitergehende Informationen über die Nachweisdokumentation wie Validierungsmasterplan (VMP), Qualifizierungsplan und Qualifizierungsbericht. Des Weiteren kann der PIC/S-Leitfaden PI 006-3 angewendet werden¹⁰.

Beispiel 3: Verfahrensvalidierung

Beim Vergleich der Anforderungen an die Validierung von Fertigungsprozessen fällt ein wesentlicher Unterschied auf. In der Herstellung von Medizinprodukten kann ein Ansatz gewählt werden, der in der pharmazeutischen Industrie so nicht denkbar wäre. Die Herstellprozesse im Medizinprodukteumfeld sind nur dann zu validieren, wenn deren Ergebnis nicht durch nachfolgende Überwachung oder Messung verifiziert werden kann. Dies betrifft auch alle Prozesse, bei denen sich Unzulänglichkeiten erst zeigen, nachdem das Produkt in Gebrauch gekommen oder die Dienstleistung erbracht worden ist.¹¹ Ein solches Vorgehen ist für einen Arzneimittelhersteller undenkbar. Im Übrigen

bleiben die weiterführenden Regelwerke relativ unklar z. B. bei der Anzahl der Validierungschargen, der Wiederholung einer Validierung und dem gesamten Validierungsaufwand im Medizinproduktebereich. Besonders in Diskussionen mit der Arzneimittelindustrie kann an pharmazeutischen Regelwerken Anleihe genommen werden.

Lösung: Aus dem Arzneimittelbereich können aus Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens und dem PIC/S-Leitfaden PI 006-3 wichtige Informationen herangezogen werden. Besonders attraktiv ist hierbei der Vorschlag, keine regelmäßigen Revalidierungen eines Prozesses, sondern eine „Continuous Process Verification“ auch bei Medizinprodukten zu verfolgen.

Für die beiden vorgenannten Punkte kann auch das Papier der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (07121105) zu Rate gezogen werden¹².

Beispiel 4: Dokumentation

Wie bereits beschrieben, stellt sich die Frage, wie eine sichere und fehlerfreie Dokumentation aufgebaut werden kann, die auch einen rechtlich sicheren Stand hat. Insbesondere bei Kombinationsprodukten muss sie den hohen Anforderungen der Arzneimittelhersteller genügen. In diesem Punkt greift die Philosophie der pharmazeutischen Industrie: Was nicht dokumentiert wurde, wurde nicht durchgeführt – oder ist schwer zu beweisen.

Lösung: Grundsätzlich findet man relativ ausführliche Informationen zum Inhalt der Dokumentation in der EN ISO 13485:2016 oder anderen Regelwerken für Medizinprodukte. Die neu formulierte EN ISO 13485:2016 enthält gegenüber der Norm aus dem Jahr 2012 wesentlich mehr Hinweise zur Dokumentation.

Es stellt sich die Frage, ob die Anforderungen der ISO 13485 notfalls ausreichen, um den rechtlichen Nachweis (Schadensfall) einer lückenlosen Dokumentation zu erbringen. Hier leistet speziell Kapitel 4 des EU GMP-Leitfadens sehr gute Unterstützungen. Gerade im Arzneimittelumfeld ist die Dokumentation als Nachweis der konformen Herstellung und Prüfung ein elementarer Baustein. Des Weiteren können die Kapitel 5 (Herstellung) und 6 (Qualitätskontrolle) weitere sachdienliche Hinweise geben, um die Dokumentation „inspektionsfest“ zu machen. Werden Dokumentationen auf Basis EDV-gestützter Systeme erbracht, so ist die Validität des Systems zu belegen. Dies kann bzw. muss über die Anwendung des Annex 118 und damit verbunden einer Validierung nach GAMP¹³ erfolgen. An dieser Stelle sei auf das Problem der momentan stark diskutierten Datenintegrität verwiesen.

Beispiel 5: Rückstellmuster gefertigter Produkte oder Ausgangsmaterialien

Müssen Rückstellmuster aufgehoben werden? In welcher Menge und wie lang? Welche Lagerbedingungen sind festzulegen?

Lösung: In den meisten, vom Verfasser auditierten Firmen stellt sich die Frage nach Rückstellmustern nicht. Dies ist besonders bei rein mechanischen/technischen Betrieben der Fall. In diesen Betrieben werden zwar sehr oft Fertigungsmuster aufbewahrt. Diese dienen aber lediglich als Muster für die Kontrolle des zu fertigenden Produkts. Bei einem Schadensfall kann es sehr hilfreich sein, beweisen zu können, dass Fertigung/Kontrolle und Freigabe ordnungsgemäß durchgeführt und geeignete Ausgangsmaterialien verwendet wur-

den. Im Medizinproduktebereich können hierfür kritische Materialien benannt werden, für die eine vorbestimmte Menge an Rückstellmustern gezogen wird. Die Aufbewahrungszeit sollte sich nach dem Verfallsdatum des Rückstellmusters und der Verweildauer des Produkts auf dem Markt richten.

Aus dem Arzneimittelbereich kann auf Anhang 19 des EU-GMP-Leitfadens zurückgegriffen werden. Im Anhang werden die Begriffe Referenzprobe und Rückstellmuster verwendet. Die Referenzprobe bezeichnet eine Probe einer Ausgangsstoff-, Verpackungsmaterial- oder Fertigproduktcharge; das Rückstellmuster die Probe einer vollständig verpackten Einheit aus einer Fertigproduktcharge (Marktprodukt). Ob der Medizinproduktehersteller eine der beiden oder beide Proben aufbewahren sollte, kann anhand einer Risikobewertung selbst entschieden werden. Im Fall eines Falles kann der Medizinproduktehersteller sowohl technisch als auch analytisch zeigen, dass der Schaden zweifelsfrei nicht aus seiner Fertigung stammt.

Beispiel 6: Probenahme

Die Probenanzahl ist im Medizinproduktebereich mittels der Acceptable-Quality-Limit(AQL)-Werte über die Norm (DIN ISO 2859-1:2014-08) festgelegt¹⁴. Allerdings ist weder die Art und Weise der Probenahme noch Lagerungsart und -ort geregelt.

Lösung: Auch hier kann Anhang 19 des EU-GMP-Leitfadens zusammen mit Anhang 8 und Kapitel 6 eine wesentliche Hilfestellung bieten. Wie und wo die Proben gezogen und aufbewahrt werden und auch deren Lagerungsdauer kann aus diesen Regelungen entnommen werden. Ein weiterer Diskussionspunkt ergibt sich bei der Anzahl der zu beproben-

den Gebinde bzw. der zu ziehenden Probenmenge. Ein Medizinproduktehersteller, der eine Lieferung flüssiger oder fester Stoffe in Gebinden erhält, richtet sich bei der Anzahl der Proben sehr stark nach den AQL-Vorgaben (Acceptable Quality Limit). Diese beziehen sich aber meist auf das Endprodukt. Im GMP-Umfeld steht der Nachweis im Vordergrund, dass alle eingesetzten Gebinde den Qualitätsanforderungen genügen. Das angewendete Verfahren weist nach, dass das gesamte Ausgangsmaterial eingesetzt werden durfte. Diese Betrachtung sollte von Medizinprodukteherstellern nicht nur für Produkte, die diese als Kombinationsprodukte selbst oder über Dritte verkaufen, sondern auch bei anderen, qualitativ hochwertigen Produkten herangezogen werden.

Genau an diesem Punkt setzt GMP ein. In den pharmazeutischen Regelwerken (Tab. 2, siehe Teil 1 dieses Aufsatzes in Heft 3, 2019, S. 175) werden konkretere Anweisungen für die Durchführung der Probenahme gegeben, denn die Zielsetzung dieser Regelungen ist sowohl die Qualität des Produkts als auch deren Nachweis. Nicht nur Teil I des GMP-Leitfadens bietet hier eine Hilfestellung, sondern auch die weitergehenden Guidelines der EMA¹⁵, der PIC/S¹⁶ und der ICH¹⁷.

Beispiel 7: Elemente des QM-Systems

In den vom Autor durchgeführten Audits wurde wiederholt festgestellt, dass wesentliche Elemente des QM-Systems gar nicht oder nur stiefmütterlich implementiert wurden. Hier sind folgende Elemente zu nennen

- Schulung
- Nennung von Verantwortlichkeiten
- Abweichungsmanagement
- Änderungskontrolle

- Out of Specification (OOS)
 - Qualifizierung von Lieferanten.
- Am auffälligsten ist das Fehlen eines gerichteten Ablaufs anhand einer nachvollziehbaren, klaren und eindeutigen Nachweisdokumentation (eine Art Vorschrift mit einer nachvollziehbaren Checkliste).

Im Personalmanagement werden oft fehlende Stellenbeschreibungen und/oder Arbeitsplatzbeschreibungen festgestellt. Die gesetzlich vorgeschriebenen Schulungen werden zwar durchgeführt, aber arbeitsplatzspezifische oder auch allgemeine Schulungen etwa zu Regelungen, Regelungsumfang/-tiefe der Tätigkeiten sehr stark vernachlässigt.

Lösungen: Bei der Umsetzung der EN ISO 13485 ist grundlegend ein beschriebenes und strukturiertes QM-System für einen Medizinproduktehersteller mit der Ausrichtung nach GMP gegeben.

• Schulung

Für die Durchführung von Schulungen nach einem vorher festgelegten Programm kann die EN ISO 13485 eine Hilfestellung sein. Zur detaillierteren Ausführung speziell bei einer Effizienzprüfung kann Kapitel 2 des EU-GMP-Leitfadens herangezogen werden. Es ist sicherlich sinnvoll, die Wirksamkeit einer Schulung zu bewerten, um zu zeigen, dass das Ziel der Wissensvermittlung und -erweiterung erreicht wurde. Darüber hinaus enthält das Kapitel Vorgaben für das hygienische Verhalten des Personals. Dies ist besonders wichtig bei der Herstellung mikrobiologisch kontrollierter Produkte, die in dafür vorgesehenen Reinräumen hergestellt werden.

• Stellenbeschreibung

Das Problem der Erstellung einer Stellenbeschreibung/Arbeitsplatzbe-

schreibung ist durch die ISO-Norm grundsätzlich gelöst. Die Festlegung von Verantwortlichkeiten speziell im Herstellungs- und Kontrollbereich ist nicht näher beschrieben, obwohl diese für die Sicherstellung der Qualität der hergestellten Produkt grundlegend sind. Kapitel 2 des GMP-Leitfadens bietet wertvolle Informationen über die Verantwortlichkeiten und Tätigkeiten, die in der Stellenbeschreibung/Arbeitsplatzbeschreibung festgelegt werden sollten.

• Abweichung/Änderung

Bei Abweichungen und Änderungen kann besonders bei Letzterem Teil II des EU-GMP-Leitfadens (Kapitel 13) wertvolle Dienste leisten, zumal sich Verantwortlichkeiten in den Bereichen der Bearbeitung und des Abschlusses von Änderungen und Abweichungen über Kapitel 2, Teil I EU-GMP-Leitfaden (hinweisend auf verantwortliche Personen) eindeutig festlegen lassen.

• Out of Specification (OOS)

Die Diskussion über die Handhabung von Kontrollwerten am Endprodukt, die außerhalb der Spezifikation liegen, gestaltet sich oft sehr mühselig. Hierzu gibt es eine Guideline der FDA¹⁸, die die Handhabung und Bearbeitung dieses Problems beschreibt. Es geht nicht darum, das Produkt „gesund zu beten“, sondern zu erfahren, warum der Wert außerhalb der Spezifikation lag: Lag es an der Durchführung der Analyse, der Qualität der Probe, dem Probenahmeverfahren oder am Produktionsprozess?

• Lieferantenqualifizierung

Die Qualifizierung von Zulieferern oder Lohnherstellern/-laboren ist ein wesentlicher Teil der Qualitätsfähigkeit eines Medizinprodukteherstel-

lers. Es muss gezeigt werden, dass die Tätigkeiten des Lohnunternehmers die Qualität des Fertigungsprozesses und die des Endprodukts nicht beeinträchtigen. Erst durch qualitativ hochwertige Ausgangsprodukte kann eine zufriedenstellende Qualität des Fertigprodukts gewährleistet werden. Um diese Kooperation abzusichern, müssen die externen Zulieferer überprüft (ggf. durch ein Audit) und vertraglich gebunden werden. Eine wertvolle Hilfestellung kann hier Kapitel 7 des GMP-Leitfadens Teil I geben, in dem die wesentlichen Eckpunkte einer Lieferantenqualifizierung aufgeführt werden.

Es könnten noch viele Fragen an die Umsetzung sinnvoller Qualitätsmanagement-Elementen aufgeführt werden, die sich aus der konkreten Bearbeitung der Abläufe im Medizinproduktebereich ergeben. In den meisten Fällen ist in den Regularien für den Medizinproduktehersteller lediglich die Anforderung zu finden, dass etwas getan oder festgelegt werden muss. Eine Ausführung darüber, wie etwas konkret getan und umgesetzt werden soll, bleiben die Regelwerke oft schuldig.

Die EK-Med-Papiere (Experten Komitee) stellen einen weiteren Schritt in Richtung GMP-Verständnis für den Medizinproduktehersteller dar. Die Dokumente der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) legen in Form eines Frage- und Antwortablaufs zusammen mit Beschlüssen eines Experten-Komitees zu speziellen Fragestellungen¹⁹ Vorschläge fest, wie entsprechende Normen und Regelwerke umgesetzt werden können. Hier kann zur Abrundung der Festlegungen und zum Nachweis eines beschriebenen und dokumentierten Ablaufs für einen

Arzneimittelhersteller ebenfalls auf GMP zurückgegriffen werden. GMP sollte nicht als Allheilmittel angesehen werden, aber es kann immer wieder als eine gute Grundlage für den eigenen Nachweis der Qualitätsfähigkeit der Abläufe dienen. In sehr vielen Fällen kommt es bei der Implementierung der Erwartungen zu einer Diskussion mit Kunden, besonders wenn diese aus dem Arzneimittelbereich stammen. Speziell diese Kunden – und das ist bei Kombinationsprodukten der Fall – erwarten einen lückenlosen Nachweis der produzierten Qualität mit einem Fokus auf die ihnen bekannte Dokumentationsebene. Diese Ebene setzt sich aus drei Bereichen zusammen:

- Vorgabedokument
- Nachweisdokument
- Berichte

Diese ergeben zusammen für den Auditor ein rundes Bild und den ausreichenden Nachweis der durchgeführten Tätigkeiten und implementierten Abläufe. Werden die Anforderungen aus Kapitel 4 (Dokumentation) zusammen mit den Kapiteln 5 (Produktion) und 6 (Qualitätskontrolle) herangezogen, so können die drei Ebenen der Dokumentation sehr einfach nachgewiesen werden.

Verbundene Qualitätsmanagement-Systeme

An dieser Stelle wird auf das Problem eines Herstellers eingegangen, der sowohl Medizinprodukte als auch Arzneimittel anbietet. Diese stellt er im eigenen Werk her und verkauft sie als Kombinationsprodukte. In diesem Fall bietet sich die Etablierung EINES Qualitätsmanagement-Systems nach GMP-Vorgaben an, da es den größeren Regelungsumfang und damit eine detailliertere Betrachtungsweise beinhaltet. Ausgehend

von der Seite der Medizinprodukte kann die Betrachtung erweitert werden, um den – vorwiegend technischen – Nachweis der Erfüllung der regulatorischen Anforderungen für Medizinprodukte zu komplettieren. In den meisten Fällen fehlt dann nur noch die Anwendung/Umsetzung der technischen Normen (EN/ISO-Normen, gem. Art. 5 der Medizinprodukte-Direktive). Das sollte sich im Unternehmen relativ leicht erfüllen lassen.

Größtenteils lassen sich auch ISO-Normen für die Arzneimittelherstellung und -kontrolle anwenden, z. B. in der Umsetzung der EN ISO 14644 für die Partikelmessung im Reinraum. Darüber hinaus beschäftigt sich DIN ISO 17665 (Teile 1–3, Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge²⁰ in der Normenreihe auch mit der Validierung von Sterilisationsverfahren und kann wertvolle Hinweise geben.

In nahezu allen Fällen kann ein System für beide Produktklassen festgelegt werden. In dem, was und wie es festgelegt werden muss, weichen die Produktklassen leicht voneinander ab. Umfang und Art und Weise der Implementierung und Umsetzung lassen sich mithilfe der GMP-Regelwerke einfacher festlegen.

Aus Sicht des Autors lassen sich bei dieser Diskussion besonders die Systeme der Abweichung, OOS (Out of Specification), CAPA (Corrective and Preventive Actions) und Änderungen nennen. Hierzu können die Kalibrierung und Wartung von Geräten und Anlagen gezählt werden. Grundsätzlich ist es egal, welches Produkt mit einem dieser Elemente belegt wird. Der Ablauf ist immer gleich und kann z. B. auch über ein und dasselbe Formblatt für beide Produktklassen abgearbeitet werden. Speziell bei der Kalibrierung und

Wartung kann das technische Verständnis für Normen und deren Anwendung bei Geräten und Anlagen genutzt werden, um ein entsprechendes Programm der regelmäßigen Wartung und Kalibrierung aufzusetzen. In beiden Fällen ist durch GMP nachzuweisen, dass eine regelmäßige Überprüfung und Instandhaltung aller benutzten, zumindest der qualitätsrelevanten, Geräte und Anlagen durchgeführt wird. Im Bereich der Medizinprodukte sind die Anforderungen nicht präzise genug.

Zulassung von Produkten

Die Zulassung oder Registrierung von Arzneimitteln erfolgt über das Common Technical Document (CTD)¹⁷ und muss bei der zuständigen Behörde beantragt werden. Die Verkehrsfähigkeit eines Medizinprodukts wird über die Erstellung einer Technischen Dokumentation (TD) nachgewiesen und ggf. durch ein Richtlinienzertifikat eines Notified Bodies (NB) (wenn erforderlich) belegt.

Die Erstellung eines CTD erfolgt gemäß der regulatorischen Grundlage des vom ICH herausgegebenen Regelwerks ICH M 4.

Für die Erstellung der TD gibt es momentan kein verbindliches Regelwerk, das Inhalt und Struktur vorgibt. Durch die Anwendung der neuen Medical Device Regulation (MDR)¹ wird für den Hersteller, den NB und die Behörde eine Struktur festgelegt, der gefolgt werden muss. Die grundlegenden Elemente finden sich in den Annexen II und III der MDR (Tab. 3).

Zurzeit gibt der jeweilige NB in der Vielzahl der Fälle eine ihm eigene Struktur vor, die zwischen den verschiedenen NBs nicht harmonisiert ist. Eine Strukturvorgabe für die Dokumentation der Kombinationsprodukte gibt es bisher nicht. Somit ergibt sich eine häufig wiederkehrende Beschreibung der Komponenten in den beiden voneinander unabhängigen Bereichen.

Bei der Betrachtung der Inhaltsvorgaben der TD lassen sich keine GMP-Elemente für Medizinprodukte

erkennen, da sie sich sehr stark auf die technischen Nachweise der Funktions- und Anwendungsfähigkeit des Medizinprodukts fokussieren.

Erst im Weiteren können GMP-basierte Nachweise aufgeführt und eingebracht werden.

Eine Harmonisierung der Registrierungsakte kann leider nicht erfolgen, da beide auf unterschiedlichen Regelungsvorgaben basieren. Für Arzneimittel ist GMP vorgeschrieben, für Medizinprodukte kann GMP angewendet werden, legt den Fokus aber auf ISO-basierte normative Vorgaben.

Fazit

GMP für Medizinprodukte ist regulatorisch nicht gefordert, kann aber in vielen Fällen eine Hilfestellung für die Umsetzung normativer Vorgaben sein. Mit der Anwendung dieser Regelwerke kann ein detaillierterer Ablauf von Systemen und deren Erfüllung gezeigt werden. Sehr oft ist es bei der Diskussion mit Kunden, NBs oder Behörden hilfreich, den Umsetzungsumfang oder die -tiefe einer

Tab.3: Festgelegte Strukturelemente für die Vorlage einer Technischen Dokumentation gemäß der europäischen Medizinprodukteverordnung.

Technische Dokumentation / Annex II

1. Produktbeschreibung und Spezifikation, einschließlich der Varianten und Zubehörteile
2. Vom Hersteller zu liefernde Informationen
3. Informationen zu Auslegung und Herstellung
4. Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen
5. Nutzen-Risiko-Analyse und Risikomanagement
6. Verifizierung und Validierung des Produkts

Technische Dokumentation über die Überwachung nach dem Inverkehrbringen / Annex III

1. In einem Plan zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen den Nachweis, erbringt der Hersteller den Nachweis, dass er die Verpflichtung nach Artikel 83 erfüllt.
2. Der Plan zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen erfasst mindestens die folgenden Punkte (...)
3. Einen Sicherheitsbericht gemäß Artikel 86 und den Bericht über die Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemäß Artikel 85

Qualitätsforderung auf GMP Guidelines zurückzuführen. Der Grund hierfür ist eine tiefer gehende Schärfe in den Vorgaben für die Umsetzung von Qualitätsanforderungen an das Produkt und damit an das Qualitätsmanagement-System.

Weiterführende Literatur

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Richtlinien. <https://www.zlg.de/arzneimittel/service/rechtliches/europaeisches-recht/richtlinien.html>.

Food and Drug Administration. Classification of Products as Drugs and Devices and Additional Product Classification Issues. www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm258946.htm.

Guidance for Industry and FDA Staff: Interpretation of the Term “Chemical Action” in the Definition of Device under Section 201(h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/The%20Gray%20Sheet/38/40/chemical_action_guidance.pdf.

Aktualisierter Nachdruck eines Artikels aus der Zeitschrift Pharm. Ind. 81, Nr. 5, 632-640 (2019) mit freundlicher Genehmigung des Editio Cantor Verlags, Aulendorf.

**Anschrift des Verfassers:
Dr. Heinrich Prinz
PDM-Consulting
Zur Viehweide 4a
64846 Groß-Zimmern
Priv.: 06071/42322
Mobil: 0177/8456783
E-Mail: heinrich_prinz@web.de*

Verweise

- ¹ Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=OJ:L:2017:117:FULL&from=DE>
- ² www.gesetze-im-internet.de/aktuell.html.
- ³ Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A31993L0042>.
- ⁴ Food and Drug Administration. Combination Products. www.fda.gov/CombinationProducts.
- ⁵ http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance_en.

- ⁶ 21 U.S. Code § 321. Definitions; generally. www.law.cornell.edu/uscode/text/21/321.
- ⁷ CFR – Code of Federal Regulations Title 21. www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=3.2.
- ⁸ EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.
- ⁹ GHTF Study Group 3 – Quality Systems. www.imdrf.org/documents/doc-ghtf-sg3.Asp.
- ¹⁰ Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products: Annexes. www.picscheme.org/layout/document.php?id=1407.
- ¹¹ EN ISO 13485:2016, Kapitel 7.5.6.
- ¹² Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Qualitätssystem. www.zlg.de/arzneimittel/deutschland/qualitaetssystem.html.
- ¹³ GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems.
- ¹⁴ DIN ISO 2859-1:2014-08. Annahmestichprobenprüfung anhand der Anzahl fehlerhafter Einheiten oder Fehler (Attributprüfung) – Teil 1: Nach der annehmbaren Qualitätsgrenzlage (AQL) geordnete Stichprobenpläne für die Prüfung einer Serie von Losen.
- ¹⁵ European Medicines Agency. Scientific guidelines. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WCO-b01ac05800240cb.
- ¹⁶ <https://picscheme.org/>.
- ¹⁷ www.ich.org/home.html.
- ¹⁸ Guidance for Industry. Investigating Out-of-Specification (OOS). Test Results for Pharmaceutical Production. www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070287.pdf.
- ¹⁹ Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Antworten und Beschlüsse EK-Med. www.zlg.de/medizinprodukte/dokumente/antworten-und-beschluesseek-med.html.
- ²⁰ DIN EN ISO 17665-1:2006-11. Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Feuchte Hitze – Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte.

Der Zugriff auf alle Links erfolgte am 22.08.2019.



Dr. Heinrich Prinz

Dr. Heinrich Prinz hat nach dem Studium der Genetik und Chemie bei der Firma Boehringer Mannheim in Penzberg gearbeitet. Danach wechselte er zur Biotest AG und war als Leiter des Zentralbereichs Qualitätssicherung verantwortlich für ein einheitliches Qualitätsmanagementsystem im Mutterunternehmen und den Töchtern in Europa. Seit 2002 ist er unabhängiger Consultant und unterstützt pharmazeutische und Medizinprodukteunternehmen im Aufbau von Qualitätsmanagementsystemen. Daneben führt er weltweit Schulungen und Audits durch.