

*Auslagerung von Audits vom Gesetzgeber gestattet*

# Wirkstoffherstellung effizienter überwachen

Der Druck auf Hersteller von Fertigarzneimitteln steigt: EU-Pharmapaket, GMP-Guidelines und nicht zuletzt die Überwachungsbehörden verlangen eine immer striktere Prüfung der Guten Herstellungspraxis von Wirkstofflieferanten. Durch die Auslagerung von Audits lässt sich die Effizienz der GMP-Überwachung verbessern.



*API-Audit in China: Wer außerhalb der EU auditiert, sollte Unterschiede in den internationalen GMP-Regularien beachten*

**M**it der Verabschiedung des sogenannten „Pharma-Pakets“ im Februar 2011 hat die Arzneimittel-Direktive 2001/83/EG der EU Änderungen erfahren, die für die Inhaber einer Herstellungserlaubnis für Fertigarzneimittel – und insbesondere für deren sachkundige Personen (Qualified Person, QP) – große Tragweite haben

werden. In den kommenden zwei Jahren werden die Änderungen sukzessive in die nationalen Arzneimittelgesetze der EU-Staaten einfließen. Neben den viel diskutierten Maßnahmen zum Schutz vor Arzneimittelfälschungen wird dabei auch die Überwachung der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) deutlich strenger geregelt. Schon bislang durften ausschließlich Arzneimittelwirkstoffe verarbeitet werden, die gemäß GMP hergestellt wurden. Ob die Arzneimittel- bzw. Lohnhersteller ihrer Pflicht nachkommen, prüfen die Überwachungsbehörden bei ihren turnusmäßigen GMP-Inspektionen.

Scheinbar entsprach das Ergebnis bislang nicht immer den Anforderungen der Inspektoren. Die neue Fassung des Artikels 46 (f) der Arzneimittel-Direktive jedenfalls enthält künftig eine klare Verpflichtung, die Einhaltung der GMP-Regeln direkt beim Wirkstoffhersteller vor Ort zu auditieren: „Zu diesem Zweck überprüft der Inhaber der Herstellungserlaubnis entweder selbst oder – unbeschadet seiner Verantwortung nach dieser Richtlinie – durch eine von ihm beauftragte Stelle, ob der Hersteller und die Vertriebshändler der Wirkstoffe die gute Herstellungs- und Vertriebspraxis einhalten, indem er Prüfungen an den Herstellungs- bzw. Vertriebsstandorten des Herstellers bzw. der Vertriebshändler der Wirkstoffe vornimmt.“ Sowohl die Fertigarzneimittelhersteller in Europa als auch die Wirkstoffhersteller sehen sich damit einer weiter steigenden Audit-Last gegenüber.

## — Third-Party-Audits explizit gestattet

Die aktualisierte Direktive sieht jedoch zugleich Möglichkeiten vor, diese Audit-Last zu delegieren: So ermöglicht Artikel 46 (f) explizit die Einbindung einer „beauftragten Stelle“. Third-Party-Audits erhalten damit den offiziellen Segen des Gesetzgebers. Insbesondere bei Wirkstoffen, die von mehreren Arzneimittel- oder Lohnherstellern eingesetzt werden, bietet sich die gebündelte GMP-Überwachung in Form eines solchen Third-Party-Audits an: Mehrere Fertigarzneimittelhersteller beauftragen gemeinsam einen Auditor mit der Überprüfung der Wirkstoffherstellung vor Ort. Der Vorteil besteht darin, dass der Audit-Aufwand auf mehrere Schultern verteilt und die Kosten für den einzelnen Arzneimittel-



### Der Autor:

Martin Vorkamp,  
Head of Business Development &  
Regulatory Affairs,  
Diapharm

oder Lohnhersteller deutlich reduziert werden. Dieses „sharing of audit reports between different manufacturing authorisation holders“ gestattet die EMA in ihren Q&A zur Good Manufacturing Practice ausdrücklich.

Auch der Erwerb bestehender Auditberichte ist ein gangbarer Weg. Verschiedene Dienstleister bieten mehr oder weniger umfangreiche Pools bestehender Auditberichte an, darunter auch Diapharm ([www.diapharm.de/dossier.html](http://www.diapharm.de/dossier.html)).

### — Auditor muss qualifiziert werden

Vor Beauftragung eines externen Auditors – im Vorfeld eines Audits ebenso wie bei einem nachträglichen Erwerb eines fertigen Auditberichts – erwarten die Behörden, dass der Arzneimittelhersteller bzw. seine QP den Third-Party-Auditor angemessen qualifiziert. Die dänische Arzneimittelbehörde DKMA hat hier ei-

päischen Arzneimittelbehörde EMA weiter in dem Sinne spezifiziert, dass die Qualifizierung Gegenstand eines „contractual arrangements“ zwischen QP und Third-Party-Auditoren sein sollte. Sehen die Behörden bei der Beurteilung einer Neueinreichung oder eines Änderungsantrags sowie bei einer (späteren) GMP-Inspektion diese Voraussetzungen nicht – oder nicht in vollem Umfang – als erfüllt an, so steht der Hersteller vor einem Problem. Denn dann steht mit der mangelnden Qualifizierung des Auditors automatisch auch das von ihm durchgeführte Audit in Zweifel.

Sinnvoll scheint hier die Beauftragung eines Auditors von einer akkreditierten Stelle: Seine Qualifikation und seine Unabhängigkeit ist von einer hoheitlichen Stelle bestätigt und wird von dieser regelmäßig überwacht. In Deutschland werden solche GMP-Auditoren

eigentlichen Wirkstoffhersteller zu beauftragen. Denn die neue Fassung der Richtlinie 2001/83/EG schreibt vor, dass auch der Vertriebshändler selbst zu auditieren ist – und stellt damit seine Unabhängigkeit implizit in Zweifel. Hier muss die Praxis zeigen, ob und unter welchen Bedingungen Händleraudits von den Überwachungsbehörden künftig überhaupt noch anerkannt werden.

### — Anforderungen an Berichte steigen

Kehrseite der offiziellen Anerkennung von Third-Party-Audits ist, dass die Überwachungsbehörden die resultierenden GMP-Auditberichte stärker in den Fokus ihrer Inspektionen beim Fertigarzneimittelhersteller rücken. Denn im Fall von Third-Party-Audits ist der Abschlussbericht das zentrale, wenn nicht sogar das einzige Dokument, aus dem die QP die GMP-Konformität ihres Wirkstofflieferanten beurteilen muss. Es liegt auf der Hand, dass einer QP dies mithilfe eines drei- oder vierseitigen Kurzberichtes kaum zuverlässig gelingen kann: Der Auditbericht muss sämtliche GMP-relevanten Erkenntnisse aus dem Audit eindeutig, verständlich und vor allem vollständig wiedergeben.

Ein festgelegter Standard für derartige Berichte existiert bislang (noch) nicht. Als behördenkonform werden Berichte angesehen, die formal an den Aufbau des „GMP Inspection Report – Community Format“ der EMEA angelehnt sind. Dies nicht zuletzt deshalb, weil die Überwachungsbehörden mit diesem Berichtsformat vertraut sind und so einen schnellen Überblick über das zugrunde liegende Audit gewinnen können. Um den Kriterien der Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit gerecht zu werden, scheint zudem eine Kapitelgliederung gemäß der ICH Q7 sinnvoll. Auditberichte, die unspezifisch die Herstellung mehrerer – mitunter gar Dutzender – verschiedener Wirkstoffe gleichzeitig abdecken, erfüllen diese Anforderung kaum. Dementsprechend finden solche Auditberichte nur selten Gnade vor den Augen eines GMP-Inspektors.

Sofern die beschriebenen Anforderungen erfüllt sind, ist der Fertigarzneimittelhersteller bzw. seine Qualified Person jedoch ganz offiziell berechtigt, Auditberichte einer beauftragten Stelle für die Bewertung der Guten Wirkstoff-Herstellungspraxis seiner Lieferanten zu nutzen. Insbesondere der Erwerb akkreditierter Auditberichte scheint hier ein sinnvoller Weg, den Zeit- und Kostenaufwand der GMP-Überwachung deutlich zu reduzieren, ohne die Produktsicherheit zu kompromittieren.

Online-Info  
[www.pharmaproduktion.com](http://www.pharmaproduktion.com)



Ein Auditbericht weist gegenüber den Behörden die GMP-Konformität von Wirkstofflieferanten nach

ne Art Vorreiterrolle unter den Überwachungsbehörden eingenommen und ihre Erwartungen an die Zusammenarbeit zwischen QP und Auditor verschriftlicht. Vor der eigentlichen Auftragsvergabe, so sieht es die DKMA vor, hat die QP unter anderem folgende Eigenschaften des Auditors zu prüfen:

- Unabhängigkeit
- Qualifikation
- Training
- Erfahrung
- persönliche Eigenschaften

Diese Erwartungen wurden im kürzlich publizierten „Questions & Answers“-Papier der Euro-

von der Deutschen Akkreditierungsstelle (früher: u. a. Deutscher Akkreditierungsrat) akkreditiert und hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit, ihrer Sachkunde und ihres Qualitätsmanagements regelmäßig überwacht.

Die Beauftragung eines solchen akkreditierten Auditors reduziert damit den Qualifizierungsaufwand für den Auftraggeber erheblich. Zugleich verringert sich damit auch die Unsicherheit, ob der resultierende Third-Party-Auditbericht vom GMP-Inspektor anerkannt wird.

Vorsicht dürfte künftig dagegen bei der mitunter zu beobachtenden Praxis geboten sein, den Wirkstoffhändler mit einem GMP-Audit beim