



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

Inspektionen von Einrichtungen der Advanced Therapies

Mag. Gabriela Romierer
Institut Inspektionen, Medizinprodukte & Hämovigilanz

6. Mai 2009

Diese Präsentation stellt Auszüge über die gesetzlichen Anforderungen dar und besitzt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Diverse inhaltliche Aufzählungen aus dem Arzneimittelgesetz, dem Gewebesicherheitsgesetz und/oder deren Verordnungen sind stichwortartig für diese Präsentation adaptiert worden und spiegeln nicht den kompletten Inhalt der bezogenen Gesetzespassagen wider. Bitte benützen Sie die Quellenangaben, um den Originaltext in seiner Gänze aufzufinden.

1. Arten von Inspektionen
2. Rechtliche Grundlagen
3. Kennzeichnung Gewebe ISBT 128
4. Bewilligungsprocedere für Betriebe (Advanced Therapy)
Meldungsprocedere für Entnahmestellen
5. Inspektionsablauf
Vorbereitung, Inspektion, Nachbereitung

Arten von Inspektionen

- **Bewilligungs- bzw. Zertifizierungsinspektionen.**
gemäß § 63 Abs.1 AMG für *Advanced Therapies Betriebe*
und gemäß § 19 Abs.1 GSG für *Entnahmeeinrichtung*
- **Inspektionen nach maßgeblichen Änderungen**
gemäß § 65 AMG für *Advanced Therapies Betriebe*
gemäß § 19 Abs. 2 GSG für *Entnahmeeinrichtung*
- **Periodische Inspektionen**
gemäß § 67 Abs.1 AMG für *Advanced Therapies Betriebe*
gemäß § 26 Abs.1 GSG für *Entnahmeeinrichtungen*
- **Anlassbezogenen Inspektionen**
gemäß § 67 Abs.2 AMG für *Advanced Therapies Betriebe*
gemäß § 26 Abs.2 GSG für *Entnahmeeinrichtung*

- AMG, Arzneimittelgesetz, BGBl. Nr. 185/1983, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 115/2008
- [AMBO 2009, Arzneimittelbetriebsordnung 2009, BGBl. II Nr. 324/2008](#)
- Verordnung Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über die Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004
- EU GMP Leitfaden, „Die Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft“, Band 4: "Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel" und dessen Anhänge
- Arzneibuchgesetz, BGBl. Nr. 195/1980, zuletzt geändert durch das Bundesgesetz BGBl. I Nr. 33/2002
- GSG, Gewebesicherheitsgesetz, BGBl. I Nr. 49/2008
- GEEVO , Gewebeentnahmeeinrichtungsverordnung, BGBl. II Nr. 191/2008



- **§ 63 Abs. 1 AMG**

In Betrieben im Sinne des § 62 Abs.1 dürfen das Herstellen, das Inverkehrbringen und die Kontrolle von *Arzneimitteln* erst nach einer Bewilligung durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen aufgenommen werden.

- **§ 3 Abs. 1, 3 GSG**

Die Gewinnung von *menschlichen Zellen und Geweben* darf nur in Entnahmeeinrichtungen erfolgen, die dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen gemäß § 19 Abs.1 GSG gemeldet wurden.

Als Entnahmeeinrichtung gemäß § 19 Abs.1 gelten auch Organisationsformen, bei denen die Gewinnung von Zellen und Geweben teilweise oder ausschließlich durch mobile Entnahmeteams außerhalb der eigenen Betriebsräume erfolgt.

- Verantwortlichkeiten einer Entnahmeeinrichtungen:
 - Meldung/Zertifizierung (§ 3 GSG, § 19 GSG)
 - Qualitätssystem (§ 3 GSG)
 - Personal (§ 3 GSG, § 2 GEEVO)
 - Räumlichkeiten / Ausrüstung (§§ 3, 26 GSG)
 - Spenderauswahl, -testung (§ 4 GSG, §§ 3, 4 GEEVO)
 - Spende- und Entnahmeverfahren (§ 5 GEEVO)
 - Spenderdokumentation (§ 5 GSG, § 6 GEEVO)
 - Verpackung und Kennzeichnung (§ 5 GSG, §§ 7, 8, 9 GEEVO)
 - Verträge (§ 6 GSG)

Kennzeichnung Gewebe ISBT-128

- Gemäß § 5 Abs. 6 Gewebesicherheitsgesetz (GSG), BGBl. I Nr. 49/2008, sind gewonnene Zellen oder Gewebe mit dem Identifizierungscode ISBT 128 zu kennzeichnen.

Umsetzungsprobleme in der Praxis und damit einhergehende Diskussionen haben gezeigt, dass die Umsetzung auf dem Gebiet Gewebe und Zellen derzeit nicht oder nur schwer durchführbar erscheint. Auf Ebene der Europäischen Union wird derzeit über ein international einsetzbares Kennzeichnungssystem für Gewebe und Zellen diskutiert. Aus diesem Grund sieht das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen vom Erfordernis bzw. von der Vollziehung des Identifizierungscode ISBT 128 vorerst ab.

Dies bedeutet, dass Entnahmestellen und Gewebebanken bis auf Widerruf dieses Schreibens den Identifizierungscode ISBT 128 nicht verwenden müssen.

Es wird darauf hingewiesen, dass § 5 Abs. 6 2. Satz *„Sie sind dem Stand der Wissenschaften und Technik entsprechend zu verpacken und an die Gewebebank oder an Anwender zur Direktverwendung weiterzugeben.“* davon unberührt bleibt.

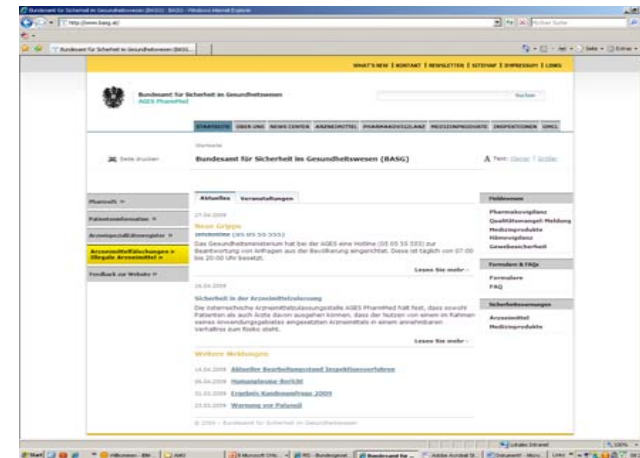
■ Antragsformular

www.basq.at

- *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*
- *Inspektionen / Arzneimittel-Gewebe*
 - *Formulare (F I164)*
 - *GMP (F I01, F I02)*

■ Basisdokumentation

- Advanced Therapy § 63 Abs. 2 AMG
- Entnahmeeinrichtungen §19 Abs. 4 GSG



- **Ziel und Umfang der Inspektion festlegen**
 - Bewilligung, Zertifikat, Periodische Inspektion,
- **Zutreffende Regelwerke**
 - Arzneimittelgesetz – AMG
 - Gewebesicherheitsgesetz – GSG
- **Zeit- & Personalbedarf abschätzen**
 - Terminvereinbarung / allfällig Teamfestlegung

■ Erstellung einer Inspektionsankündigung

- Inspektionstag/-datum
- Uhrzeit
- Agenda
- Inspektoren
- Kenntnisnahme
- Ev. Anforderung weiterer Dokumente
(Abhängig vom Inspektionsumfang und Themenbereich)



- **Aktenstudium**
 - Informationen über Betrieb / Produkte / Prozesse
 - Aufzeichnungen vorangegangener Inspektionen
 - Reklamationen, Rückrufe



- **Begrüßung**
- **Einführungsgespräch**
 - Vorstellung der handelnden Personen (Management + Schlüsselpersonal + Sachkundige Person [§ 7 Abs. 1 AMBO2009] + Spezialisten)
 - Ziel der Inspektion klarlegen
 - Agenda abstimmen
 - Ablauf erläutern
- **Vorstellung des Betriebes**
 - QM-System, allgemeine Themen wie Firmenhistorie, spezifische Themen ...

▪ Betriebsrundgang

- Räumlichkeiten, Ausrüstung (4. Abschnitt AMBO 2009)
Empfang, Verarbeitung, Verpackung, Etikettierung, Reinigung, Wartung,
Materialfluss, Personalfluss, ...
- Lagerung
Gebrauchsartikel, Produkte und Akten
- Dokumentation vor Ort
SOP's für Entgegennahme, Verarbeitung, Verpackung, Lagerung,...

▪ Betriebsrundgang

- Lüftungsanlagen
Pläne, Filterarten, Wartung
- Wasseranlagen
Kontrollen
- Müllentsorgung
- ...

■ Sichtung von Unterlagen:

- **Allgemeine Anforderungen** (2. Abschnitt AMBO 2009)
Gute Herstellungspraxis, Pharmazeutische Qualitätssicherung, Qualitätsrisikomanagement, Validierungsmasterplan, Selbstinspektionen, Abweichungs- / Änderungsmanagement, Schulungen,...

- **Betriebsorganisation / Personal** (3. Abschnitt ABMO 2009)
zB Organigramm, Sachkundige Person, Herstellleiter,...

- **Dokumentation** (5. Abschnitt AMBO 2009)
zB Aufbewahrungsfristen für chargenbezogene Unterlagen von Prüfpräparate - 15 Jahre, Herstellvorschrift, Herstellbericht, Prüfprotokoll, Jahresbericht, Hygieneprogramm, Wartungs- und Kalibrierprogramm, Dokumentation hinsichtlich Lagerung und Lieferung, Spenderauswahl, Akzeptanzkriterien, med. Historie, Entnahmedokumentation, Rückverfolgbarkeit, unerwünschte Reaktionen ...



- **Herstellung** (6. Abschnitt AMBO 2009)
zB Herstellvorschriften, Kreuzkontamination,...
- **Qualitätskontrollen** (7. Abschnitt AMBO 2009)
zB Produktstabilität, Produktqualität, Probennahme,...
- **Tätigkeiten im Auftrag** (8. Abschnitt AMBO 2009)
zB Verträge/Vereinbarungen – Abgrenzung der Verantwortlichkeiten
- **Lagerung, Lieferung und Transport** (9. Abschnitt AMBO 2009)
zB Verwechslungen, Transportvalidierung, Kennzeichnung, Lagerungsbedingungen,...

- **Tierhaltung** (10. Abschnitt AMBO 2009)
zB Tierärztliche Untersuchung, Aufzeichnungen über Arten und Anzahl,...
- **Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln und Prüfpräparaten**
(11. Abschnitt AMBO 2009)
zB Beanstandungen und Rückrufe von Arzneimittel und Prüfpräparaten,...

- **Qualifizierungsunterlagen von kritischen Ausrüstungsgegenständen**
(4. Absatz AMBO 2009, EU GMP Leitfaden Annex 15)

Installationsqualifizierung:

- Bei neuen oder veränderten Einrichtungen, Anlagen oder Ausrüstungsgegenständen ist eine Installationsqualifizierung (IQ) vorzunehmen.
- Die IQ sollte mindestens umfassen:
- (a) Installation von Ausrüstung, Rohrleitungen, Versorgungseinrichtungen und Instrumenten nach Abgleich mit aktuellen technischen Zeichnungen und Spezifikationen;
- (b) Zusammentragen und Vergleich von Betriebs- und Arbeitsanweisungen sowie Wartungsanforderungen des Lieferanten;
- (c) Anforderungen an die Kalibrierung;
- (d) Verifizierung der Konstruktionsmaterialien.

Funktionsqualifizierung

- Die Funktionsqualifizierung (OQ) sollte im Anschluss an die Installationsqualifizierung stattfinden.

Die OQ sollte mindestens umfassen:

- (a) Tests, die auf der Grundlage von aus den Prozessen, Anlagen und Ausrüstungsgegenständen gewonnenem Wissen entwickelt wurden;
- (b) Tests, die obere und untere Betriebsgrenzen mit einschließen, zuweilen als “worst case”-Bedingungen bezeichnet.
- Der Abschluß der erfolgreichen Funktionsqualifizierung sollte die Fertigstellung von Kalibrierungs-, Betriebs- und Reinigungsverfahren, Schulung des Bedienpersonals und vorbeugende Wartungsanforderungen erlauben. Er sollte die formale „Freigabe“ der Einrichtungen, Anlagen und Ausrüstung ermöglichen.

Leistungsqualifizierung

- Die Leistungsqualifizierung (PQ) sollte im Anschluss an die erfolgreiche Durchführung einer Installations- und Funktionsqualifizierung vorgenommen werden.
Die PQ sollte mindestens umfassen:
- (a) Tests mit Produktionsmaterialien, geeigneten Ersatzmaterialien oder simulierten Produkten, die auf der Grundlage von aus dem Prozess sowie den Einrichtungen, Anlagen oder Ausrüstungsgegenständen gewonnenem Wissen entwickelt wurden;
- (b) Tests, die obere und untere Betriebsgrenzen mit einschließen.
- Obwohl die Leistungsqualifizierung als eine eigenständige Aktivität dargestellt wird, kann es in einigen Fällen sinnvoll sein, sie zusammen mit der Funktionsqualifizierung durchzuführen.

- Validierungsunterlagen von Prozessen / Verfahren: (6. Abschnitt AMBO 2009, EU-GMP Leitfaden Annex 15)

Prozessvalidierung - Allgemeine Hinweise

- Die Prozessvalidierung sollte im Regelfall vor dem Vertrieb eines Arzneimittels abgeschlossen werden (prospektive Validierung). In Ausnahmefällen, wenn dies nicht möglich ist, kann es notwendig sein, Prozesse während der routinemäßigen Produktion zu validieren (begleitende Validierung). Prozesse, die sich bereits seit einiger Zeit im Einsatz befinden, sollten ebenfalls validiert werden (retrospektive Validierung).
- Die zu verwendenden Einrichtungen Anlagen und Ausrüstungsgegenstände sollten qualifiziert und die analytischen Prüfmethode validiert worden sein. Die an der Validierung beteiligten Mitarbeiter sollten angemessen geschult worden sein.
- Einrichtungen, Anlagen, Ausrüstung und Prozesse sollten in bestimmten Zeitabständen bewertet werden, um sicherzustellen, dass sie sich weiterhin in einem validierten Zustand befinden.

- **Abschlussbesprechung**
 - Zusammenfassung der konsolidierten Beobachtungen (nicht nur der Mängel...)
 - Weitere Vorgangsweise abstimmen

- **Verabschiedung**

Inspektion - Nachbereitung

- Erstberichterstellung
Einstufung der Mängel in kritische, schwere oder andere Mängel
- Erstbericht samt Parteiengehör
- Stellungnahme
- Finalbericht
- Bescheid durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
- Zertifikatausstellung

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

- **Fragen?**



Wie erreichen Sie uns?

- **AGES PharmMed**
Institut Inspektionen, Medizinprodukte & Hämovigilanz
Erdbergstraße 186 - 196
1030 Wien

inspektionen@ages.at



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

www.ages.at