



Verfahrensanweisung 12110303	Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln	Seite 1 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Geltungsbereich	Inspektorat	
Schlüsselwörter	Fehler; Mängel; Bewertung	
Querverweise	071102; 121101	
erstellt	EFG01	
		Datum/Unterschrift
fachlich geprüft	A.-Hilmar Hennecke	22.08.2013
formell geprüft	Melanie Gräf	22.08.2012
beschlossen	Humanarzneimittelbereich Sigrid Meierkord, Vorsitzende AG AATB	<i>Sigrid Meierkord</i> 13.05.2013
	Tierarzneimittelbereich Dr. Christine Höfer, Vorsitzende AG TAM	<i>C. Höfer</i> 20.09.2013
	Tierimpfstoffbereich Dr. Andreas Tyrpe, Vorsitzender AG TT	<i>Andreas Tyrpe</i> 01.10.2013
genehmigt		
in Kraft gesetzt		
	gültig ab	

öffentlich

Verfahrensanweisung 12110303	Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln	Seite 2 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Zweck

Ziel der Verfahrensanweisung ist es, Kriterien für die Bewertung von Abweichungen festzulegen, die im Zusammenhang mit GMP-Inspektionen festgestellt werden. Diese VAW regelt ferner die Klassifizierung von 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 gilt die VAW 121101.

2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Siehe Glossar und Abkürzungsverzeichnis.

3 Verfahren

Um eine Abweichung 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, wie hoch

- die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Abweichung zu Gesundheitsschäden und/oder zu einer Beeinflussung des Produktes führt sowie
- das tatsächliche oder zu erwartende Schadensausmaß ist (Grad der Gefährdung, Zahl etwa betroffener Patienten).


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

3.2 Bewertung des Ereignisses

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 der Kausalzusammenhang


- mit Sicherheit nachgewiesen werden kann,
- ein begründeter Verdacht oder eine begründete Vermutung besteht, weshalb eine Klassifizierung als „möglich“ oder „wahrscheinlich“ gerechtfertigt ist,
- ein begründeter Verdacht oder eine begründete Vermutung besteht, weshalb eine Klassifizierung als „unmöglich“ oder „unwahrscheinlich“ gerechtfertigt ist.

Verfahrensanweisung 12110303	Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln	Seite 3 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


3.3 Bewertung des Fehlers/Mangels

Die Bewertung eines Fehlers/Mangels erfolgt in den drei Kategorien (F1 = kritisch, F2 = schwerwiegend, F3 = sonstige) gemäß CoCP - Procedures for Handling Rapid Alerts from Quality Defects S. 21, Ziffer 3 (EMA/INS/GMP/459921/2010 Rev 13 v. 05.07.2011 bzw. in der gültigen Fassung) unter Berücksichtigung der Definitionen und Beispiele in der folgenden Tabelle. Für mögliche verwaltungsrechtliche Maßnahmen entsprechend der jeweils geltenden Ländervorschriften sind ebenfalls in der Tabelle Beispiele aufgeführt.

Fehler/Mangel	Definition
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 Dosierung 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
	<p>M1 =</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingriffsmaßnahmen und formale Maßnahmen mit sofortiger Vollziehung. <p>Eingriffsmaßnahmen und formale Maßnahmen sind insbesondere:</p>

Verfahrensanweisung 12110303	Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln	Seite 4 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


	<p>Maßnahmen, die sich auf ein Produkt beziehen, können insbesondere sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellung des Arzneimittels (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 17c Abs. 5 TierSG) • Rückruf des Arzneimittels (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 17c Abs. 5 TierSG) • Untersagung des Inverkehrbringens des Arzneimittels (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 17c Abs. 5 TierSG) • 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. § 17c Abs. 5 TierSG) • Vorläufige Anordnung der Einstellung der Einfuhr eines Arzneimittels (§ 72 i. V. m. § 18 Abs. 2 AMG bzw. § 17c Abs. 5 TierSG) • Widerruf eines Zertifikates nach §72a AMG • Rücknahme/Widerruf eines GMP-Zertifikates nach § 64 Abs. 3 AMG bzw. nach VwVfG
	<p>Maßnahmen, die sich auf den Betrieb beziehen, können insbesondere sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anordnung der Einstellung der Herstellung (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 17c Abs. 5 TierSG) • Anordnung der chargenbezogenen Einstellung der Herstellung (§ 18 Abs. 2 AMG bzw. § 17c Abs. 5 TierSG) • Versagung der Erteilung einer Herstellungserlaubnis (§14 AMG bzw. 17 d Abs. 4 TierSG) • Anordnung des Ruhens, der Rücknahme oder Widerruf der Herstellungserlaubnis gemäß § 18 AMG bzw. § 17 d Abs. 5 TierSG 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)

Verfahrensanweisung 12110303	Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln	Seite 5 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		


	<ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme/Widerruf eines GMP-Zertifikates nach § 64 Abs. 3 AMG bzw. nach VwVfG
--	--

	<p>Maßnahmen, die sich auf die betrieblichen Vorgänge beziehen, können insbesondere sein:</p> <p>Anordnungen einer Handlung, eines Duldens oder Unterlassens zur Beseitigung festgestellter Fehler/Mängel (§ 69 Abs. 1 AMG bzw. § 17c Abs. 5 TierSG, Generalklausel)</p>
--	---

	<p>Personenbezogene Maßnahmen, können insbesondere sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgabe an die Staatsanwaltschaft zur Verfolgung als Straftat • Einleitung eines Ordnungswidrigkeitenverfahrens
--	---

Verfahrensanweisung 12110303	Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln	Seite 6 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

F2 = schwerwiegend	<p>Der Fehler/Mangel beeinflusst potentiell oder konkret das Produkt und fällt nicht unter F1.</p> <p>Beispiele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Nichtbeachtung der GMP-Regeln oder signifikante Abweichungen vom EG-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)
F2	<p>M2 =</p> <p>Eingriffsmaßnahmen wie bei M 1, jedoch 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). Er stellt nachweislich kein signifikantes Risiko dar und ist nicht als kritisch (F1) oder schwerwiegend (F2) einzustufen.</p> <p>Beispiele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtbeachtung der GMP-Regeln oder Abweichungen von den EG-GMP-Leitfaden • Abweichungen bei der Herstellung und Prüfung von dem Zulassungsbescheid • Abweichungen und Veränderungen • Dokumentationslücken bei nachweisbar korrekten Prozessen
F3	<p>M3 =</p> <p>Überwachung der freiwilligen Maßnahmen des Verursachers, M2-Maßnahmen sind nicht erforderlich (auch nicht zur formellen Absicherung der freiwillig ergriffenen Maßnahmen!)</p>

Verfahrensweisung 12110303	Bewertung von Abweichungen, Fehlern und Mängeln	Seite 7 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Wenn eine erhöhte Anzahl von Fehlern/Mängeln einer niedrigeren Stufe vorliegt, ist zu bewerten, ob deren Summe zu einem konkreten Fehler/ Mangel der höheren Stufe formuliert werden muss (z. B. mehrere F3-Mängel in verschiedenen Bereichen sind in ihrer Gesamtheit als F2-Mangel des QS-Systems einzuordnen).

Die Einstufung von Fehlern/Mängeln ist auch dann erforderlich, wenn eine Beziehung zu einem Produkt nicht unmittelbar hergestellt werden kann (z. B. Organisationsmängel, fehlerhafte Verträge).

Grundsätzlich muss eine zweite GMP-Inspektorin/wissenschaftliche Mitarbeiterin/ein zweiter GMP-Inspektor/wissenschaftlicher Mitarbeiter zur Auswertung von Inspektionsberichten und Ereignissen hinzugezogen werden (besonders bei Fehlern/Mängeln der Klasse F1 und F2). In Zweifelsfällen wird die Bundesoberbehörde beteiligt.

4 Anlagen und Formulare

Anlage I: „Fließschema zur Bewertung von Fehlern und Mängeln bei Inspektionen“

5 Änderungsgrund

Routinemäßige Revision; Einarbeitung von Formulierungen aus der bisherigen VAW 121104

Anlage I „Fließschema zur Bewertung von Fehlern und Mängeln bei Inspektionen“

