

<b>VAW 12110305</b>	<b>Bewertung von Fehlern, Mängeln und Abweichungen bei GMP-Inspektionen</b>	Seite 1 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	Fehler; Mängel; Bewertung	
<b>Querverweise</b>	VAW 071102; VAW 121101; VAW 121111	
<b>erstellt</b>	EFG 01	
<b>CoUP-Relevanz</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
	CoUP (EMA/224865/2022 Rev 18 Corr.): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quality systems framework for GMP inspectorates (Nr. 15.3 und 15.4)</li> <li>• GMP inspection report – Union format</li> </ul>	
<b>fachlich geprüft</b>	Katja Ableiter (EFG 01) Wolfgang Paul (EFG 13/14)	02.03.2023 01.09.2022
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	02.03.2023
<b>beschlossen</b>	Humanarzneimittelbereich  Carolyn Hoops, Vorsitzende AG AATB	02.03.2023
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	02.03.2023
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Ulrich Wehr, Vorsitzender AG TT	02.03.2023
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>VAW 12110305</b>	<b>Bewertung von Fehlern, Mängeln und Abweichungen bei GMP-Inspektionen</b>	Seite 2 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Zweck

Ziel der Verfahrensweisung ist es, Kriterien für die Bewertung von Fehlern und Mängeln sowie Abweichungen festzulegen, die im Zusammenhang mit GMP-Inspektionen festgestellt werden. Diese VAW regelt ferner die Klassifizierung solcher Fehler, Mängel und Abweichungen.

Für verwaltungsrechtliche Maßnahmen gelten die jeweiligen Ländervorschriften. Die systematische Erfassung und Bearbeitung von Meldungen über Arzneimittelrisiken ist nicht Gegenstand dieser Verfahrensweisung. Hierfür gelten die VAWs 121101 und 121111.

## 2 Definitionen, Abkürzungen und grundlegende Dokumente

Grundlegende Dokumente<sup>1</sup>:

- Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG (VO (EU) 2019/6)
- Die von der Europäischen Kommission veröffentlichten Unionsverfahren für Inspektionen und Informationsaustausch/Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information (CoUP, EMA/224865/2022 Rev 18 Corr.):
  - Quality systems framework for GMP inspectorates (Nr. 15.3 und 15.4)
  - GMP inspection report – Union format (Abschnitt “Definition of significant deficiencies”)
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)
- Gesetz über den Verkehr mit Tierarzneimitteln und zur Durchführung unionsrechtlicher Vorschriften betreffend Tierarzneimittel (Tierarzneimittelgesetz, TAMG)
- Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz; TierGesG)
- Verordnung über Sera, Impfstoffe und Antigene nach dem Tiergesundheitsgesetz (Tier-ImpfStV)

Definitionen und Abkürzungen siehe Glossar

## 3 Verfahren

Um Fehler, Mängel und Abweichungen 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,

- welche Gefährdung bzw. Gefahr vorliegt, wobei zu differenzieren ist, ob es sich um eine abstrakte Gefahr oder eine konkrete Gefährdung handelt,

<sup>1</sup> in der bei Publikation der VAW geltenden Fassung

- wie hoch die Wahrscheinlichkeit von Gesundheitsschäden ist und/oder inwieweit die Qualität und Wirksamkeit des Produktes gemindert sind und
- wie hoch das tatsächliche oder zu erwartende Schadensausmaß ist (z. B. Grad der Gefährdung, Zahl etwa betroffener Personen, Zahl betroffener Produkte oder Chargen).

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

### 3.2 Bewertung von Abweichungen

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

- ein Kausalzusammenhang mit Sicherheit nachgewiesen werden kann,
- ein begründeter Verdacht oder eine begründete Vermutung besteht, dass ein Kausalzusammenhang vorliegt, weshalb eine Klassifizierung „möglich“ oder „wahrscheinlich“ ist oder
- ein Kausalzusammenhang nicht besteht oder nicht ausgeschlossen werden kann.

### 3.3 Bewertung von Fehlern und Mängeln

Die Bewertung von Fehlern und Mängeln erfolgt in den drei Kategorien (F1 = kritisch, F2 = schwerwiegend, F3 = sonstige) unter Berücksichtigung der jeweiligen Angaben in der folgenden Tabelle.

Fehler/Mangel	Definition und Beispiele
<b>F1 = kritisch</b>	<p><b><u>Erläuterung:</u></b></p> <p>Ein kritischer Mangel ist ein Mangel, der zur Herstellung eines für den menschlichen oder tierischen Organismus schädlichen Produkts oder eines Produkts, dessen Anwendung zu einem schädlichen Rückstand in einem der Lebensmittelgewinnung dienenden Tier oder daraus gewonnener tierischer Lebensmittel (z. B. Milch) geführt hat oder ein erhebliches Risiko für die Herstellung eines solchen Produkts in sich birgt.<sup>2</sup></p> <p>Der Fehler/Mangel beeinflusst potenziell oder konkret das Produkt, welches dadurch potenziell lebensbedrohend wird oder schwere Gesundheitsschäden verursachen kann.</p> <p><b><u>Beispiele:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwechslungen (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Bulkware, bedrucktes Verpackungsmaterial)</li> </ul>

<sup>2</sup> Definition CoUP ‚Critical Deficiency‘: „A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.“

Fehler/Mangel	Definition und Beispiele
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untermischungen (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Bulkware, bedrucktes Verpackungsmaterial)</li> <li>• Verunreinigungen/mikrobielle Kontamination von injizierbaren oder ophthalmologischen Produkten</li> <li>• Abweichungen/Veränderungen (fehlender Wirkstoff, falsche Konzentration des Wirkstoffes mit gesundheits- oder lebensgefährdenden Folgen),</li> <li>• Kontamination mit schweren medizinischen Folgen</li> <li>• Abweichungen von der zugelassenen Zusammensetzung, die ein gesundheitsschädigendes Rückstandsverhalten zur Folge haben können (F1/F2 in Abhängigkeit vom Stoff und somit Risiko)</li> <li>• Fehler/Mangel, der einen Verstoß darstellt, der Eingriffsmaßnahmen der Behörde notwendig macht</li> <li>• signifikante Gehaltsabweichungen bei Arzneimitteln mit kritischen Indikationsgebieten</li> <li>• signifikante Abweichungen von der Zulassung oder der Herstellungserlaubnis</li> <li>• Abweichungen von den Qualitätsmerkmalen bei bioverfügbarkeitsproblematischen Zubereitungen</li> </ul> <p><b>M1 = Eingriffsmaßnahmen und formale Maßnahmen bei sofortiger Vollziehung</b></p> <p>Eingriffsmaßnahmen und formale Maßnahmen sind insbesondere:</p> <p><b><u>Bezogen auf ein Produkt:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherstellung des Produkts (sofern nach Landesrecht möglich) → § 69 Abs. 1 AMG, § 76 Abs. 1 Nr. 5 TAMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG</li> <li>• Rückruf des Produkts → § 69 Abs. 1 AMG, Art. 129 Abs. 1 Satz 1 VO (EU) 2019/6 i. V. m. § 76 Abs. 1 Nr. 6 TAMG und Art. 134 VO (EU) 2019/6 bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG</li> <li>• Untersagung des (erstmaligen) Inverkehrbringens des Produktes oder der Bereitstellung des Produktes auf dem Markt → § 69 Abs. 1 AMG, Art. 129 Abs. 1 Satz 1 VO (EU) 2019/6 i. V. m. § 76 Abs. 1 Nrn. 1 und 4 TAMG und Art. 134 VO (EU) 2019/6 bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG</li> <li>• Unterrichtung anderer betroffener Behörden, einschließlich der Bundesoberbehörden über die Fehler/Mängel und zur Abstimmung des Verfahrens (analog VAW 121101)</li> <li>• Unterrichtung der Bundesoberbehörden zur Einleitung von Maßnahmen hinsichtlich der Zulassung bzw. hinsichtlich der staatlichen Chargenfreigabe</li> </ul>

Fehler/Mangel	Definition und Beispiele
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterrichtung der obersten Landesbehörde (im Hinblick auf ein mögliches Verwertungsverbot von Lebensmitteln und/oder Schlachttieren)</li> <li>• vorläufige Anordnung der Einstellung der Herstellung eines Arzneimittels → § 18 Abs. 2 AMG</li> <li>• vorläufige Anordnung der Einstellung der Einfuhr eines Arzneimittels → § 72 i. V. m. § 18 Abs. 2 AMG</li> <li>• Widerruf eines Zertifikates nach § 72a AMG</li> <li>• Aussetzung der Herstellung oder der Einfuhr eines Tierarzneimittels → Art. 133 lit a) und b) VO (EU) 2019/6</li> <li>• Verbot der Abgabe eines Tierarzneimittels → Art. 134 VO (EU) 2019/6</li> <li>• Anordnung, dass vor der Bereitstellung eines Tierarzneimittels auf dem Markt eine Prüfung durchzuführen oder durchführen zu lassen ist, verbunden mit einem Verbot des Bereitstellens vor dem Vorliegen des Prüfungsergebnisses → § 76 Abs. 1 Nrn. 2 und 3 TAMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG</li> </ul> <p><b><u>Bezogen auf den Betrieb:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anordnung der Einstellung der Herstellung von Produkten/eines Produktes → § 18 Abs. 2 i. V. m. § 69 Abs. 1 AMG, Art. 133 VO (EU) 2019/6 i. V. m. § 76 Abs. 1 TAMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG</li> <li>• Anordnung der chargenbezogenen Einstellung der Herstellung → § 18 Abs. 2 AMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG</li> <li>• Versagung der Erteilung einer Herstellungserlaubnis → § 14 AMG bzw. § 15 TAMG i. V. m. Art. 90 und 93 VO (EU) 2019/6<sup>3</sup> bzw. Art. 90 VO (EU) 2019/6 i. m. V. § 12 Abs. 4 TierGesG</li> <li>• Anordnung des Ruhens, der Rücknahme oder Widerruf der Herstellungserlaubnis gemäß § 18 Abs. 1 AMG, Art. 133 VO (EU) 2019/6 i. V. m. § 76 Abs. 1 Nr. 1 TAMG bzw. § 12 Abs. 5 TierGesG und § 7 Tierimpfstoff-Verordnung, gleiches für Einfuhrerlaubnis, bei Tierimpfstoffen § 38 Abs. 6 Tierimpfstoff-Verordnung.</li> <li>• Versagung der Erteilung einer Einfuhrerlaubnis → § 72 S. 2 AMG i. V. m. § 14 AMG</li> <li>• Rücknahme/Widerruf eines GMP-Zertifikates nach § 64 Abs. 3f Satz 3 AMG bzw. nach VwVfG</li> <li>• Rücknahme/Widerruf eines GMP-Zertifikates nach Art. 94 Abs. 1 VO (EU) 2019/6 bzw. nach VwVfG</li> </ul>

<sup>3</sup> Sofern die genannten Anforderungen nicht erfüllt, kann die beantragte Herstellungserlaubnis versagt werden.

Fehler/Mangel	Definition und Beispiele
	<p><b><u>Bezogen auf die betrieblichen Vorgänge:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anordnungen einer Handlung, eines Duldens oder Unterlassens zur Beseitigung festgestellter Fehler/Mängel → § 69 Abs. 1 AMG, § 76 Abs. 1 Satz 1 TAMG bzw. § 24 Abs. 3 TierGesG, Generalklausel)</li> </ul> <p><b><u>Bezogen auf Personen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abgabe an die Staatsanwaltschaft zur Verfolgung als Straftat</li> <li>• Einleitung eines Ordnungswidrigkeitenverfahrens</li> </ul>
<b>F2 = schwerwiegend</b>	<p><b><u>Erläuterung:</u></b></p> <p>Ein schwerwiegender Mangel ist ein nicht kritischer Mangel, der zur Herstellung eines Produkts geführt hat oder führen kann, welches nicht der Zulassung entspricht, oder der auf eine erhebliche Abweichung von der Guten Herstellungspraxis oder der Herstellungserlaubnis hinweist, oder der eine nicht ordnungsgemäße Chargenfreigabe bedeutet, oder der zeigt, dass (innerhalb der EU) die sachkundige Person die ihr obliegenden Pflichten nicht ordnungsgemäß erfüllen kann, oder der auf eine Kombination mehrerer "sonstiger" Mängel zurückzuführen ist, von denen keiner für sich genommen schwerwiegend sein mag, die aber zusammen einen schwerwiegenden Mangel darstellen können und als solcher eingestuft werden.<sup>4</sup></p> <p>Der Fehler/Mangel beeinflusst potenziell oder konkret das Produkt und fällt (<i>Anmerkung: in seiner Auswirkung</i>) nicht unter F1.</p> <p><b><u>Beispiele:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikante Nichtbeachtung der GMP-Regeln oder signifikante Abweichungen vom EU-GMP-Leitfaden</li> <li>• unzureichende Wahrnehmung der gesetzlich festgelegten Verantwortlichkeit der sachkundigen Person</li> <li>• nicht unerhebliche Abweichungen von der Herstellungserlaubnis</li> <li>• nicht unerhebliche Abweichungen von dem Zulassungsbescheid bei der Herstellung oder Prüfung</li> <li>• nicht unerhebliche Abweichung des Produktes von den Zulassungsspezifikationen</li> <li>• Abweichungen, die ein gesundheitsgefährdendes Rückstandsverhalten verursachen können (F1/F2 in Abhängigkeit vom Stoff und somit Risiko)</li> </ul> <p><b>M2 = Eingriffsmaßnahmen wie bei M1, jedoch ggf. ohne sofortige Vollziehung</b></p>

<sup>4</sup> Definition CoUP ‚Major Deficiency‘: „A non-critical deficiency which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorization or which indicates a major deviation from EU Good Manufacturing Practice or (within EU) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorization or which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within EU) a failure of the Qualified Person to fulfil his legal duties or a combination of several “other” deficiencies, none of which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such.“

<b>Fehler/Mangel</b>	<b>Definition und Beispiele</b>
<b>F3 = sonstige</b>	<p><b><u>Erläuterung:</u></b>  Ein sonstiger Mangel ist ein Mangel, der weder als kritisch noch als schwerwiegend eingestuft wird, aber eine Abweichung von der Guten Herstellungspraxis darstellt. (Ein Mangel kann als „sonstiger Mangel“ bewertet werden, weil er entweder als minder schwer beurteilt wird oder weil keine ausreichenden Informationen vorliegen, um den Mangel als schwerwiegenden oder kritischen Mangel einzustufen.)<sup>5</sup>  Es handelt sich um einen Fehler/Mangel ohne erkennbare Auswirkung auf das Produkt. Ein Risiko ist nicht nachweislich auf den Mangel zurückzuführen und der Mangel kann weder als kritisch (F1) noch als schwerwiegend (F2) eingestuft werden.</p> <p><b><u>Beispiele:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtbeachtung der GMP-Regeln oder Abweichungen vom EU-GMP-Leitfaden (Anmerkung: die in ihrer Auswirkung nicht unter F2 fallen)</li> <li>• Abweichungen bei der Herstellung und Prüfung vom Zulassungsbescheid (Anmerkung: die in ihrer Auswirkung nicht unter F2 fallen)</li> <li>• Abweichungen und Veränderungen (Anmerkung: die in ihrer Auswirkung nicht unter F2 fallen)</li> <li>• Dokumentationslücken bei nachweisbar korrekten Prozessen</li> </ul> <p><b>M3 =</b> Überwachung der freiwilligen Maßnahmen des Verursachers; Eingriffsmaßnahmen wie bei M2 sind nicht erforderlich (auch nicht zur formellen Absicherung der freiwillig ergriffenen Maßnahmen)</p>


Die Beispiele dienen lediglich der Veranschaulichung und bedürfen einer differenzierten Betrachtung im jeweiligen Einzelfall. Mögliche verwaltungsrechtliche Maßnahmen (M1, M2, M3) entsprechend der jeweils geltenden Ländervorschriften sind in der Tabelle ebenfalls aufgeführt.

Es ist zu prüfen, ob Auswirkungen von Fehlern und Mängeln einer niedrigeren Stufe in der Gesamtheit zusammengefasst werden und dadurch eine höhere Fehlerkategorie resultiert (z. B. mehrere F3-Mängel aus dem Bereich QMS ergeben in ihrer Gesamtheit einen systembezogenen F2-Mangel).

Die Einstufung von Fehlern/Mängeln ist auch dann erforderlich, wenn kein direkter Bezug zu einem Produkt hergestellt werden kann (z. B. Organisationsmängel, fehlerhafte Verträge).

Grundsätzlich muss eine zweite GMP-Inspektorin/wissenschaftliche Mitarbeiterin oder ein zweiter GMP-Inspektor/wissenschaftlicher Mitarbeiter zur Bewertung von Inspektionsbeobachtungen hinzugezogen werden. Das trifft insbesondere bei Fehlern/Mängeln der Kategorie F1 und F2 zu. Bei zulassungsrelevanten Fragestellungen kann im Zweifelsfall die zuständige Bundesoberbehörde/Zulassungsbehörde beteiligt werden.

<sup>5</sup> Definition CoUP ,Other Deficiency': „A deficiency, which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice. (A deficiency may be “other” either because it is judged as minor or because there is insufficient information to classify it as a major or critical.)“

<b>VAW 12110305</b>	<b>Bewertung von Fehlern, Mängeln und Abweichungen bei GMP-Inspektionen</b>	Seite 8 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

#### **4 Anlagen und Formulare**

keine

#### **5 Änderungsgrund**

turnusgemäße Revision

Einarbeitung des neuen Tierarzneimittelrechts