



Kommentar zum Product Quality Review

Auslegungen und Handlungsoptionen zum PQR

GMP-Gesprächskreis Niedersachsen
AG2 – On-going Stability Programme / PQR

Erste Fassung 2010

Vorwort

Zum 01. Januar 2006 ist das überarbeitete Kapitel 1 des EU GMP-Leitfadens in Kraft getreten. Darin wird unter Punkt 1.4 der jährlich zu erstellende Product Quality Review (PQR) für alle in Verkehr befindlichen Produkte verbindlich gefordert.

Der Natur einer Richtlinie entsprechend, sind die dort gemachten Vorgaben mitunter wenig präzise. So lässt sie Spielraum für Auslegungen und Interpretationen. Dies ist auf der einen Seite ausdrücklich erwünscht, um eine pragmatische Anpassung an die jeweilige Situation zu ermöglichen, gleichwohl führt es aber auch zu Verunsicherungen, wie die rechtsverbindlichen Forderungen in der Praxis zu realisieren sind.

Der Autorenkreis hat sich daher zum Ziel gesetzt, die einzelnen Aspekte des PQRs zu beleuchten, ihr jeweiliges Verständnis der Forderungen zu beschreiben und Handlungsoptionen aufzuweisen. Dabei gehen individuelle Interpretationen ein, aber auch die gemeinschaftliche Einschätzung aus Erfahrungen in der Überwachungspraxis der vergangenen Jahre. Daher haben die Kommentare und Empfehlungen auch keinen rechtsverbindlichen Charakter, noch stellen sie eine Garantie für die Übertragbarkeit auf andere Begebenheiten dar.

Die Autoren hoffen auf eine angeregte Diskussion ihres Beitrages mit den Pharmazeutischen Unternehmen in In- und Ausland und, dies ausdrücklich, mit den Überwachungsbehörden. Verbesserungsvorschläge sowie neue Aspekte und Anregungen sind daher jederzeit herzlich willkommen!

Das vorliegende Dokument ist aus der Zusammenarbeit verschiedener Pharmazeutischer Unternehmen im Zusammenschluss der AG2 – On-going Stability Programme / PQR des GMP Gesprächskreises Niedersachsen entstanden.

Anmerkung 1:

Am 18. November 2009 ist eine Aktualisierung des Part I der EU-GMP (ENTR/F2/MT/AM/jr D (2009) 37658) veröffentlicht worden. Dieser Entwurf hat keinen Einfluss auf die durch die Arbeitsgruppe ermittelten Ergebnisse, da keine Änderungen für die Erstellung des PQR in dem Dokument vorgesehen sind. Auch steht zum Zeitpunkt der Verabschiedung des vorliegenden Kommentares noch keine abschließende Kommentierung der Aktualisierung vor.

Anmerkung 2:

Die Aspekte für die Wirkstoffe (APIs) i. S. v. Part II, Kapitel 2.60 f. sind bislang nicht betrachtet worden.

Der Autorenkreis

Frau Birgit Beck	Pharmanovo GmbH
Frau Sabine Bollhorst	Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG
Herr Björn Bradtmöller	REPHA GmbH
Frau Katja Dalichow	Dr. Loges + Co. GmbH
Frau Dr. Sandra Dettmann	TAD Pharma GmbH
Herr Dr. Holger Gerke	Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG
Frau Marion Hoffmann	Biokirch GmbH
Frau Tanja Hoop	Hecht-Pharma GmbH
Herr Matthias Jahn	Meta Fackler Arzneimittel GmbH
Herr Dr. Sven Oliver Kruse	Diapharm Analytics GmbH
Herr Jörg Noster	Kirsch Pharma GmbH
Frau Dr. Petra Pavel	Cytonet Hannover GmbH
Frau Erika Röhner	Dreluso-Pharmazeutika Dr. Elten und Sohn GmbH
Herr Jens Schenk	Octapharma Produktionsgesellschaft Deutschland mbH
Frau Dr. Claudia Themann	bela-pharm GmbH & Co. KG
Herr Dr. Karsten Wiethoff	Sanum-Kehlbeck GmbH & Co. KG
Herr Johannes Windisch	B. Braun Avitum AG, Werk Glandorf

Sitzungen des Autorenkreises

12. Januar 2009	Diapharm Analytics GmbH Oldenburg
12. Mai 2009	Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG Salzgitter
08. September 2009	bela-pharm GmbH & Co. KG Vechta
09. November 2009	Dr. Loges + Co. GmbH Winsen (Luhe)
09. Februar 2010	SANUM-Kehlbeck GmbH & Co. KG Hoya
18. Mai 2010	Repha GmbH Langenhagen
24. August 2010	Med-X-Press GmbH Goslar

1 EG-GMP-Leitfaden Part I

Kapitel 1.4

Product Quality Review - Produktqualitätsprüfung

englisch	deutsch ¹
<p>Regular periodic or rolling quality reviews of all licensed medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:</p>	<p>Es sollten regelmäßige periodische oder wiederkehrende Qualitätsüberprüfungen aller zugelassenen Arzneimittel einschließlich der nur für den Export bestimmten Produkte mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit des gegenwärtigen Prozesses und die Geeignetheit der aktuellen Spezifikationen sowohl für die Ausgangsstoffe als auch für das Fertigprodukt zu verifizieren, um Trends hervorzuheben sowie Verbesserungsmöglichkeiten für Produkte und Abläufe zu identifizieren. Solche Überprüfungen sollten normalerweise unter Berücksichtigung vorhergehender Überprüfungen jährlich durchgeführt und dokumentiert werden und mindestens folgendes beinhalten.</p>
<p>Kommentar:</p> <ol style="list-style-type: none"> Der PQR ist ein produktbezogenes zusammenfassendes Qualitätsdokument zur chargenübergreifenden Produktbewertung. Gruppenbildungen von Produkten mit ähnlichen Profilen können in begründeten Fällen sinnvoll sein. Es gibt die prozessbezogenen und die produktbezogenen Aspekte. Prozessbezogenen Aspekte können sein: Abfüllung, Tablettierung, Dragierung, Verpackungsprozesse, etc.. Beispiele für produktbezogene Gruppenbildung sind die Zusammenfassung von Produkten mit unterschiedlichen Wirkstärken, die Zusammenfassung von verschiedenen Potenzen bei Homöopathika sowie Bulk in verschiedenen Länderaufmachungen. Der PQR ist für Klinikmuster nicht zu erstellen. Der Umfang und die Häufigkeit des PQR orientieren sich an seinem Zweck und der vorliegenden Datenlage. Trendermittlungen sind in der Regel erst ab 3 Chargen möglich, während die Betrachtung von Abweichungen oder Beanstandungen auch schon bei einer Charge sinnvoll sein kann. Der PQR wird in der Regel jährlich erstellt und sollte 3 Monate nach Ende des Berichtszeitraumes abgeschlossen sein. Abweichungen von der jährlichen Erstellung müssen begründet werden. Jährlich heißt dabei nicht kalenderjährlich, sondern eine Betrachtung eines 12-Monatszeitraums. Folge-PQRs müssen immer direkt an den vorherigen PQR anschließen. Referenzierung anderer QS-Instrumente ist für alle Punkte zulässig und erwünscht. Voraussetzung ist, dass die Instrumente der QS funktionieren (OOS-Verfahren, Abweichungsbearbeitung, Change Control etc.). Einzelfälle werden innerhalb dieser QS-Systeme abgearbeitet und bewertet. 	

¹ Übersetzung aus: Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Oktober 2006 (BAnz. S. 6887) http://www.zlg.nrw.de/download/AM/rechtsquellen/eg/1_GMP_Leitfaden_1_2006_10_27.pdf

(i)	A review of starting materials and packaging materials used for the product, especially those from new sources.	Eine Überprüfung der für das Produkt eingesetzten Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien, besonders von solchen, die aus neuen Quellen bezogen werden.
	Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Voraussetzung: Übersicht aller eingesetzten Chargen der Rohstoffe und Packmittel; Liste muss nicht zwingend dem PQR beigelegt werden. - Berücksichtigung zurückgewiesener Chargen. - Trendermittlung. - Bei Herstellerwechsel: Auswirkungen auf die Produktqualität (Trend), ggf. Verweis auf CC-Verfahren. 	
(ii)	A review of critical in-process controls and finished product results.	Eine Überprüfung kritischer Inprozesskontrollen und der Ergebnisse von Fertigproduktprüfungen
	Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Einzel-Ergebnisse selber müssen nicht unbedingt wiedergegeben werden. - Evtl. graphische Darstellung kritischer Daten. - Trendermittlung für kritische Parameter (evtl. unter Berücksichtigung früherer Ergebnisse). - Verweis auf Kapitel (iii) für OOS bzw. (iv) für Abweichungen. 	
(iii)	A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation.	Eine Überprüfung aller Chargen, die den festgelegten Spezifikationen nicht entsprachen und der dazugehörigen Untersuchungen.
	Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Voraussetzung: Übersicht aller OOS-Vorkommnisse; muss nicht zwingend Teil des PQR sein. - Verweis auf die entsprechenden "OOS-Investigation-Report"s. - Zusammenfassende, übergreifende Bewertung: Häufungen bestimmter OOS-Fälle – d.h. Trend in der Anzahl der Fälle, des Schweregrades. 	
(iv)	A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventative actions taken.	Eine Überprüfung aller signifikanter Abweichungen oder Nicht-Übereinstimmungen, der dazugehörigen Untersuchungen und der Effektivität daraus resultierender Korrektiv- und Präventivmaßnahmen.
	Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Voraussetzung: Übersicht aller Abweichungen liegt vor; Diese Übersicht muss nicht zwingend Teil des PQR sein. - Verweis auf andere Dokumente und Unterlagen ist absolut ausreichend. - Die Art der Abweichung, eine Bewertung und die daraus resultierenden Maßnahmen sind kurz zu beschreiben. - Zusammenfassende, übergreifende Bewertung von Häufungen bestimmter Abweichungen – d.h. Trend in der Anzahl der Fälle, des Schweregrades. - CAPA: Verweis auf Change Control, Notwendigkeit von on-going Stabilitäten prüfen. <p>Die Effektivität der Korrektur- bzw. Präventivmaßnahmen kann häufig erst in dem darauffolgenden PQR (siehe auch Punkt ix) bewertet werden, je nachdem um welche Abweichungen es sich handelt.</p>	

(v)	A review of all changes carried out to the processes or analytical methods.	Eine Überprüfung aller durchgeführten Änderungen am Prozess oder den Analysenmethoden.
	<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voraussetzung: Übersicht aller Änderungen; muss nicht zwingend Teil des PQR sein. - Verweis auf andere Dokumente und Unterlagen ist absolut ausreichend, z.B. CC-Verfahren. - Keine Betrachtung von Einzelfällen, sondern übergreifende Bewertung der Umsetzung und Auswirkungen hinsichtlich der Validität der Prozesse bzw. Methoden. - Änderungen an technischen Einrichtungen werden in Abhängigkeit von ihrem Einfluss auf den Prozess an dieser Stelle oder unter Punkt (xi) betrachtet. <p>Es sollte erkennbar sein in welchem Stadium der Umsetzung (intern) sich die Änderung in der Firma/ am Produkt / an der Anlage / bei der Analysenmethode etc. befindet (z.B. Umsetzung begonnen, Umsetzung abgeschlossen).</p> <p>Die Umsetzung der Änderung kann häufig erst in dem darauffolgenden PQR bewertet werden.</p>	
(vi)	A review of Marketing Authorisation variations submitted/granted/refused, including those for third country (export only) dossiers.	Eine Überprüfung der eingereichten/ genehmigten/ abgelehnten Änderungen im Zulassungsdossier, einschließlich solcher, die sich auf Arzneimittel beziehen, die ausschließlich für den Export bestimmt sind.
	<p>Kommentar:</p> <p>Alle eingereichten Änderungsanzeigen sind zu überprüfen hinsichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des Status bzw. der jeweiligen Entscheidung der Zulassungsbehörde. - Bei Mängeln, die seitens der Behörde festgestellt wurden, sollten die Fristen und die Bearbeitung mit betrachtet werden, sind Mängel bereits beseitigt oder noch in Bearbeitung. - Für genehmigte Änderungsanzeigen sollte überprüft werden, ob ein Change control-Verfahren korrekt durchgeführt wurde. <p>Bei Feststellung von Differenzen sollte eine Ursachenanalyse erfolgen mit Bewertung und Festlegung von Maßnahmen.</p>	
(vii)	A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends.	Eine Überprüfung aller Ergebnisse des Stabilitätsüberwachungsprogramms und etwaiger negativer Trends.
	<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung ob alle notwendigen Chargen eingelagert und die Ergebnisse bewertet worden sind (z.B.: initiale Stabilitätsprüfung, jährliche Stabilitätsprüfung, Stabilitätsprüfung aus besonderem Grund, mit Angabe des Selben). - Auflistung der Chargen im PQR oder Bezug auf andere Dokumente. - Überprüfung der Ergebnisse außerhalb des Sollbereiches, mit signifikanten negativem Trend oder Ausreißer. Diskussion solcher Ergebnisse und ggf. Darstellung der Maßnahmen. 	
(viii)	A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time.	Eine Überprüfung aller qualitätsbezogener Rückgaben, Beanstandungen und Rückrufe und der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Untersuchungen.
	<p>Kommentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung der Erfassung und Bewertung aller qualitätsrelevanten Rückgaben und Beanstandungen. - Besondere Betrachtung von wiederkehrenden qualitätsrelevanten Beanstandungen. Dazu gehören die entsprechenden Untersuchungen inklusive der festgelegten Maßnahmen und deren Status. - Darstellung aller Rückrufe und Überprüfung der korrekten Abwicklung. 	

(ix)	A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions.	Eine Überprüfung der Angemessenheit aller früheren Korrekturmaßnahmen an Herstellungsprozessen oder der Ausrüstung.
	Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Die zu betrachtenden Maßnahmen können über den jeweiligen Berichtszeitraum des PQR hinaus gehen. - Man kann auf den jeweiligen CAPA- Prozess verweisen. - Hier übergreifende Beurteilung der Wirksamkeit der Maßnahmen. 	
(x)	For new marketing authorisations and variations to marketing authorisations, a review of post-marketing commitments.	Eine Überprüfung der post-marketing Verpflichtungen, die nach dem Inverkehrbringen neu zugelassener Arzneimittel oder nach Durchführung einer Zulassungsänderung bestehen.
	Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Auflistung aller post-marketing Verpflichtungen und Termine. - Prüfung der termingerechten Durchführung. - Bsp.: Stabilitätsprüfung, Validierung, Kennzeichnung, Zulassungsaufgaben. 	
(xi)	The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc.	Den Qualifizierungsstatus relevanter Ausrüstungen und Betriebsmittel, z. B. Heizung/ Be- und Entlüftung/Klimatisierung, Wasser, komprimierte Gase etc.
	Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Voraussetzung ist das Vorhandensein einer Übersicht aller relevanten Ausrüstungen und Betriebsmittel für dieses Produkt. - Beurteilung des Qualifizierungsstatus und des Qualifizierungsintervalls. - Ggf. Nennung abzuleitender Maßnahmen und Verweis auf den CAPA-Prozess. 	
(xii)	A review of Technical Agreements to ensure that they are up to date.	Eine Überprüfung aller vertraglichen Vereinbarungen wie in Kapitel 7 beschrieben, um sicherzustellen, dass sie auf dem neuesten Stand sind.
	Kommentar: <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung des Vorhandenseins von Verträgen für alle Tätigkeiten im Auftrag. - Aktualität und Vollständigkeit kontrollieren. - Ggf. Auflistung notwendiger Maßnahmen. 	

The manufacturer and marketing authorisation holder, where different, should evaluate the results of this review and an assessment should be made whether corrective and preventative action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective actions should be documented. Agreed corrective and preventative actions should be completed in a timely and effective manner. There should be management procedures for the on-going management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during selfinspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

Where the marketing authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the quality review. The Qualified Person responsible for final batch certification together with the marketing authorisation holder should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

Der Hersteller und, sofern nicht identisch, der Zulassungsinhaber sollten die Ergebnisse dieser Überprüfung bewerten und es sollte eine Einschätzung erfolgen, ob korrektive oder präventive Maßnahmen oder eine Revalidierung durchzuführen sind. Die Gründe für solche Korrekturmaßnahmen sollten dokumentiert werden. Vereinbarte Korrektiv- und Präventivmaßnahmen sollten zeitnah und effizient abgeschlossen werden. Es sollten Verfahren auf Leitungsebene für die laufende Leitung und Überwachung dieser Maßnahmen vorhanden sein und die Wirksamkeit dieser Maßnahme im Rahmen von Selbstinspektionen verifiziert werden. Qualitätsüberprüfungen können nach Produkttyp, z. B. feste Darreichungsformen, flüssige Darreichungsformen, Sterilprodukte, etc. zusammengefasst durchgeführt werden, wo dies wissenschaftlich gerechtfertigt ist.

Wenn der Zulassungsinhaber nicht der Hersteller der Produkte ist, sollte eine technische Vereinbarung zwischen den verschiedenen Parteien bestehen, die ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten bei der Durchführung der Qualitätsprüfung festlegt. Die Sachkundige Person, die für die abschließende Chargenfreigabe verantwortlich ist, sollte zusammen mit dem Zulassungsinhaber sicherstellen, dass die Qualitätsprüfung in angemessener Zeit und richtig durchgeführt wird.

Kommentar:

Es wird eine Schlussfolgerung erwartet, die folgende Aspekte berücksichtigt:

- Entscheidung ob und welche Maßnahmen erforderlich sind, einschließlich ihrer Begründung(en).
- Die QP und der Zulassungsinhaber sollen die Schlussfolgerungen und ggf. die Maßnahmen genehmigen.
- eine Nachverfolgung der Schlussfolgerungen und Maßnahmen wird erwartet und im nächsten PQR betrachtet.

2 EG-GMP-Leitfaden Part II

Kapitel 2.6

Product Quality Review - Produktqualitätsprüfung

	englisch	deutsch ²
2.60	Regular quality reviews of APIs should be conducted with the objective of verifying the consistency of the process. Such review should normally be conducted and documented annually and should include at least:	Für Wirkstoffe sollten regelmäßige Produktqualitätsüberprüfungen mit dem Ziel durchgeführt werden, die Beständigkeit eines Prozesses zu verifizieren. Derartige Überprüfungen sollten im Regelfall jährlich vorgenommen und dokumentiert werden und mindestens die folgenden Punkte umfassen:
	Kommentar:	
	- A review of critical in-process control and critical API test results;	Überprüfung der Ergebnisse aus kritischen Inprozesskontrollen und kritischen Wirkstofftests;
	Kommentar:	
	- A review of all batches that failed to meet established specification(s);	Überprüfung aller Chargen, die die festgelegte(n) Spezifikation(en) nicht erfüllt haben;
	Kommentar:	
	- A review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;	Überprüfung aller kritischen Abweichungen oder Nicht-Einhaltungen und damit verbundener Untersuchungen;
	Kommentar:	
	- A review of any changes carried out to the processes or analytical methods;	Überprüfung aller an den Prozessen oder den Prüfmethoden vorgenommenen Änderungen;
	Kommentar:	
	- A review of results of the stability monitoring program;	Überprüfung der Ergebnisse des Stabilitätsüberwachungsprogramms;
	Kommentar:	
	- A review of all quality-related returns, complaints and recalls; and	Überprüfung aller qualitätsbezogenen Rückgaben, Beanstandungen und Rückrufe;
	Kommentar:	
	- A review of adequacy of corrective actions.	Überprüfung der Angemessenheit von Korrekturmaßnahmen.
	Kommentar:	
2.61	The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.	Die Ergebnisse dieser Überprüfung sollten bewertet und eine Einschätzung abgegeben werden, ob Korrekturmaßnahmen oder eine Revalidierung durchgeführt werden sollten; Gründe für solche Korrekturmaßnahmen sollten dokumentiert werden. Vereinbarte Korrekturmaßnahmen sollten zeitnah und auf wirksame Art durchgeführt werden.
	Kommentar:	

² Übersetzung aus: Anlage 3 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Stoffherstellungsverordnung vom 27. Oktober 2006 (BAnz. S. 6887) http://www.zlg.nrw.de/download/AM/rechtsquellen/eg/2_GMP_Leitfaden_2_2006_10_27.pdf