

## **Wegleitung**

### **GMP Konformität ausländischer Hersteller**

<b>Identifikationsnummer:</b>	ZL000_00_036
<b>Version:</b>	4.0
<b>Gültig ab Datum:</b>	15.04.2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>Wegleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Geltungsbereich</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Verantwortung der fachtechnisch verantwortlichen Person (FVP)</b> .....	<b>3</b>
<b>4 Überprüfung der GMP-Konformität durch die FVP</b> .....	<b>3</b>
<b>5 Nachweis der Überprüfung der GMP-Konformität</b> .....	<b>3</b>
5.1 Hersteller aus einem Land, dessen GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird .....	4
5.1.1 Hersteller von verwendungsfertigen Arzneimitteln .....	4
5.1.2 Hersteller von nicht verwendungsfertigen Arzneimitteln (Wirkstoffe).....	4
5.2 Hersteller aus einem Land, dessen GMP-Kontrollsystem von der Schweiz nicht als gleichwertig erachtet wird. ....	4
5.2.1 Hersteller von verwendungsfertigen Arzneimittel .....	4
5.2.2 Hersteller von nicht verwendungsfertigen Arzneimitteln (Wirkstoffe).....	5
5.3 Ausnahmeregelung für sogenannte „pharma-atypische“ Wirkstoffe .....	5
5.4 Ausnahmeregelung für Zulassungen im Meldeverfahren nach Art. 39 VAZV .....	5
5.5 Alter der Dokumente.....	6
<b>6 Auditbericht</b> .....	<b>6</b>
<b>7 Sprachen der Dokumente</b> .....	<b>7</b>
<b>8 Länder mit einem GMP-Kontrollsystem, das von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird</b> .....	<b>7</b>
<b>9 Inspektionen durch Swissmedic</b> .....	<b>7</b>

## 1 Einleitung und Zielsetzung

Ziel dieser Wegleitung ist klarzustellen, welche Dokumente im Rahmen einer Anmeldung zur Zulassung (Neuanmeldung) bzw. einer nachträglich zu meldenden geringfügigen Änderung des Typs IA/IAIN, einer vorgängig zu meldenden geringfügigen Änderung des Typs IB oder einer grösseren Änderung des Typs II eines zugelassenen Humanarzneimittels oder zu einer Neuanmeldung bzw. einer Änderung mit bzw. ohne Bewertung eines Tierarzneimittels eingereicht werden können, um die durch die fachtechnisch verantwortliche Person (FVP) durchgeführte Überprüfung der GMP-Konformität (GMP, Good Manufacturing Practice) von ausländischen Herstellern von pharmazeutischen Wirkstoffen und/oder von verwendungsfertigen Arzneimittel (Präparat) gemäss Art. 11 Abs. 1 Bst. i AMBV (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung) zu belegen.

## 2 Geltungsbereich

Zulassungsinhaberinnen/ Gesuchstellerinnen von verwendungsfertigen Arzneimitteln, welche im Ausland hergestellt werden und/oder solche, die in der Schweiz hergestellt werden und pharmazeutische Wirkstoffe von ausländischen Herstellern enthalten.

## 3 Verantwortung der fachtechnisch verantwortlichen Person (FVP)

Da die fachtechnisch verantwortliche Person (FVP) verantwortlich ist, dass die für den Markt freigegebenen verwendungsfertigen Arzneimittel nach den Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP) hergestellt werden, muss sie auch sicherstellen, dass die darin enthaltenen Wirkstoffe ebenfalls nach GMP hergestellt werden (Art. 5 Abs. 1 bis 3 und Art. 18 Abs. 2 Bst. b AMBV).

## 4 Überprüfung der GMP-Konformität durch die FVP

Die Überprüfung der GMP-Konformität ausländischer Hersteller muss regelmässig unter der Verantwortung der FVP durchgeführt werden. Die Dokumente wie GMP-Zertifikate, Auditberichte, Inspektionsberichte, Site Master File, die für diese Überprüfung berücksichtigt wurden, können jederzeit von Swissmedic angefordert und/oder anlässlich Inspektionen verifiziert werden.

## 5 Nachweis der Überprüfung der GMP-Konformität

Im Rahmen einer Anmeldung zur Zulassung (Neuanmeldung) bzw. nachträglich zu meldenden geringfügigen Änderung des Typs IA/IAIN, einer vorgängig zu meldenden geringfügigen Änderung des Typs IB oder einer grösseren Änderung des Typs II eines zugelassenen Präparates müssen das Formular *Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person HMV4* (FVP-Deklaration) und die im Kapitel 5.1 beschriebenen Unterlagen eingereicht werden. In der FVP-Deklaration bestätigt die FVP aufgrund eines von der Zulassungsinhaberin oder in deren Auftrag von einem Dritten durchgeführten Audits sowie aufgrund verfügbarer behördlicher Unterlagen und Unterlagen des ausländischen Herstellers (siehe Punkt 4 oben) die GMP-Konformität des Herstellers.

Es ist je ein Formular pro Hersteller und pro Wirkstoff (falls ein Präparat mehrere Wirkstoffe enthält) für das Fertigpräparat einzureichen.

Bei den nicht verwendungsfertigen Arzneimitteln (Wirkstoffe) müssen die FVP-Deklaration und die weiteren Unterlagen nur für den Hersteller eingereicht werden, welcher den letzten Herstellschritt

(inkl. Freigabe) durchführt und die konforme GMP-Herstellung des Produktes garantiert. Es liegt in seiner Verantwortung sicherzustellen, dass mögliche an Dritte ausgelagerte Zwischenschritte (inkl. QK) ebenfalls GMP-konform vorgenommen wurden. Die FVP muss seinerseits sicherstellen, dass der Wirkstoff-Hersteller seine Verantwortung wahrgenommen hat. Falls keine klare Verantwortungskaskade wie oben beschrieben existiert, muss die FVP-Deklaration für alle Teilhersteller eingereicht werden.

Bei den Schritten Verpacken, Qualitätskontrolle und Chargenfreigabe von verwendungsfertigen Arzneimitteln muss keine FVP-Deklaration sondern müssen nur die Beilagen gemäss Kapitel 5.1 eingereicht werden.

## **5.1 Hersteller aus einem Land, dessen GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird**

Mindestens folgende Unterlagen müssen der FVP-Deklaration beigelegt werden:

### **5.1.1 Hersteller von verwendungsfertigen Arzneimitteln**

- Ein GMP-Zertifikat basierend auf einer Inspektion welche nicht älter als 3 Jahre ist oder, falls kein solches Zertifikat besteht
- eine behördliche Unterlage, welche bestätigt, dass der Hersteller die PIC/S GMP Anforderungen erfüllt und von der Behörde entsprechend inspiziert wurde (Datum der Inspektion nicht älter als 3 Jahre) (z.B.: Inspektionsbericht mit abschliessender Beurteilung über den GMP-Status)

### **5.1.2 Hersteller von nicht verwendungsfertigen Arzneimitteln (Wirkstoffe)**

- Ein GMP-Zertifikat basierend auf einer Inspektion welche nicht älter als 3 Jahre ist oder, falls kein solches Zertifikat besteht
  - eine behördliche Unterlage, welche bestätigt, dass der Hersteller die PIC/S GMP Anforderungen erfüllt und von der Behörde entsprechend inspiziert wurde (Datum der Inspektion nicht älter als 3 Jahre) (z.B.: Inspektionsbericht mit abschliessender Beurteilung über den GMP-Status)
- oder, falls keine solche Unterlagen von der lokalen Behörde ausgestellt werden
- Kopie eines Auditberichtes, nicht älter als 3 Jahre

## **5.2 Hersteller aus einem Land, dessen GMP-Kontrollsystem von der Schweiz nicht als gleichwertig erachtet wird.**

Mindestens folgende Unterlagen müssen der FVP-Deklaration beigelegt werden:

### **5.2.1 Hersteller von verwendungsfertigen Arzneimitteln**

- Ein die betroffene Herstellung abdeckendes GMP-Zertifikat, basierend auf einer Inspektion die nicht mehr als 3 Jahre zurückliegt, welches von einer ausländischen Gesundheitsbehörde ausgestellt wurde, deren GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird oder, falls kein solches Zertifikat besteht:
- eine behördliche Unterlage von einer ausländischen Gesundheitsbehörde, deren GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird, welche bestätigt, dass der Hersteller in Bezug auf die betroffene Herstellung die PIC/S GMP Anforderungen erfüllt und von

der Behörde entsprechend inspiziert wurde (Datum der Inspektion nicht älter als 3 Jahre) (z.B.: Inspektionsbericht mit abschliessender Beurteilung über den GMP-Status)

Falls auch keine solche Unterlage besteht:

- Kopie eines Auditberichtes, nicht älter als 3 Jahre

**und**

- Kopie eines GMP-Zertifikates, ausgestellt von den Behörden des Hersteller-Landes, nicht älter als 3 Jahre

### **5.2.2 Hersteller von nicht verwendungsfertigen Arzneimitteln (Wirkstoffe)**

- Ein den betroffenen Wirkstoff abdeckendes GMP-Zertifikat, basierend auf einer Inspektion die nicht mehr als 3 Jahre zurückliegt, welches von einer ausländischen Gesundheitsbehörde ausgestellt wurde, deren GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird

Falls kein solches Zertifikat besteht:

- eine behördliche Unterlage von einer ausländischen Gesundheitsbehörde, deren GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird, welche bestätigt, dass der Hersteller die PIC/S GMP Anforderungen erfüllt und von der Behörde entsprechend inspiziert wurde (Datum der Inspektion nicht älter als 3 Jahre) (z.B.: Inspektionsbericht mit abschliessender Beurteilung über den GMP-Status)

Falls auch keine solche Unterlage besteht:

- Kopie eines Auditberichtes, nicht älter als 3 Jahre

**und**

- Kopie eines GMP-Zertifikates, ausgestellt von den Behörden des Hersteller-Landes, nicht älter als 3 Jahre, ausser es kann bewiesen werden, dass die lokalen Behörden keine solche Zertifikate ausstellen

### **5.3 Ausnahmeregelung für sogenannte „pharma-atypische“ Wirkstoffe**

Falls für einen Wirkstoff kein GMP-Nachweis vorhanden ist, da dieser nicht für Arzneimittel als pharmazeutischer Wirkstoff, sondern z.B. für Lebensmittel, Kosmetika hergestellt wird, muss die FVP der Zulassungsinhaberin/ Gesuchstellerin eine Bewertung der Herstellung des „pharma-atypischen“ Wirkstoffes durchführen. Darin ist zu diskutieren, inwieweit die GMP-Regeln für pharmazeutische Wirkstoffe berücksichtigt werden. Auf der Basis dieser Beurteilung ist das Fehlen eines GMP-Nachweises risikobasiert zu begründen. Diese risikobasierte Begründung muss von der FVP der Zulassungsinhaberin/ Gesuchstellerin unterschrieben, datiert und der FVP-Deklaration beigelegt werden.

### **5.4 Ausnahmeregelung für Zulassungen im Meldeverfahren nach Art. 39 VAZV**

Für die Zulassung von Tierarzneimitteln im Meldeverfahren nach Art. 39 VAZV oder – falls relevant – für die Änderung solcher Präparate ist pro ausländischem Hersteller des verwendungsfertigen Arzneimittels lediglich eine Kopie des GMP-Zertifikates oder der Herstellungsbewilligung einzureichen. Es muss weder das Formular *Herstellerangaben HMV4* noch das Formular *Deklaration der fachtechnisch verantwortlichen Person HMV4* (FVP-Deklaration) eingereicht werden.

## 5.5 Alter der Dokumente

Nicht älter als 3 Jahre bedeutet, dass das Datum der Inspektion bzw. des Audits, auf welche/welches sich das Dokument bezieht, nicht länger als 3 Jahre zurückliegen darf.

## 6 Auditbericht

Allgemeine Bedingungen für die Einreichung von Auditberichten

- Ein GMP-Audit zum Produkt bzw. zur Produktklasse muss von qualifizierten Auditoren, ob intern oder extern, durchgeführt werden. Der Auditbericht muss alle relevanten GMP-Aspekte abdecken (siehe z. B. Fragen 9 und 10 unter Q & A [EU GMP guide part II: Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances](#), sowie [Kapitel 5.29 EU GMP guide part I](#)).
- Ein von der Zulassungsinhaberin bzw. vom Hersteller durchgeführtes Audit muss im Rahmen ihres Qualitätssicherungssystems (d.h. im Einklang mit GMP-Regeln wie schriftliche Arbeitsanweisungen (SOPs) und Dokumentationen) durchgeführt werden. Im Falle eines in Auftrag gegebenen Audits müssen zusätzlich die Anforderungen des Kapitels 7 GMP Part I berücksichtigt werden.
- Der Auditbericht muss eine Stellungnahme der Auditoren zu den von der auditierten Firma vorgeschlagenen Korrekturmassnahmen (CAPA-Plan) enthalten.
- Fernauditberichte werden nicht akzeptiert.

Bedingungen für die Einreichung von Auditberichten aus Ländern deren GMP-Kontrollsystem von der Schweiz nicht als gleichwertig erachtet wird:

- Ein Auditbericht darf nur eingereicht werden, wenn kein relevantes GMP-Zertifikat (nicht älter als 3 Jahre) existiert, welches von einer ausländischen Gesundheitsbehörde ausgestellt wurde, deren GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird, **oder** wenn keine behördliche Unterlage von einer ausländischen Gesundheitsbehörde, deren GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird existiert, welche bestätigt, dass der Hersteller die PIC/S GMP Anforderungen erfüllt und von der Behörde entsprechend inspiziert wurde (Datum der Inspektion nicht älter als 3 Jahre) (z.B.: Inspektionsbericht mit abschliessender Beurteilung über den GMP-Status).
- Sofern ein Auditbericht eingereicht wird, ist zusätzlich eine Liste der von ausländischen Behörden beim betroffenen Hersteller durchgeführten Inspektionen der letzten 5 Jahre, die mindestens folgenden Angaben enthält, einzureichen: Name ausländische Behörde, Datum der Inspektion, Abschlussdatum der Inspektion und Outcome (Compliant, non-compliant).

Ausländische Hersteller, deren GMP-Konformität mittels Auditbericht belegt wird, werden von Swissmedic auf eine Kandidatenliste für mögliche durch Swissmedic durchgeführte Auslandsinspektionen aufgenommen (siehe Kapitel 9).

## 7 Sprachen der Dokumente

Alle unter Kapitel 5 aufgelisteten Dokumente (ausser Inspektions- und Auditberichte) können in folgenden Sprachen verfasst sein: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch oder Spanisch. Dokumente, die in einer anderen Sprache verfasst sind, müssen mit einer beglaubigten englischen Übersetzung eingereicht werden.

Auditberichte und Inspektionsberichte können auf Deutsch, Italienisch, Französisch oder Englisch verfasst sein: Berichte, die in einer anderen Sprache verfasst sind, müssen mit einer beglaubigten englischen Übersetzung eingereicht werden.

## 8 Länder mit einem GMP-Kontrollsystem, das von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird

Für eine Liste der Länder, deren GMP-Kontrollsystem von der Schweiz als gleichwertig erachtet wird, verweisen wir auf das Verzeichnis *Liste Länder mit anerkanntem GMP Kontrollsystem (BW105\_00\_002d\_VZ)*.

## 9 Inspektionen durch Swissmedic

Swissmedic behält sich vor, Herstellern aus Ländern, deren Gesundheitsbehörde kein von der Schweiz als gleichwertig erachtetes GMP-Kontrollsystem hat, auf Kosten der Schweizer Zulassungsinhaberin/Gesuchstellerin zu inspizieren (Art. 60 Abs. 2 AMBV) und ggf. das entsprechende Gesuch on-hold zu setzen bis die Inspektion durchgeführt worden ist. Siehe hierzu auch Kapitel 6. Art. 14 AMBV (Nachanalyse) bleibt vorbehalten.

## Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sigdei
4.0	Kapitel 6: Fernauditberichte werden nicht akzeptiert	sal
3.1	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
3.0	Kapitel 5: Einfügen einer Hierarchie der einzureichenden Dokumente Kapitel 6: Präzisierungen zur Einreichung von Auditberichten Kapitel 9: Ein Gesuch kann on-hold gesetzt werden bis eine Inspektion erfolgt ist.	hul
2.1	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
2.0	Umsetzung AMBV/Medicrime	gme
1.0	Umsetzung H MV4. Die AMBV/Medicrime-Umsetzung ist noch anstehend.	cfe