

Durchführung von Inspektionen in Betrieben, die Arzneimittel herstellen oder vertreiben oder Blut entnehmen

| | | |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Dokument gültig ab: | 26.05.2020 | |
| Dokumentnummer: | I-SMI.RL.01d | Version 3.0 |
| Klassifizierung: | Öffentlich | |
| Ersetzt Dokument: | I-SMI.RL.01_02 | vom: 19.02.2020 |
| Übergeordnete SMI-Dokumente: | -- | |
| Referenzierte QMI-Dokumente: | -- | |

Genehmigung

| | Datum: | Unterschrift: |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Autor/in: | <u>13.05.2020</u> | <u>Christian Schärer</u> |
| Fachliche Prüfung: | <u>14.05.2020</u> | <u>Federico Cimini</u> |
| Formale Prüfung (Freigabe VS-QMI): | <u>15.05.2020</u> | <u>Michelle Scheidegger</u> |
| Freigabe Direktor Swissmedic: | <u>26.05.2020</u> | <u>Raimund Bruhin</u> |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----|---------------------------------------|---|
| 1. | Zielsetzung und Geltungsbereich | 3 |
| 2. | Grundlagen | 3 |
| 3. | Definitionen und Abkürzungen | 3 |
| 4. | Verantwortung..... | 4 |
| 5. | Beschreibung..... | 4 |

| | | |
|------|---|----|
| 5.1 | Allgemeine Überlegungen zu den Inspektionen | 4 |
| 5.2 | Planung..... | 7 |
| 5.3 | Inspektionshäufigkeit..... | 7 |
| 5.4 | Vorbereitung/Ankündigung..... | 8 |
| 5.5 | Durchführung | 9 |
| 5.6 | Schlussbesprechung..... | 11 |
| 5.7 | Aufzeichnungen | 12 |
| 5.8 | Inspektionsbericht | 12 |
| 5.9 | Korrektur- und Massnahmenplan | 13 |
| 5.10 | Distant assessment (Fernbeurteilung)..... | 14 |
| 5.11 | Compliance Management | 15 |
| 5.12 | Qualitätsmanagement der Tätigkeit des Inspektors..... | 15 |
| 6. | Änderungen zur Vorversion..... | 16 |

1. Zielsetzung und Geltungsbereich

Der Zweck dieses Dokuments besteht im zur Verfügung stellen einer Wegleitung zur Durchführung von Inspektionen in einem Betrieb, der Blut entnimmt, Arzneimittel herstellt oder vertreibt und eine Bewilligung im Sinne von Artikel 5 (Herstellung), 18 (Einfuhr, Ausfuhr, Handel im Ausland, Mäkler/Agent), 28 (Grosshandel) oder 34 (Blut und Blutprodukte) des Heilmittelgesetzes (HMG; SR 812.21) besitzt oder beantragt. Die Richtlinie soll gewährleisten, dass Inspektionsverfahren, Häufigkeit von Inspektionen und Folgemaassnahmen harmonisiert werden und somit für die Beurteilung und den Entscheidungsprozess bei den zuständigen Schweizer Inspektoraten und Swissmedic als verantwortlicher Bewilligungsbehörde einheitliche Grundsätze zur Anwendung kommen. Die Grundlage der Richtlinie bildet Artikel 63 AMBV (SR 812.212.1).

Swissmedic kann in Zusammenarbeit mit dem Inspectorates' Coordinating Committee (ICC) ergänzende Regelungen mit detaillierteren Wegleitungen zu den im vorliegenden Dokument verankerten Grundsätzen veröffentlichen.

2. Grundlagen

- Die vorliegende Richtlinie basiert auf der ‚Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchanges of Information‘ der Europäischen Union sowie relevanten PIC/S Dokumenten und wurde auf die Schweizer Verhältnisse angepasst.
- Der Erlass der Richtlinie erfolgt auf der Basis von Artikel 63 AMBV.

3. Definitionen und Abkürzungen

Im vorliegenden Dokument gelten die Begriffsdefinitionen von HMG, AMBV und der in den Anhängen der AMBV aufgeführten, detaillierten Richtlinien (im vorliegenden Dokument als **Good Practices, GMP/GDP**, zusammengefasst). Zusätzlich gelten folgende Definitionen:

| | |
|-------------------------|---|
| AMBV | Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (SR 812.212.1). |
| Inspektion | Stichprobenweise Beurteilung vor Ort darüber, ob die in der Schweiz geltenden rechtlichen Bestimmungen gemäss HMG und AMBV eingehalten werden (einschliesslich der in Anhängen der AMBV aufgeführten detaillierten Richtlinien), durch Mitglieder der zuständigen Schweizer Inspektorate. |
| Inspektionsbericht | Bericht, der vom Mitglied der zuständigen Inspektionsbehörde verfasst wird und der die Einhaltung der geltenden rechtlichen Bestimmungen durch das Unternehmen beurteilt. Weitere Informationen zu den Inspektionsberichten sind im entsprechenden Kapitel dieses Dokuments zu finden. |
| Antrag des Inspektorats | Empfehlung des Inspektorats, das eine Inspektion durchführt, an Swissmedic, die für die Erteilung von Betriebsbewilligungen und Ausstellung von Zertifikaten zuständige Behörde. Der Antrag hält fest, ob ein Unternehmen die in der Schweiz geltenden Anforderungen erfüllt, die für eine Betriebsbewilligung notwendig sind. Die Stellungnahme stützt sich auf die Inspektion selbst und einen Massnahmenplan des Unternehmens im Anschluss an eine Inspektion. |
| HMG | Heilmittelgesetz (SR 812.21). |

| | |
|---|--|
| Inspektionen von Qualitätskontroll-Labors | <p>Die Beurteilung vor Ort, ob die Gute Qualitätskontroll-Labor-Praxis eingehalten wird, ist normalerweise Bestandteil einer Inspektion zur Einhaltung der Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP).</p> <p>Auch die auf der Basis von Artikel 5 HMG bewilligten, im Lohnauftrag tätigen Qualitätskontroll-Labors sind Gegenstand solcher Inspektionen.</p> <p>Die Inspektion von Laboratorien in Bezug auf die Einhaltung der GLP-Grundsätze ist nicht Bestandteil dieses Dokuments.</p> |
| Distant Assessment (Fernbeurteilung) | <p>Beurteilung der Compliance einer Firma auf Einhaltung der geltenden Normen auf der Basis von Dokumenten/Fotos/Befragungen, ohne vor Ort zu sein, als Alternative zu Inspektionen bei speziellen Situationen.</p> |

4. Verantwortung

Das vorliegende Dokument ist verbindlich für Inspektorate, die im Sinne von Artikel 60 HMG tätig sind.

5. Beschreibung

5.1 Allgemeine Überlegungen zu den Inspektionen

1. Das Hauptziel einer Inspektion liegt im Schutz der öffentlichen Gesundheit in Übereinstimmung mit der schweizerischen Gesetzgebung.
2. Der Inspektor oder die Inspektorin stellt sicher, dass Betriebe die Grundsätze und Richtlinien der Good Practices, die Zulassungsbestimmungen sowie die geltenden rechtlichen Verpflichtungen einhalten. Es ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass eine Fachexpertin oder ein Fachexperte an der Inspektion teilnimmt.
3. Die Hauptaufgabe des Inspektors oder der Inspektorin liegt darin, zu bestimmen, ob die verschiedenen Elemente des Qualitätssicherungssystems wirksam und geeignet sind, die Einhaltung der Good Practices zu gewährleisten. Bei Inspektionen von Zulassungsinhaberinnen ist es sinnvoll, festzustellen, ob die Arzneimittel mit dem von der Swissmedic genehmigten, qualitätsrelevanten Teil der Zulassungsunterlagen und folglich mit den Bedingungen, unter denen das Produkt durch Swissmedic zugelassen wurde, übereinstimmen. Der Inspektor prüft auch, ob die Bewilligung den aktuell durchgeführten Tätigkeiten in der Firma entspricht. Bei Tätigkeiten, deren Erfüllung er nicht überprüfen kann, weil sie seit mehr als zwölf Monaten nicht ausgeübt wurden, soll er dies im Inspektionsbericht und im Bewilligungsantrag an Swissmedic adressieren (Art. 42 Abs. 2 AMBV). Auch sollte die Inspektorin oder der Inspektor darauf bedacht sein, allfällige unrechtmässige Zustände zu erkennen (wie z.B. die Ausübung bewilligungspflichtiger, jedoch nicht bewilligter Tätigkeiten; das Inverkehrbringen zulassungspflichtiger, aber nicht zugelassener Arzneimittel oder das Herstellen bzw. Inverkehrbringen von Arzneimittelfälschungen).
4. Die Inspektoren und Inspektorinnen sollten versuchen, während der Inspektion ein positives Klima zu schaffen.
5. Ein Inspektor oder eine Inspektorin sollte sich seines bzw. ihres Einflusses auf den Entscheidungsfindungsprozess bewusst sein. Er oder sie sollte Fragen beantworten, aber sich nicht in die Rolle eines Beraters drängen lassen.

6. Die Aufgaben im Rahmen einer Inspektion beschränken sich nicht auf das Aufdecken von Fehlern, Mängeln und Unstimmigkeiten. Der Inspektor oder die Inspektorin sollte eine Beobachtung jeweils mit einer Erklärung zu den relevanten Anforderungen der Good Practices verbinden.
7. Je nach Tätigkeit des Unternehmens und der konkreten Fragestellung können verschiedene Arten von Inspektionen durchgeführt werden.

Die Durchführung der Inspektionen kann je nach Ziel unterschiedlich aussehen und zum Beispiel den allgemeinen GMP/GDP-Standard oder die Herstellung und/oder den Vertrieb eines bestimmten Arzneimittels oder einen spezifischen Schritt bei der Herstellung und/oder beim Verreiben ins Zentrum stellen.

Allgemeine GMP/GDP-Inspektionen (auch als Basis-, reguläre, periodische, geplante oder Routineinspektionen bezeichnet, inklusive der Erstinspektion) dienen der Beurteilung eines Ganzen oder eines Teils eines GMP/GDP-Systems und werden vor der Ausstellung oder Erweiterung einer Betriebsbewilligung gemäss Artikel 5, 18, 28 und 34 HMG und danach periodisch nach Bedarf durchgeführt. Eine solche Inspektion kann auch erforderlich sein im Zusammenhang mit wesentlichen Änderungen von Räumlichkeiten, Anlagen, Einrichtungen, etc. und/oder falls in der Vergangenheit Mängel festgestellt wurden. Swissmedic kann zu diesem Zweck Inspektionsaufträge erteilen.

Eine allgemeine GMP/GDP-Inspektion, mit der die Einhaltung der Bedingungen der Betriebsbewilligung beurteilt werden soll, umfasst normalerweise eine Prüfung folgender Elemente:

Inspektion der Guten Herstellungspraxis (GMP):

- Qualitätsmanagement
(z.B. Qualitätssicherungs-Grundsätze, rückblickende Beurteilung der Produktequalität, Änderungsmanagement, Zulassungskonformität)
- Personal und Aufgaben der verantwortlichen Person(en)
(inkl. z.B. Verantwortlichkeiten, Fortbildung, Hygiene, direkte Aufsicht durch fachtechnisch verantwortliche Person)
- Räumlichkeiten und Ausrüstung (inkl. z.B. Instandhaltung, Monitoring, Qualifizierungsaspekte)
- Dokumentation
(inkl. z.B. Genehmigung und Lenkung von Dokumenten, Datenintegrität)
- Produktion
(inkl. z.B. Herstellbeschreibung / Spezifikationen, Anweisungen und Aufzeichnungen, Qualifizierung, Validierung)
- Qualitätskontrolle
(inkl. z.B. Probenentnahme, Prüfung, Validierung, Umgang mit abweichenden Ergebnissen, permanente Stabilitätsprogramme)
- Ausgelagerte Tätigkeiten
(inkl. z.B. Definition der Verantwortlichkeiten, Kompetenzen des Auftraggebers, Qualifizierung von Zulieferern, Dienstleister und Lohnauftragsherstellern)
- Chargenfreigabeverfahren (technische Freigabe(n))
- Lagerung, Transporte
- Reklamationen und Rückruf-Verfahren
- Selbstinspektionen

Inspektion der Guten Vertriebspraxis (GDP):

- Qualitätsmanagement
(z.B. Qualitätssicherungs-Grundsätze)
- Personal
(inkl. z.B. Verantwortlichkeiten, Fortbildung, Hygiene)
- Dokumentation
(inkl. z.B. Genehmigung und Lenkung von Dokumenten)
- Räumlichkeiten und Ausrüstung zur Lagerung und Auslieferung (inkl. z.B. Instandhaltung, Monitoring der Lager- und Auslieferungsbedingungen, Kalibrierung der Monitoring-Geräte)
- Betrieb (inkl. z.B. Qualifizierung der Zulieferer und Kunden)
- Lagerung, Transport
- Dokumentation des Vertriebs zwecks Nachvollziehbarkeit
(inkl. z.B. Dokumentation der ein- und ausgehenden Waren)
- Verantwortlichkeitsabgrenzungen beim Vertreiben im Vertragsverhältnis
(inkl. z.B. logistische Tätigkeiten wie Lagerung und Transport)
- Nur für Zulassungsinhaberinnen:
Zulassungskonformität (inkl. z.B. Marktfreigabe) und Rolle der verantwortlichen Person(en) (inkl. z.B. Definition der Verantwortlichkeiten und Beurteilung des Auftragnehmers bei Lohnauftragsherstellung)
- Reklamationen und Rückruf-System, Pharmakovigilanz
- Retouren
- Selbstinspektionen

Nachinspektionen (auch als Follow-up-Inspektionen bezeichnet) können angezeigt sein, um die Umsetzung des im Rahmen einer Inspektion geforderten Massnahmenplans zu überwachen.

Produkte- oder verfahrensorientierte Inspektionen (auch als spezielle oder problemorientierte Inspektionen bezeichnet) können angezeigt sein, um zu beurteilen, ob sich das Unternehmen an das Marktzulassungsdossier hält (z.B. Inspektionen vor/nach der Zulassung) oder um ein bestimmtes Problem vor Ort zu klären (z.B. Inspektionen aus einem bestimmten Anlass wie Reklamationen, Qualitätsmängel oder Zweifel im Zusammenhang mit der Konformität eines Unternehmens mit den rechtlichen Vorgaben).

8. Angesichts der Vielfalt an Strukturen (sowohl im Bereich der Infrastruktur als auch des Managements) und der Produkte und Produktionsverfahren sowie der analytischen Methoden und Vertriebsprozesse muss der Inspektor oder die Inspektorin vor Ort über den Grad der GMP/GDP-Konformität entscheiden.
9. Ein konsistenter Ansatz bezüglich Evaluation der Einhaltung von GMP/GDP-Standards von Unternehmen ist sehr wichtig.
10. Durch Inspektionen können die normalen Arbeitsabläufe in einem Unternehmen gestört werden. Die Inspektoren und Inspektorinnen sollten sich deshalb bemühen, die Produktequalität nicht zu gefährden und ihre Arbeit sorgfältig und durchdacht ausführen.
11. Inspektoren und Inspektorinnen erhalten während der Inspektion Einsicht in vertrauliche Informationen und sollten diese mit Integrität und grösster Sorgfalt behandeln, da alle mit dem Vollzug des HMG beauftragten Personen der Schweigepflicht gemäss Artikel 61 HMG unterstehen.

5.2 Planung

12. Planung von Inspektionen: Das zuständige Inspektorat gemäss Artikel 60 HMG sollte die Abfolge der durchzuführenden Inspektionen im Voraus planen und ein Programm ausarbeiten. Dieses Programm soll gewährleisten, dass die zu inspizierenden Betriebe bzw. deren Standorte risikobasiert überprüft werden und die vorgesehene Häufigkeit von Inspektionen individueller Betriebe wie geplant eingehalten wird. Das zuständige Inspektorat wendet dabei einen systematischen Ansatz zur risikobasierten Planung und Durchführung von Inspektionen an. Es müssen genügend Ressourcen bereit gestellt werden um sicherzustellen, dass das vorgesehene Inspektionsprogramm in geeigneter Weise durchgeführt werden kann. Hat ein grosses Unternehmen verschiedene Gebäude und/oder Standorte, kann erwogen werden, die Überprüfung des Betriebs in verschiedene Teilinspektionen aufzuteilen.

5.3 Inspektionshäufigkeit

13. Falls die Inspektion nicht auf Grund eines Inspektionsauftrags von Swissmedic im Zusammenhang mit einem Gesuch um Erteilung oder Änderung einer Betriebsbewilligung erfolgt, werden die Inspektionsdaten durch die zuständigen Inspektorate nach einer Risikoabwägung festgelegt. Allgemeine GMP/GDP-Inspektionen sollten dabei in folgenden Abständen durchgeführt werden:

| <i>Tätigkeit</i> | <i>Inspektionshäufigkeit</i> |
|--|------------------------------|
| Entnahme von Blut und Herstellung labiler Blutprodukte | 2 Jahre |
| Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Darreichungsformen (einschliesslich Lohnauftrags-Herstellung, -Verpackung und -Prüfung) | 2 Jahre |
| Einfuhr einschliesslich Berechtigung zur Marktfreigabe | 2 Jahre |
| Grosshandel einschliesslich Berechtigung zur Marktfreigabe | 2 Jahre |
| Herstellung von Fütterungsarzneimitteln* <small>*ohne Tierhalter, die für den eigenen Tierbestand Futtermitteln Arzneimittel-Vormischungen für höchstens einen Tagesbedarf beimischen; diese fallen nicht in den Geltungsbereich dieses Dokuments</small> | 3 Jahre |
| Entnahme von Blut zur autologen Transfusion oder Herstellung labiler Blutprodukte zur autologen Transfusion | 3 Jahre |
| Einfuhr ohne Berechtigung zur Marktfreigabe* <small>*mit oder ohne Vergabe von Herstelleraufträgen</small> | 4 Jahre |
| Grosshandel ohne Berechtigung zur Marktfreigabe* <small>*mit oder ohne Vergabe von Herstelleraufträgen</small> | 4 Jahre |
| Ausfuhr* <small>*mit oder ohne Vergabe von Herstelleraufträgen</small> | 4 Jahre |
| Handel im Ausland | 4 Jahre |
| Mäkler oder Agent | 4 Jahre |

Bezüglich der individuellen Risikobeurteilung, welche die Grundlage zur Planung der Häufigkeit und Dauer allgemeiner GMP/GDP-Inspektionen bildet, ist zu betonen, dass die Tätigkeiten der einzelnen Unternehmen (Produkte und Darreichungsformen, die hergestellt und/oder vertrieben werden, Einheiten und Stoffe, die gehandhabt werden und Personal, Räumlichkeiten und Ausrüstung, die bei der Herstellung involviert sind) und der bisherige Grad der GMP/GDP-Konformität berücksichtigt werden sollten. Die zuständigen Inspektorate wenden zur Inspektionsplanung geeignete Risk Management Tools an, um die Inspektionsfrequenz, den Umfang sowie die Auswahl der Standorte oder Tätigkeiten zu priorisieren und

im Inspektionsplan entsprechend zu berücksichtigen. Internationale Vorgaben (z.B. PIC/S PI 037) beschreiben eine Vorgehensweise zur Berücksichtigung von intrinsischen wie auch von compliance-bezogenen Risiken.

Die oben erwähnten Zeitabstände gelten für Unternehmen mit einer akzeptablen GMP/-GDP-Konformität. Eine Verlängerung des Inspektionsintervalls für Unternehmen mit einer guten GMP/GDP-Konformität und für kleinere, weniger komplexe Unternehmen, kann basierend auf der Risikoevaluation in Betracht gezogen werden. Der Zeitabstand zwischen zwei Inspektionen sollte jedoch höchstens ein Jahr mehr als in der oben aufgeführten Tabelle betragen, da eine mangelnde Kontinuität zu einer weniger sorgfältigen Einhaltung der aktuellen Good Practices veranlassen kann oder sich wesentliche Abweichungen einstellen können. Deshalb sollten entsprechende Unternehmen vorzugsweise weniger eingehend (d.h. kürzer) und nicht weniger häufig geprüft werden.

Bei Unternehmen, die Schwierigkeiten mit der Erfüllung der Anforderungen haben, sind kürzere Abstände zwischen Inspektionen und/oder längerdauernde Inspektionen zu erwägen.

Grossunternehmen können in verschiedene Teilinspektionen aufgeteilt (z.B. standort-spezifisch) inspiziert werden, wobei mindestens alle fünf Jahre der Umfang einer vollständigen allgemeinen GMP/GDP-Inspektion erreicht werden sollte.

5.4 Vorbereitung/Ankündigung

14. Vorbereitung von Inspektionen: Vor der Durchführung einer Inspektion sollten sich die Inspektoren und Inspektorinnen mit dem zu inspizierenden Unternehmen vertraut machen.

Zur Inspektionsvorbereitung können folgende Punkte gehören:

- Prüfen der aktuellen Betriebsbeschreibung (Site Master File), falls erforderlich.
- Überprüfung der Produkte oder Produktart, die vom Unternehmen hergestellt und/oder vertrieben werden.
- Durchsicht früherer Inspektionsberichte.
- Inspektionsaufträge.
- Durchsicht der Folgemaßnahmen (falls zutreffend) im Zusammenhang mit früheren Inspektionen.
- Vertraut machen mit den relevanten Aspekten der Betriebsbewilligung.
- Prüfung allfälliger Informationen zu Produkterückrufen und Qualitätsmängeln, und von anderen Hinweisen seit der letzten Inspektion.
- Durchsicht der Analysen von Proben, die seit der letzten Inspektion von einem offiziellen Labor der zuständigen Behörde durchgeführt wurden, sofern anwendbar.
- Prüfung spezieller Normen oder Richtlinien, die im Zusammenhang mit dem zu inspizierenden Betrieb stehen.
- Stichprobenweise Prüfung von relevanten Teilen des Zulassungsdossiers von einem oder mehreren ausgewählten Produkten, die während der Inspektion geprüft werden sollen (für Unternehmen mit Marktzulassung).
- Meldungen über Änderungen und entsprechende Unterlagen.
- Andere Dokumente, die vor der Inspektion angefordert wurden.

Für die bevorstehende Inspektion kann eine Stichwortliste („Aide mémoire“) verwendet oder speziell entworfen werden. Die Stichwortliste trägt dazu bei, dass keine wichtigen Elemente der Inspektion vergessen gehen.

Es ist zu empfehlen, dass Inspektoren und Inspektorinnen einen Inspektionsplan erstellen, der folgende Elemente enthalten kann:

- Zweck und Rahmen der Inspektion unter Berücksichtigung früherer Inspektionen.
- Identifizierung der fachtechnisch verantwortlichen Person (welche die fachliche Gesamtverantwortung trägt) und anderer Personen, die direkt für Qualitätssicherung, Produktion, Qualitätskontrolle, Freigabe, Vertrieb und ggf. Pharmakovigilanz zuständig sind.
- Bestimmung der Mitglieder des Inspektionsteams und ihrer spezifischen Rollen, wenn mehr als eine Person an der Durchführung der Inspektion beteiligt ist.
- Datum und Ort der durchzuführenden Inspektion – Bestimmung der zu prüfenden Organisationseinheiten.
- Allfällige Probenahmen.
- Zeitplan für die Abschlussbesprechung.
- Zeitplan für die nächsten Schritte.

Die Auswahl der Schwerpunkte sowie die Tiefe der Überprüfung von Themen erfolgt risikobasiert.

15. Ankündigung der Inspektion: Das zuständige Inspektorat hat das Recht, jederzeit eine Inspektion durchzuführen (auch während dem Schichtbetrieb). Normalerweise wird eine Inspektion angekündigt. Durch die Bekanntgabe des Datums beziehungsweise der Daten sowie der voraussichtlichen Dauer einer Inspektion wird der Betrieb über das Ziel der Inspektion informiert und kann einfacher gewährleisten, dass das zuständige Personal und die entsprechende Dokumentation zur Verfügung stehen. Nicht angekündigte Inspektionen können ein realistischeres Bild ergeben und sind insbesondere in Betracht zu ziehen, wenn Zweifel daran bestehen, dass angekündigte Inspektionen ein repräsentatives Bild ergeben.

5.5 Durchführung

16. Einführungsbesprechung: Der Inspektor oder die Inspektorin sollte in der Regel die Leitung und das involvierte Personal des Unternehmens treffen, um sich und ggf. weitere Inspektorinnen beziehungsweise Inspektoren oder Fachexpertinnen beziehungsweise Fachexperten vorzustellen und über den Inspektionsplan zu unterrichten (natürlich unter Vorbehalt späterer Umstellungen).

Während der Einführungsbesprechung sollte der Inspektor oder die Inspektorin:

- über den Zweck und den Rahmen der Inspektion informieren und die rechtlichen Grundlagen der Inspektion nennen;
- sich über die Management-Struktur des Unternehmens ins Bild setzen (Organigramm);
- einen Teil der Unterlagen nennen, die während der Inspektion verfügbar sein müssen.

Während der Einführungsbesprechung kann der Inspektor oder die Inspektorin vom Unternehmen erwarten, dass es:

- das Qualitätsmanagement-System beschreibt und die Qualitätsstrategie des Unternehmens erklärt;
- wesentliche Änderungen bezüglich Räumlichkeiten, Ausrüstung, Produkte und Personal seit der letzten Inspektion erwähnt;
- geplante Änderungen erwähnt;
- erklärt, wie Mängel behoben wurden, falls die entsprechenden Informationen nicht bereits dem zuständigen Inspektorat unterbreitet wurden;
- die Personen bestimmt, welche den Inspektor oder die Inspektorin während der Inspektion begleiten;

- dem Inspektor oder der Inspektorin auf Verlangen einen Raum (mit Tisch und Sitzgelegenheit) zur Verfügung stellt.

Eine sofortige Inspektion vor Ort nach Ankunft kann in gewissen Fällen sinnvoll sein.

17. Inspektion des Betriebs: Ein „kurzer“ Betriebsrundgang ist häufig nützlich, um sich mit den Räumlichkeiten und allfälligen wesentlichen Veränderungen vertraut zu machen. Dieser kann durch einen detaillierten Betriebsrundgang ergänzt werden, um zu bestimmen, ob Räumlichkeiten und Ausrüstung zweckmässig angeordnet und konzipiert sind und ob deren Einsatz den vorgesehenen Tätigkeiten entsprechend erfolgt.

Bei *Herstellern* folgt der Inspektor oder die Inspektorin normalerweise dem logischen Ablauf von den Ausgangsmaterialien über das Wareneingangslager, die Produktions-, Qualitätskontrollbereiche und das Lager für freigegebene fertige Produkte, unter Berücksichtigung der detaillierten Richtlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP).

In *Betrieben, die Blut entnehmen oder Blutprodukte herstellen*, folgt der Inspektor oder die Inspektorin normalerweise dem Fluss der Spender und der Produkte durch die Spende- und Produktionsbereiche bis zum Vertrieb oder zur Auslieferung der Produkte, unter Berücksichtigung der detaillierten spezifischen Richtlinien im Zusammenhang mit der Entnahme von Blut und der Herstellung von Blutprodukten.

Bei *Unternehmen, die Arzneimittel vertreiben* folgt der Inspektor oder die Inspektorin normalerweise dem logischen Ablauf mit eingehenden Waren, Warenlager und Auslieferung, unter Berücksichtigung der detaillierten Richtlinien der Guten Vertriebspraxis (GDP) und geltenden Sorgfaltspflichten. Dabei ist besonders darauf zu achten, dass die Bereiche für retournierte und zurückgewiesene Waren klar abgetrennt und entsprechend markiert sind.

Bei Unternehmen, die Produkte für den Markt bereitstellen (z.B. *Zulassungsinhaberinnen*) ist besonders auf den Umgang mit gelagerten Produkten zu achten (d.h. Quarantäne-Bereich für eingehende nicht freigegebene Waren, klare Identifikation der freigegebenen Waren sowie abgetrennte und klar markierte Bereiche für retournierte und zurückgewiesene Waren), unter Berücksichtigung der detaillierten Anforderungen der AMBV und der Richtlinien der GDP.

In gewissen Fällen ist es sinnvoll, die Bemühungen auf eine Abteilung des Unternehmens zu fokussieren, wenn dort besondere Probleme oder Anforderungen bestehen, z.B. eine Abteilung, die nur sterile Darreichungsformen oder nur nicht-sterile Darreichungsformen herstellt. Auch die relevanten Versorgungsbereiche sind zu prüfen, z.B. Wasser, Dampf, Ventilations-/Filterungssysteme und technische Unterstützungsdienste.

Die Anfertigung von Fotos kann hilfreich sein.

Die Inspektorin oder der Inspektor diskutiert Beobachtungen normalerweise während der Inspektion bei deren Auftauchen mit verantwortlichem Personal, Leitung und ausführendem Personal, um die Situation klarzustellen, auf problematische Bereiche hinzuweisen und um das Wissen und die Kompetenz des Personals zu prüfen.

18. Prüfen der Dokumentation: Das Dokumentationssystem, basierend auf Spezifikationen, Herstellungsformeln sowie Verarbeitungs- und Verpackungsanweisungen, Verfahren und Aufzeichnungen über die verschiedenen Produktions-, Qualitätskontroll- und Vertriebschritte sollten geprüft werden, indem bestimmte Beispiele sowohl während des Ablaufs als auch

nach der Zusammenstellung zu vollständigen Chargen- oder Vertriebsaufzeichnungen beurteilt werden.

19. Ausgelagerte Tätigkeiten: Die vertraglich ausgelagerten Tätigkeiten und die Verantwortlichkeiten der verschiedenen Vertragsparteien sind klar zu bestimmen. Der Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer sollte bezüglich Einhaltung der detaillierten GMP/GDP-Richtlinien geprüft werden.

20. Reklamationen, Produkterückrufe, Pharmakovigilanz, Retouren: Das System zur Aufzeichnung und Prüfung von Reklamationen sowie das System zum Rückruf von Chargen von Arzneimitteln in- und ausserhalb der Schweiz sollte während der Inspektion geprüft werden, ebenso einige Systemelemente der Pharmakovigilanz und der Umgang mit Retouren.

Die Unterlagen über Reklamationsfälle sollten geprüft werden. Berichte über Mängel und Rückrufe sollten diskutiert werden.

21. Selbstinspektion: Das System zur Durchführung von Selbstinspektionen im Unternehmen sollte geprüft werden.

5.6 Schlussbesprechung

22. Am Ende einer Inspektion sollte die Inspektorin oder der Inspektor den allgemeinen Eindruck und die Ergebnisse in der Schlussbesprechung mit den Vertretern des Unternehmens zusammenfassend darlegen. Normalerweise gehört dazu die fachtechnisch verantwortliche Person, Schlüsselpersonal, und ein Teil oder das gesamte höhere Management, falls dieses nicht identisch ist mit dem Schlüsselpersonal.

23. Die Schlussbesprechung ist ein wichtiger Teil der Inspektion. Allfällige, während der Inspektion festgestellte Mängel, sollten erläutert werden.

24. Bei dieser Besprechung werden in der Regel sämtliche festgestellten Mängel angesprochen, damit das Unternehmen die Möglichkeit hat, allfällige Missverständnisse auszuräumen. Zudem kann das Unternehmen auf diese Weise die notwendigen Korrekturen und weiteren Massnahmen zum frühest möglichen Zeitpunkt einleiten und weitere Schritte festlegen. Es sollte auf die An- bzw. Abwesenheit von kritischen Mängeln hingewiesen werden, obwohl die Einstufung der Mängel - sofern dies während der Inspektion gemacht wird - provisorisch ist und sich ändern kann, wenn der Inspektor die erfassten Daten prüft und für den Inspektionsbericht referenziert. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die definitive Beurteilung bezüglich Einhaltung der relevanten GMP/GDP-Richtlinien von dem vom Unternehmen unterbreiteten Korrektur- und Massnahmen-Plan (CAPA-Plan) abhängen kann. Diese Beurteilung wird deshalb nicht im Inspektionsbericht dokumentiert sondern erfolgt in Form des Antrags des Inspektorats an die bei Swissmedic für Betriebsbewilligungen zuständige Abteilung.

25. Sofortmassnahmen und Musterzug: Falls erforderlich, kann der Inspektor oder die Inspektorin unverzüglich Verwaltungsmassnahmen einleiten und/oder Proben während der Inspektion ziehen, welche zur Analyse an ein akkreditiertes Labor geschickt (vorzugsweise ans OMCL von Swissmedic) werden. Das Inspektorat informiert Swissmedic, wenn eine Probe in einer anderen Einrichtung analysiert wird.

5.7 Aufzeichnungen

26. Die Inspektionsberichte sollten sich auf Aufzeichnungen stützen, die während der Inspektion vorgenommen wurden (z.B. Notizen, Fotos usw.). Die Aufzeichnungen sollten aufbewahrt werden, bis die Beurteilung des vom Unternehmen vorgeschlagenen Korrektur- und Massnahmenplans, der sich aus der entsprechenden Inspektion ergibt, vom zuständigen Inspektorat akzeptiert oder abgeschlossen worden ist.

5.8 Inspektionsbericht

27. Ein Inspektionsbericht sollte allgemeine Informationen zum Unternehmen enthalten (insbesondere über den Umfang der ausgeübten Tätigkeiten und der angewendeten Verfahren) und den Rahmen der Inspektion sowie die Inspektion selber und während der Inspektion gemachte Beobachtungen beschreiben. Es werden alle Abweichungen aufgelistet, auch wenn diese während der Inspektion behoben werden. In diesem Fall kann dies im Bericht vermerkt werden. Mängel sollten referenziert und in folgende Kategorien eingeteilt werden. Bei der Klassifizierung werden Risk Management Prinzipien angewendet, unter Berücksichtigung des Produktes und/oder Prozesses:

Kritischer Mangel

- Ein Mangel, der zu einem bedeutenden Risiko führt oder führen könnte, ein Produkt herzustellen oder zu vertreiben, das für die damit behandelte Person oder das damit behandelte Tier gesundheitsschädigend ist, oder das zu einem gesundheitsschädigenden Rückstand in einem zur Nahrungsmittelerzeugung genutzten Tier führen könnte.
- Ein Mangel wenn der Verdacht besteht, dass der Hersteller oder Vertreiber an betrügerischen Tätigkeiten, an der Darstellung falscher Tatsachen oder an Fälschungen von Produkten oder Daten beteiligt sein könnte.
- Eine Kombination verschiedener „wesentlicher“ Mängel, die allein für sich nicht als kritisch einzustufen wären, die aber zusammen einen kritischen Mangel darstellen oder auf ein Versagen der Q-Systeme hindeuten können, was entsprechend erklärt und im Inspektionsbericht aufgeführt werden sollte.

Wesentlicher Mangel

- Ein Mangel, der nicht als kritisch zu bewerten ist
und
- der zu einem Produkt führt oder führen könnte, das nicht mit der Marktzulassung oder der Bewilligung des klinischen Versuches, den Produktspezifikationen und den Pharmakopöeanforderungen entspricht
oder
- der den Vertrieb eines Produkts ermöglicht oder ermöglichen könnte, das nicht mit den relevanten Anforderungen übereinstimmt
oder
- der keine wirksame Implementierung der notwendigen GMP/GDP Kontrollsysteme sicherstellt
oder
- der auf eine wesentliche Abweichung von den Richtlinien der Guten Praxis oder anderen relevanten Anforderungen hinweist
oder
- der auf eine wesentliche Abweichung von den Bedingungen der Betriebsbewilligung hinweist
oder

- der auf Unterlassungen im Hinblick auf einen zufriedenstellenden Prozess zur technischen Freigabe oder Marktfreigabe bzw. auf das Unterlassungen der fachtechnisch verantwortlichen Person bei der Wahrnehmung ihrer Pflichten hinweist
- oder
- der eine Kombination verschiedener „anderer“ Mängel darstellt, die allein für sich nicht als wesentlich einzustufen wären, die aber zusammen einen wesentlichen Mangel ergeben, der entsprechend erklärt und im Inspektionsbericht aufgeführt werden sollte.

Anderer Mangel

- Ein Mangel, der weder als kritisch noch als wesentlich einzustufen ist, der aber eine Abweichung von den Richtlinien der Guten Praxis oder anderen relevanten Bestimmungen darstellt.

Ein Mangel kann als „anderer Mangel“ eingestuft werden, weil er als geringfügig anzusehen ist oder weil nicht genügend Informationen für eine Einstufung als wesentlicher oder kritischer Mangel vorliegen.

Die wiederholte Beobachtung von Abweichungen, die schon bei vorangehenden Inspektionen beanstandet wurden, weist darauf hin, dass das Unternehmen die nach der vorangehenden Inspektion vorgeschlagenen Massnahmen nicht umgesetzt hat oder nicht rechtzeitig geeignete Massnahmen ergriffen hat, um eine Wiederholung entsprechender Abweichungen zu vermeiden. Dies führt in der Regel zu einer strengeren Einstufung der Mängel.

28. Wenn ein Mangel nicht eindeutig genug eingestuft werden kann, so kann zur Klassifizierung die Anleitung gemäss PIC/S PI 040 beigezogen werden.
29. Wenn Mängel sich auf die Patientensicherheit auswirken können, so sollten unverzüglich weitere Massnahmen geprüft und falls nötig eingeleitet werden bevor ein abschliessender Inspektionsbericht vorliegt.
30. Der Bericht sollte eine Zusammenfassung enthalten, in dem kritische Mängel erwähnt werden. Verwaltungsmassnahmen, die bereits eingeleitet wurden oder eingeleitet werden könnten, sollten ebenfalls erwähnt werden. Das Original des Berichts wird dem Unternehmen zugestellt, in dem die Inspektion stattfand. Swissmedic erhält eine Kopie. Die Verteilung an weitere Behörden erfolgt gemäss den schriftlich festgehaltenen Bestimmungen des Qualitätsmanagementsystems des Inspektorats. Die Informationen sind vertraulich zu behandeln (Art. 61-63 HMG).
31. Swissmedic kann weitergehende Wegleitungen zur Erstellung von Inspektionsberichten sowie zur Referenzierung und Einstufung von Mängeln herausgeben.

5.9 Korrektur- und Massnahmenplan

32. Mit der Zustellung des Inspektionsberichts wird das Unternehmen aufgefordert, innerhalb einer vom Inspektorat gesetzten Frist eine schriftliche Antwort in Form eines Korrektur- und Massnahmenplans (CAPA-Plan) zu verfassen. Normalerweise sollte die Frist bis zu diesem Datum höchstens 4 Arbeitswochen betragen. Das Unternehmen muss in der Antwort einen Zeitplan sowie die geplanten Massnahmen zur nachhaltigen Behebung der im Bericht beschriebenen Mängel unterbreiten. Dieses Schreiben ist von der fachtechnisch verantwortlichen Person und idealerweise von einer (z.B. gemäss Handelsregister) für das Unterneh-

men unterschriftsberechtigten Person zu unterzeichnen. Nach dem Erhalt und der Beurteilung des eingereichten Korrekturmassnahmen-Plans erstellt das zuständige Inspektorat einen Antrag an die bei Swissmedic für Betriebsbewilligungen zuständige Abteilung.

33. Das Inspektorat kann zusätzliche Unterlagen / Informationen oder Nachbesserungen am CAPA-Plan verlangen. Eine Inspektion ist formell abgeschlossen, wenn das Inspektorat die Evaluation des CAPA-Plans abgeschlossen hat (inkl. zusätzliche Unterlagen / Informationen) sofern das Inspektionsresultat nicht einen vorzeitigen Abschluss des Inspektionsverfahrens rechtfertigt. Die Notwendigkeit einer baldigen Nachinspektion zur Überprüfung der Umsetzung von Korrekturmassnahmen oder weiteren Massnahmen sind vom zuständigen Inspektorat zu erwägen.
34. Die von Swissmedic daraufhin unternommenen Schritte erfolgen unter Berücksichtigung des Antrags des Inspektorats sowie der Art und des Umfangs der festgestellten Mängel.

5.10 Distant assessment (Fernbeurteilung)

35. In Fällen, in denen Inspektionen vor Ort nicht durchgeführt werden können, z.B. wegen inakzeptabler Risiken für die Inspektoren (aus politischen, gesundheitlichen, sicherheitstechnischen oder anderen Gründen), kann eine risikobasierte Entscheidung getroffen werden, ob eine Inspektion verschoben oder eine «Fernbeurteilung» durchgeführt werden soll, wobei das Datum der letzten Inspektion zu berücksichtigen ist. Eine Fernbeurteilung sollte eine Vor-Ort-Inspektion nicht mehr als einmal ersetzen.
36. Eine Fernbeurteilung kann auf der Grundlage eines dokumentierten Interviews mit dem Unternehmen und/oder durch Prüfung der relevanten Dokumentation, die vom Unternehmen angefordert wurde, durchgeführt werden. Der Prozess einer Fernbeurteilung, beginnend mit der Einleitung des Inspektionsverfahrens bis zum Abschluss des Inspektionsverfahrens, unterscheidet sich grundsätzlich nicht von einer Vor-Ort-Inspektion, mit der Ausnahme, dass die Inspektoren nicht physisch vor Ort sind und daher eine Betriebsbesichtigung nicht möglich ist. Alternative Vorgehensweisen, bei denen z.B. Fotos oder Videos, die von der Firma nur zu Illustrationszwecken aufgenommen wurden, können hilfreich sein. Die Prüfung sorgfältig ausgewählter, einschlägiger Unterlagen sollte tief genug sein, um die Einhaltung der GMP/GDP Compliance des betreffenden Standorts oder der betreffenden Tätigkeit bewerten zu können, wobei auch die Historie der Einhaltung der GMP/GDP durch das Unternehmen zu berücksichtigen ist.
37. Das Ergebnis der Bewertung sollte in einem Inspektionsbericht dokumentiert werden, der einem normalen Inspektionsbericht entspricht. Im Bericht sollte erwähnt werden, dass die Inspektion als Fernbeurteilung durchgeführt wurde.
38. Für neue Standorte/Firmen, die an der Herstellung oder am Vertrieb mit Lagerung beteiligt sind und noch nie inspiziert wurden, ist eine Fernbeurteilung normalerweise nicht zulässig. Wenn jedoch ein relevanter Nutzen für die Bevölkerung angenommen werden kann, kann eine Ausnahme von Swissmedic gewährt und eine Fernbeurteilung durchgeführt werden, um zu prüfen, ob der Standort ohne vorherige Vor-Ort-Inspektion genehmigt werden könnte. Eine Inspektion vor Ort sollte durchgeführt werden, sobald es die Umstände erlauben. Lässt die Fernbeurteilung keine ordnungsgemässe Beurteilung zu, kann der Inspektor beschliessen, das Verfahren einzustellen. Wenn das Ergebnis der Fernbeurteilung die Erteilung des GMP/GDP-Zertifikats nicht zulässt, sollte die Beurteilung unterbrochen und gewartet werden, bis eine Inspektion vor Ort möglich ist.

39. Wenn eine Inspektion als Fernbeurteilung durchgeführt wird, sollte dies auf dem Antrag des Inspektorats angegeben werden. Wird aufgrund der Fernbeurteilung ein GMP/GDP-Zertifikat ausgestellt, so ist dies auf dem Zertifikat zu vermerken.
40. Es ist wichtig hervorzuheben, dass Hersteller und Vertreiber weiterhin die einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen und die Anforderungen der Guten Praxis einhalten müssen. Inspektionen (einschliesslich Fernbeurteilungen) können jederzeit eingeleitet werden, und im Falle der Nichteinhaltung werden entsprechende regulatorische Massnahmen ausgelöst.

5.11 Compliance Management

41. Im Rahmen der Inspektionsverfahren wendet das zuständige Inspektorat falls notwendig zusätzlich geeignete Verfahren an, um die Compliance eines Betriebes, welcher wiederholt nur eine knapp akzeptable Compliance aufweist oder festgestellte Mängel ungenügend behebt, zu verbessern. Zu diesen Verfahren gehören Massnahmen wie beispielsweise Nachinspektionen, die Verkürzung des Inspektionsintervalls, das Einfordern von Zwischenberichten in der Mängelbehebung, und von geeigneten Nachweisen über die Umsetzung von Korrekturmassnahmen, etc. Diese Massnahmen sind Teil der ordentlichen Inspektionsverfahren. Reichen diese Massnahmen nicht aus, so entscheidet das zuständige Inspektorat ob die Situation zu einem negativen Bewilligungsantrag an Swissmedic führt und entsprechende Verwaltungsverfahren notwendig sind, oder ob die Compliance noch knapp genügend ist, der Swissmedic jedoch das Einleiten geeigneter Compliance Management Massnahmen beantragt werden soll. Swissmedic löst dann einen Compliance Management Prozess aus und prüft geeignete Massnahmen, welche dazu führen sollten, dass die Compliance innert nützlicher Frist verbessert wird und das Ergreifen von Verwaltungsmassnahmen zur Sistierung oder dem Entzug der Bewilligung nicht notwendig sein wird.

5.12 Qualitätsmanagement der Tätigkeit des Inspektors

42. Swissmedic ist verantwortlich für das schweizerische Inspektionssystem im Zusammenhang mit Artikel 60 HMG und entscheidet in diesem Rahmen über die Anerkennung der Schweizerischen GMP/GDP-Inspektorate gemäss Artikel 58 AMBV. Damit ein Inspektorat anerkannt wird, muss es die in Artikel 56 und 57 AMBV vorgesehenen Anforderungen erfüllen. Gemäss Artikel 56 AMBV müssen Inspektorate ein Qualitätsmanagement-System aufweisen und akkreditiert sein. Das Qualitätsmanagement-System sollte die in Dokument PI 002 'Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates' der PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) ausgeführten Grundsätze berücksichtigen und sicherstellen, dass Inspektionen gemäss diesen Richtlinien durchgeführt werden. Der relevante Akkreditierungsstandard in diesem Kontext ist ISO 17020. Gemäss Artikel 57 AMBV müssen Inspektorinnen und Inspektoren qualifiziert und unabhängig sein. Die Erfüllung dieser Anforderung ist Voraussetzung für eine Akkreditierung gemäss ISO 17020. Aus diesem Grund erachtet Swissmedic Inspektorate als anerkannt, wenn sie nach ISO 17020 akkreditiert sind.
43. Um zu gewährleisten, dass bei verschiedenen Gelegenheiten und auch zwischen den verschiedenen akkreditierten Inspektoraten ein einheitlicher Ansatz verfolgt wird, organisiert, unternimmt oder überwacht Swissmedic Aktivitäten, die zu einer einheitlichen Durchführung von Inspektionen durch Swissmedic selbst oder durch ein anderes, unter der Verantwortung von Swissmedic tätiges Inspektorat beitragen. Dazu können folgende Aktivitäten gehören:
- Regelmässige Treffen mit den Vertreterinnen und Vertretern der zuständigen Inspektorate (Inspectorates' Coordinating Committee, ICC).
 - Gemeinsame Fortbildungsveranstaltungen mit den verschiedenen zuständigen Inspektoraten.

- Gemeinsame Inspektionen verschiedener Inspektorate aus der Schweiz und/oder dem Ausland.
- Die Begleitung von Inspektionen.

6. Änderungen zur Vorversion

- Kap. 3: Definition von Distant Assessment
- Kap. 5.10: Neues Kapitel betreffend Durchführung von Distant Assessments