

## Historische Ereignisse und Meilensteine in der Entwicklung von GMP

Jahr	Ereignis
1937	<p>Die unter dem Namen Sulfanilamid-Katastrophe bekannt gewordene Massengill-Katastrophe ereignete sich 1937 in den USA, als 107 Menschen, darunter viele Kinder, nach der Einnahme des Erkältungsstoffes Elixir Sulfanilamid zu Tode kamen. Der leicht einzunehmende, wohlschmeckende Sirup war insbesondere als Hustensaft für Kinder gedacht. Die Ursache der Vergiftung war die süßliche, alkoholische Verbindung Diethylenglykol, die als Lösungsmittel in dem zusätzlich mit Himbeergeschmack aromatisierten Antibiotika-Sirup eingesetzt wurde. [8]</p> <p>Die Gesetzgebung in den USA schrieb 1937 noch keine umfangreiche Toxizitätsprüfung vor der Markteinführung eines Arzneimittels vor. Daher war auch zunächst unklar, ob der Wirkstoff Sulfanilamid oder die darin befindlichen Hilfsstoffe für die aufgetretenen Vergiftungen verantwortlich waren. Erst spätere Untersuchungen von Dr. Frances Oldham Kelsey (die sich Jahre später in ihrer Funktion als Mitarbeiterin der FDA hartnäckig und erfolgreich dem Zulassungsantrag eines Thalidomid-haltigen Schlafmittels – Contergan – widersetzte) deckten die hohe Toxizität des Diethylenglykol auf. Die pharmazeutische Unternehmung S. E. Massengill Co. erhielt eine Geldstrafe von 26.000 US-Dollar, die aus heutiger Sicht bemerkenswert gering erscheint.</p> <p>Die Sulfanilamid-Katastrophe wurde zu einem Meilenstein in der Geschichte des Verbraucherschutzes und damit bedeutsam für die Weiterentwicklung von einheitlichen Richtlinien und Gesetzen – Vorläufer der späteren GMP-Regeln. [9]</p>
1938	<p>Bereits 1938 erließ der Kongress der Vereinigten Staaten von Amerika infolge der tragischen Sulfanilamid-Katastrophe den Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Dies war die Geburtsstunde der Behörde FDA. [8]</p>
1957– 1963	<p>Eine der größten Arzneimittel-Katastrophen in der Bundesrepublik Deutschland wurde in den 1960er-Jahren aufgedeckt: die Contergan-Katastrophe.</p> <p>Das Medikament der Grünenthal GmbH, das den Wirkstoff Thalidomid (Contergan) enthielt, sollte bei Übelkeit und Schlaflosigkeit helfen. Durch die schädlichen Nebenwirkungen war es jedoch zu einer großen Zahl von Kindern mit Schädigungen in Form schwerer Missbildungen gekommen. Vereinfacht ausgedrückt: Ein nicht auf alle möglichen Risiken und Nebenwirkungen getestetes Medikament kam in vielen Ländern auf den Markt. Dies hatte zur Folge, dass weltweit etwa 10.000 Kinder mit Geburtsschäden geboren wurden. Die Anzahl der bereits während der Schwangerschaft verstorbenen Föten ist unbekannt. [10]</p> <p>Interessanterweise blieben die Vereinigten Staaten hiervon weitgehend unberührt, da die amerikanische FDA den Import des Mittels nicht genehmigte. So gibt es in den USA nur siebzehn bekannt gewordene Fälle einer Schädigung nach Einnahme des Mittels.</p>
1962	<p>Im Jahr 1962 wurde vom amerikanischen Kongress das Kefauver-Harris Drug Amendment verabschiedet. Dieses setzte nicht nur die Anforderungen an die Sicherheit eines Arzneimittels herauf, sondern forderte zudem erstmals einen Wirksamkeitsnachweis – rückwirkend für alle seit dem Jahr 1938 zugelassenen Verschreibungsprodukte. Damit wurde der Grundstein für die gesetzliche Regelung klinischer Studien im Sinne behördlicher Genehmigungsverfahren und qualitätssichernder Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung gelegt. [11]</p>
1969	<p>Die WHO formulierte aufgrund der Ereignisse und den Druck durch die FDA die ersten Richtlinien für die Herstellung von Pharmazeutika – die ersten GMP-Richtlinien – mit dem Ziel, die Rückverfolgbarkeit der Herstellungsprozesse zu sichern.</p>

1970	In Europa gründete sich die Pharmaceutical Inspection Convention PIC („Übereinkunft zur Prüfung von Arzneimitteln“), die wiederum eine Richtlinie zum ordnungsgemäßen Prüfen von Arzneimitteln verabschiedete. [13]
1972	In den USA wurden Infusionslösungen eines Herstellers wegen Stabilitätsproblemen vom Markt zurückgerufen. Der Hersteller war nicht in der Lage, durch Prüfungen die Qualität seines Produktes zuverlässig zu belegen. [14]
1978	In den USA wurde GMP in Form eines Gesetzes im amerikanischen Gesetzbuch Code of Federal Regulations (CFR) unter 21 CFR 210 und 21 CFR 211 niedergelegt. Darüber hinaus gibt es noch weitere Kapitel des CFR, die im Rahmen von GMP relevant sind (zum Beispiel 21 CFR 11 oder 21 CFR 820). [12]
1978	In Deutschland trat das Arzneimittelgesetz (AMG) in Kraft; es regelt die gesetzliche Grundlage für den Schutz der Gesundheit der Bevölkerung insbesondere durch die hohen Anforderungen an die Sorgfalt im Umgang mit Arzneimitteln durch Pharmaindustrie, Apotheker und Ärzte. Eine über mehrere Stufen gehende Zulassungsprozedur wurde verbindlich festgeschrieben und revolutionierte so den deutschen Arzneimittelmarkt. [15]
1982	Konsumenten von Tylenol (Paracetamol) starben an einer Cyanid-Vergiftung.  Eine unbekannte Person setzte während des Produktionsprozesses dem Arzneimittel absichtlich Cyanid zu. Insofern wurde vorsätzlich ein Sabotageakt durchgeführt. Die FDA hatte daraufhin neue Vorschriften zum Schutz vor Sabotage eingeführt. [16]
1985	In Deutschland legte die neue Pharmabetriebsverordnung europarechtskonforme und sachlich adäquate Regulierungen für den Bereich der Herstellung von Arzneimitteln aus Gewebezubereitungen („Tissue Engineering“) fest. [17]
1989	Das GMP-Kerndokument der Europäischen Union, der EU GMP-Leitfaden, wurde erstmals veröffentlicht. Seine Rechtsgrundlage findet sich in der Richtlinie des Rates 89/341/EWG vom 3. Mai 1989. Diese Richtlinie forderte einheitlich von allen EU-Mitgliedstaaten die Einhaltung des GMP-Standards bei der industriellen Arzneimittelproduktion und bildete damit die Grundlage für zwei gesonderte GMP-Richtlinien der Kommission. [18]
1989/ 1990	Der Generika-Skandal: Verschiedene Generika-Hersteller reichten in betrügerischer Absicht in Europa die von Dritten hergestellten Produkte (teilweise Erzeugnisse der Originalhersteller) als eigene hergestellte Produkte zur Zulassung ein.
1990	Die International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (kurz: International Conference on Harmonisation, ICH) wurde von der amerikanischen FDA, der Europäischen Kommission zusammen mit der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – damals EMEA, heute EMA) des japanischen Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Sozialwesen (MHLW) sowie den Arzneimittel-Herstellerverbänden Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) und Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) gegründet. [15]
1993	Das Barr Urteil: Dieses Urteil war zentraler Ausgangspunkt der daraufhin in der pharmazeutischen Industrie aufgekommenen Diskussion um die GMP-konforme Handhabung von abweichenden Analyseergebnissen, den sogenannten Out-of-Specification Results (Testen, bis Untersuchungsergebnisse mit den Spezifikationen zusammenpassen – „testing into compliance“). Eben dies ist nicht zugelassen und soll durch GMP unterbunden werden. [19]
1995	Die European Medicines Agency (damals EMEA, heute EMA) wurde als Agentur der Europäischen Union mit Sitz in London gegründet. Sie ist für die Beurteilung und Überwachung von Arzneimitteln zuständig. Ihr obliegt die Erhaltung und Förderung der öffentlichen Gesundheit in der Europäischen Union (EU), indem sie eine laufende Bewertung und Überwachung aller Human- und Tierarzneimittel koordiniert. Somit spielt sie eine zentrale Rolle in der Arzneimittelzulassung in der Europäischen Union und den

	<p>Staaten des europäischen Wirtschaftsraumes. Ebenfalls 1995 wurde das Pharmaceutical Inspection Corporation Scheme (PIC/S) in Europa verfasst. [15]</p>
2002	<p>In den USA wurde der „Risk Based Approach“ mit dem Untertitel „GMP for the 21st Century“ zur Diskussion gestellt und veröffentlicht. Dieser Report wurde aber erst viel später als verbindliche Vorgabe publiziert. [15]</p> <p>Der amerikanische Pharmakonzern Schering-Plough Corp. aus Kenilworth (New Jersey, USA) hatte sich bereit erklärt, wegen Verletzung von Qualitätsstandards 500 Millionen Dollar an die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA zu zahlen. Schering-Plough, in den USA für die Allergiemittel Claritin und Clarinex bekannt, hatte deswegen die Gewinnprognosen für 2002 zurückgenommen. Konkret ging es bei dem Vergleich um Produktionsstätten in Puerto Rico und New Jersey. Der Konzern wollte die Produktion der kritisierten Produkte (Asthma-Inhalatoren, die keinen Wirkstoff enthielten) zeitweise aussetzen. Schering hatte seit Jahren Probleme mit der Produktion in Puerto Rico und in New Jersey. Mitte Februar 2002 gab das Unternehmen bekannt, dass die FDA Qualitätsmängel in vier Fabriken beanstandet hatte. Dies bedeutete einen Einbruch beim Aktienkurs von Schering-Plough um fast 50 Prozent. [20]</p>
2004	<p>Für das Schmerzmittel Vioxx von Merck &amp; Co., Inc., in Deutschland MSD Sharp &amp; Dohme GmbH, wurde belegt, dass es das Herzinfarktrisiko erhöht. Diese Erkenntnis verursachte die bisher größte freiwillige Rückrufaktion der Pharmaindustrie und verursacht Kosten in Höhe von 950 Mio. US-Dollar zugunsten von Behörden und Klägern. [21]</p>
2006	<p>In Europa erhielt der EU GMP-Leitfaden eine neue Struktur. Gleichzeitig wurde in Deutschland die Pharmabetriebsverordnung durch die neue Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) ersetzt. Die AMWHV ist die Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen. Sie bildet damit als nationales Regelwerk die verbindliche gesetzliche Grundlage für die Betriebe, die Arzneimittel und Wirkstoffe herstellen, prüfen, lagern oder in Verkehr bringen wollen. [15]</p> <p>Die AMWHV setzt inhaltlich die in den Teilen I und II des GMP-Leitfadens für Human- und Tierarzneimittel der Europäischen Union festgelegten Grundsätze und Leitlinien um.</p>
2007/ 2008	<p>Der Heparin-Skandal: Der in China produzierte Gerinnungshemmer steht im Zusammenhang mit 82 bestätigten Todesfällen in den USA und zahlreichen schweren allergischen Reaktionen – darüber hinaus 27 schweren Reaktionen nach der Verabreichung mittels Injektion in Deutschland. Die Firma Baxter AG hat in den USA sämtliche Chargen zurückgerufen, die durch den chinesischen Hersteller in den Vertrieb gelangt sind. In Deutschland gab es die Firma Rotexmedica GmbH, die ihr unfraktioniertes Heparin wegen der Komplikationen vom Markt nehmen musste. In anderen europäischen Ländern, wie zum Beispiel Schweden und England, aber auch in Australien, folgten andere Hersteller – unter anderem Sanofi Aventis – und zogen gleichfalls Chargen vom Markt zurück. Auslöser war eine Substanz (übersulfatiertes Chondroitinsulfat), die vermutlich vorsätzlich dem Rohheparin beigemischt wurde, um Kosten zu sparen, denn es ergibt sich so ein sehr hohes Einsparpotenzial. Die eingesetzten Rohheparine stammten bei allen Herstellern aus China, von wo aus nach Expertenmeinung 70 Prozent des Weltmarkts abgedeckt wird. Der in Fachkreisen diskutierte Grund für den nicht festgestellten Qualitätsmangel lag wohl bei der Überforderung der Behörden, die mit ihren Überwachungsfunktionen angesichts der dramatischen Zunahme der</p> <p>Überseeproduktion von Ausgangsstoffen und Fertigarzneimitteln überfordert waren. [22]</p>
2009	<p>Zahntabletten töten 84 Kinder: Von November 2008 bis Februar 2009 starben in Nigeria 84 Kinder nach der Einnahme eines Schmerzmittels gegen Zahnschmerzen; weitere 111 Kinder erkrankten. Das Medikament wurde verabreicht, um Zahnungsschmerzen zu unterbinden. Das scheinbar nicht ausreichend auf Wechselwirkungen getestete Medikament verursachte ein Nierenversagen. Es musste vom Markt zurückgerufen werden. [23]</p>
2010	<p>Der Fall Duogynon – ein eher weniger beachteter Medikamentenskandal: Das Hormonpräparat Duogynon wurde lange Zeit als Schwangerschaftstest eingesetzt. Der Stoff steht im Verdacht,</p>

	Missbildungen bei Kindern verursacht zu haben. [24]
2011	Überarbeitung EU GMP-Leitfaden, Kapitel 4: Dokumentation (gültig ab 30.06.2011) 2011, Teil 3 EU GMP-Leitfaden (GMP related documents): Site Master File, Pharmaceutical Quality System, Quality Risk Management, MRA Batch Certificate 2012, Teil 3 EU GMP-Leitfaden: Template for the ‚written confirmation‘ for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use 2013, Überarbeiteter Teil 1 (Pharmaceutical Quality System) und Teil 7 (Outsourced Activities), gültig ab 31.01.2013.
2012	Großrazzia gegen chinesische Medikamentenfälscher: Chinas Behörden hatten 2.000 Personen verhaftet, denen vorgeworfen wurde, Arzneimittel gefälscht zu haben. Die Produkte hatten einen Wert von 180 Millionen Dollar. [25]
2014	Kapitel 2 (Personal) und 6 (Qualitätskontrolle) des EU GMP-Leitfadens wurden überarbeitet.
2015	Tausende Missbildungen wegen Sanofi-Medikament: Ein Antiepileptikum führte zu schweren Missbildungen. Tausende Kinder waren betroffen. [26]
2015	Kapitel 3 (Räumlichkeiten und Ausrüstung) und 5 (Produktion) sowie Kapitel 8 (Beanstandungen, Qualitätsmängel, Rückrufe) des EU GMP-Leitfadens wurden überarbeitet.  Überarbeitung des Annex 15 (Qualification and Validation) des EU GMP-Leitfadens.
2016	Überarbeitung Annex 16 (Certification by a Qualified Person and Batch Release) des EU GMP-Leitfadens.
2017	Krebsmittel-Skandal wegen gepanschter Medikamente aus der Apotheke: Ein Bottroper Apotheker panschte Cytostatika und verdient damit 56 Millionen Euro. [27]
2017	Es erschien der neue Teil IV des EU GMP-Leitfadens – GMP für ATMPs, welcher bis 22.05.2018 umzusetzen war. Annex 13, Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No. 536/2014, wurde veröffentlicht.
2018	Annex 2, Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use, EU GMP-Leitfaden, wurde überarbeitet.  Annex 17 (Real Time Release Testing and Parametric Release) EU GMP-Leitfaden trat in Kraft.

*Dieses Historienraster ist Teil eines Artikels, der ursprünglich im Heft 02/2019 des PM QM Magazins veröffentlicht wurde. Herausgeber des "PM QM - Journal for Pharmaceutical Medicine and Quality Management" sind die beiden medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften "DGPharMed - Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin" ([www.dgpharmed.de](http://www.dgpharmed.de)) und die "GQMA - Deutscher Verband für Qualitätsmanagement e.V." ([www.gqma.de](http://www.gqma.de)).*

*Zu den Lesern von PM QM gehören Branchenexperten, Clinical Research Organizations (CROs), Regierungsbehörden, Forschungseinrichtungen und Krankenhäuser, die sich mit der Entwicklung, dem Marketing und der Sicherheit von Medikamenten und Medizinprodukten befassen.*

[Lesen Sie den originalen Blog-Artikel "Die Historie der Good Manufacturing Practice" hier.](#)