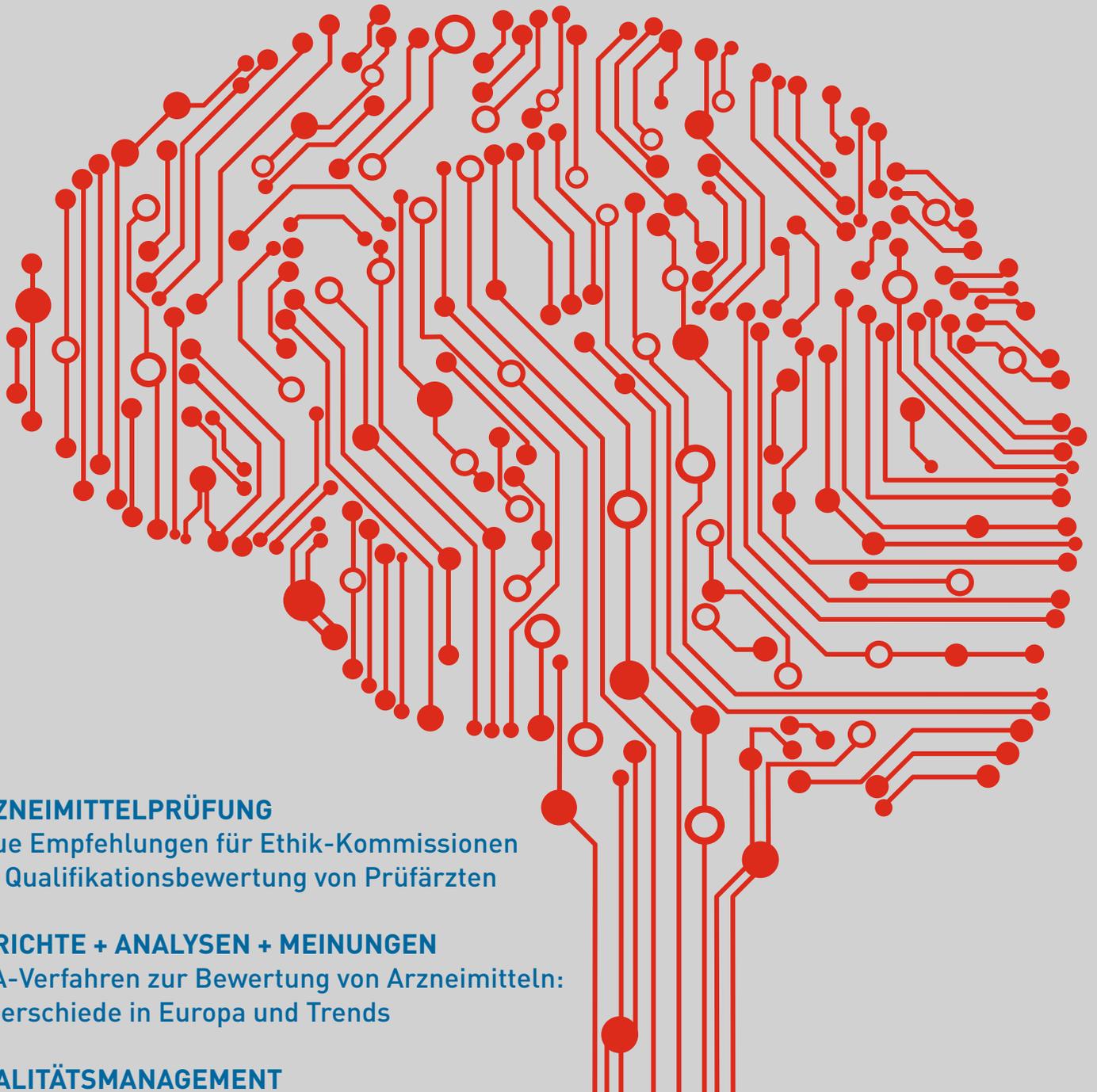


PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

1



ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Neue Empfehlungen für Ethik-Kommissionen
zur Qualifikationsbewertung von Prüfärzten

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

HTA-Verfahren zur Bewertung von Arzneimitteln:
Unterschiede in Europa und Trends

QUALITÄTSMANAGEMENT

GDP trifft GMP – eine sinnvolle „Zweck-Ehe“
im Sinne der Arzneimittelsicherheit



DGPharMed
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



**GERMAN QUALITY MANAGEMENT
ASSOCIATION E.V.**



© UNIKYLUCKK/Shutterstock.com

Die Regelungen der Good Distribution Practices (GDP)

GDP trifft GMP – eine „Zweck-Ehe“ im Sinne der Arzneimittelsicherheit

Die Notwendigkeit von Good Manufacturing Practice (GMP) und Good Laboratory Practice (GLP) erscheint uns heute als verstanden, gut implementiert und aus dem Arbeitsalltag ohnehin nicht mehr wegzudenken. Doch kaum hatten alle diese Hürde „gemeistert“, gab es neue, weitergehende Regeln und damit auch „neue Spieler“ bzw. „neue Mitspieler“ auf dem Spielfeld: Die Regelungen der Good Distribution Practices (GDP). GDP ist mittlerweile genauso wichtig geworden, wie es GMP und GLP seit längerem bereits sind.

| Björn Niggemann, ELPRO-BUCHS AG, Buchs SG, Schweiz

GMP und GLP sind mittlerweile selbstverständlich und insofern Routine. Damit sind die Grundpfeiler für eine möglichst hohe Qualität unserer Arzneimittel definiert und implementiert worden. Doch war es ein weiter Weg, die mit GMP und GLP definierten Spielregeln und das damit zusammenhängende Qualitätsmanagement (QM)-System in Sachen Arzneimittelsicherheit allen involvierten Fachkräften bekannt zu machen.

Grundsätzlich ist ein funktionierendes und gelebtes QM-System die Basis eines jeden Unternehmenserfolges, denn gerade in der heutigen Zeit erwarten Patienten nicht nur einen günstigen Erwerbpreis für Arzneimittel und Medizinprodukte, sondern auch möglichst

hohe Qualität bei idealerweise null Risiko.

Doch mit der Inkraftsetzung der EU Guidelines 2013/C 343/01 (GDP-Leitlinien) [1] im November 2013 waren plötzlich Grundlagen definiert, die neue, bisher GxP fremde Mitglieder in der Lieferkette mehr oder weniger unvorbereitet überrascht hat. Die „neuen Spieler“ bzw. „Mitspieler“, allen voran Speditionen, Großhändler und auch involvierte Dienstleister, wurden mit neuen Anforderungen konfrontiert und sind damit bis heute zum Teil recht überfordert. Sie blicken auf eine neue Terminologie mit bisher für sie unbekanntem Vokabeln, die uns von GMP und GLP im Pharmabereich gut bekannt ist, aber beispielsweise einem Lkw-Fahrer nunmehr

als neue Basis des täglichen Arbeitens noch vertraut gemacht werden muss. Dazu gibt es neue Fragestellungen und Herausforderungen, denen man gewappnet gegenüberstehen muss.

Die Spielregeln für GDP

Wo hört nun GMP auf und wo fängt GDP an? Braucht es eine Lizenz? Welche Schulungen sind nötig? Muss ich mein Lager qualifizieren? Fragen über Fragen – die Antworten bleiben aufgrund der einfachen Formulierung der GDP-Leitlinien [1] geschuldet und sind, das kennen wir schon, bei behördlichen Inspektionen auch Basis für Interpretation und Missverständ-

nisse. Daraus resultieren Abweichungen, die wiederum für noch mehr Frustration im Arbeitsalltag sorgen. Der Ruf nach Vereinheitlichung und klar definierten Vorgaben wird also lauter.

Apropos Inspektion: auch dies ist neu und spannend für die, die bisher davon verschont waren, aber nun auch durch die zuständige Behörde inspiziert wurden oder noch werden.

Egal, ob die „neuen Mitspieler“ also nun ganz neu sind in der Pharmabranche oder schon ausreichend Erfahrungen haben, z.B. mit temperaturgeführten Versendungen pharmazeutischer Produkte – man hat nie ausgelernet und muss sich mit den regulatorischen Anforderungen stetig auseinandersetzen.

Die GDP-Leitlinien [1] mit sich laufend erweiternden Anhängen und Questions & Answers (Q&A) Dokumenten sind ein Leuchtturm mit Ausstrahlung auf viele nationale GDP-Dokumente rund um den Erdball. Einfach gesagt hat die EU den Weg geebnet für GDP weltweit. Obwohl sich die vielen nationalen GDP-Leitlinien sehr ähnlich sind, so sind sie dennoch nicht gleich. Der Anwender, der in der Praxis in viele verschiedene Länder weltweit exportiert, sucht zuweilen verzweifelt den gemeinsamen Nenner. Diese Herausforderung wird uns alle daher noch einige Jahre begleiten.

Auch heute, im Jahre 2019, beinahe sechs Jahre, nachdem die ersten verbindlichen GDP Dokumente erschienen sind, wird weiter an den Definitionen im Kontext der EU GDP gefeilt – gerade auch im Bereich der Temperaturüberwachung bei der Lagerung. Betrachten wir das kurz an dem nachfolgenden Beispiel.

Temperaturüberwachung bei der Lagerung

Ein Beispiel aus der Praxis: Dürfen pharmazeutische Produkte, auf deren Sekundärverpackung keine explizite Lagerbedingung definiert ist, gelagert werden ohne Temperaturüberwachung?

Die Antwort lautet: Nein! Denn gemäß der Leitlinie für die Deklaration von Lagerbedingungen [2] muss der Zulassungsinhaber (Marketing Authorisation Holder – MAH) das Stabilitätsbudget für Lagerbedingungen bei 25°C/60 Prozent relativer Luftfeuchtigkeit oder bei 30°C/65 Prozent relativer Luftfeuchtigkeit (Langzeit) und bei 40°C/75 Prozent relativer Luftfeuchtigkeit (beschleunigt) klar auszeichnen.

Diese Stabilitätsdaten werden erarbeitet anhand von Umgebungsbedingungen von verschiedenen klimatischen Zonen: Zone I (Temperaturzone) und Zone II (Mittelmeer/

Subtropische Zone) für Europa. Weiterführende Information bietet der Anhang 2 des 43. Reports der WHO Expertenkommission: Stabilitätstests für aktive Inhaltsstoffe und pharmazeutische Endprodukte.

Produkte ohne definierte Lagerbedingungen müssen demnach gemäß den entsprechenden klimatischen Zonen gelagert werden – das bedeutet in Europa Zone I und II. Und das wiederum heißt: Jedes Medikament sollte während des Transports und während der Lagerung überwacht werden. Für die Beurteilung der lückenlosen Überwachungsergebnisse sollen geeignete Grenzwerte gewählt werden, um zu verhindern, dass die Stabilität des Produktes nicht beeinträchtigt wird.

GDP-Regeln in der Übersicht

In der Absicht, dem Anwender in der Praxis einen Überblick und Einstieg in die globale GDP zu geben, die auf Basis der EU GDP [1] entstanden sind, haben sich PTS Training Services und ELPRO zusammengesetzt und ein kompaktes zweisprachiges (De/En) Booklet erarbeitet. Dieses „compact GDP“ bietet kurze und verständliche Erklärungen von GDP-Anforderungen in den folgenden Bereichen:

1. Was ist GDP und GMP?
2. Gesetzliche Grundlagen (mit Fokus auf Deutschland und Schweiz)
3. Qualifizierung und Validierung
4. Abweichungen und Änderungen
5. Personal (verantwortliche Person)
6. Dokumentation und Aufzeichnungsdokumente
7. Lager: Mapping und Monitoring
8. Transportqualifizierung
9. Ausgelagerte Tätigkeiten
10. Vertrieb
11. Beschwerden und Rückgaben
12. Fälschungen und Rückrufe
13. Selbst-Inspektionen

Dies wird auch anhand einiger Beispiele im Booklet anschaulicher und greifbarer gemacht. Unter anderem werden die folgenden Inhalte geboten.

Qualifizierung und Validierung

Qualifizierung (dokumentierter Nachweis der Eignung von Räumen, Systemen und Anlagen) und Validierung (Prüfung und Nachweis, dass ein Verfahren oder Prozess zum erwarteten Ergebnis führt) sind wichtige Elemente der GDP. Das beinhaltet ebenfalls die Qualifizierung von Lieferanten, Datenloggern, Monitoring-Software und Transportprozessen.

Abweichungen – z. B. ausgelöst durch einen Fehler – müssen sofort dokumentiert und gemeldet werden. Danach muss beurteilt werden, ob die Abweichung Einfluss auf die Produktqualität und die Patientensicherheit hat.

Und um Wiederholfehler zu verhindern, müssen danach geeignete Maßnahmen definiert werden (Korrekturmaßnahmen und Präventivmaßnahmen, Corrective and Preventive Action – CAPA). Alle qualitätsrelevanten Prozesse und Abläufe müssen nachvollziehbar dokumentiert werden.

Qualifizierung und Validierung sind kritische Themen mit vielen Facetten. Das Büchlein „compact GDP“ geht hier tiefer ins Detail.

Risikomanagement

Das Risikomanagement beinhaltet alle Maßnahmen zur systemati-

schon Identifikation, Bewertung, Überwachung und Kontrolle von Risiken. Nach der Identifizierung von Risiken erfolgt die Unterscheidung in kritische Risiken, die ein hohes Risiko (bezogen auf die Qualität des Wirkstoffs oder Arzneimittels) darstellen und in weniger kritische oder unkritische Risiken, die nur ein geringes Risiko aus Produktsicht darstellen. Null Risiko (oder 100-prozentige Sicherheit) gibt es nicht. Es gilt, das akzeptable Restrisiko zu kennen und entsprechend zu minimieren.

Nach dieser Differenzierung sind die meist begrenzten Ressourcen (Zeit, Geld, Mitarbeitende) sinnvoll entsprechend der Kritikalität der einzelnen Schritte zu verteilen. Dies führt zu einer effektiveren Nutzung der Ressourcen bei gleichbleibender Qualität. Risikomanagement ist eine wichtige Anforderung und ein Instrument der GDP. Die ICH Guideline Q9 [3] kann dabei für die Einführung von Risikomanagement genutzt werden. Bei der Definition des Testumfangs während einer Qualifizierung oder Validierung spielen Risikoanalysen eine wichtige Rolle.

Lagerhaus: Mapping-Layout

Temperaturverteilungsstudien (umgangssprachlich „Temperatur-Mapping“) sind das zentrale Element einer Lagerhausqualifizierung. Sie sind üblicherweise ein Teil der Operational Qualification (OQ) im leeren Lager und Teil der Performance Qualification (PQ) während dem regulären Betrieb im Sommer und im Winter.

Bei der Erstellung des Mapping-Layouts erarbeitet man anhand empirischer Daten ein generelles Raster mit Rasterabständen. Eine Abweichung von diesen empirisch etablierten Rasterabständen sollte wissenschaftlich oder experimentell begründet werden, etwa durch den Vergleich mit bauähnlichen Lagern und Klimaanlage, oder durch eine thermografische Voruntersuchung.

Das Mapping-Layout wird dann unter folgenden Gesichtspunkten risikobasiert komplettiert:

BUCHTIPP



„compact GDP – GDP-Regeln in der Übersicht“ ist ein Kompendium, das von Experten für dieses handliche Booklet im B5 Format mit 90 Seiten zusammengetragen wurde und von PTS Training Service in Zusammenarbeit mit ELPRO seit 2018 herausgegeben wird. Es ist über PTS Training Service in Arnsberg (www.pts.eu – info@pts.eu) nicht kommerziell, aber gegen eine Spende für karitative Zwecke erhältlich.

- Das Design des Mapping-Layouts erfolgt risikobasiert. Die baulichen Gegebenheiten (Fenster, Türen etc.), Klimatechnik, Infrastruktur, Lagereinrichtungen müssen somit bei der Mapping-Planung berücksichtigt werden.
- Es brauchen nur Bereiche gemappt zu werden, in denen temperaturspezifizierte Produkte gelagert werden (Waren- und Ausgangszonen, Palettenstellplätze, Reserve-lagerplätze, Umschlagplätze, Regale und Ähnliches).
- Alle regulären Lagerabläufe müssen auch nach der Installation der Mapping-Instrumente uneingeschränkt zugänglich sein.
- Dienen Messpunkte lediglich zur Information (z. B. neben Rolltoren zur Feststellung einer Türöffnung oder im Außenbereich zur Ermittlung der Außentemperatur), so muss das in der Beschreibung des Mappings (Mapping-Rationale) enthalten sein.

Mehr Informationen über Mapping und Qualifizierung von GxP-Lagerhäusern ist neben dem Booklet auch kostenfrei auf der Website des Mitherausgebers

ELPRO unter dem Menüpunkt „Services“ zu erfahren.

GDP im Griff

Um GDP im Griff zu haben, braucht es Zeit und es erfordert Arbeit. Und dabei findet sich niemals die „eine richtige Antwort“. Kern der GDP-Leitlinien [1] ist vielmehr das Verständnis der Anforderung in der jeweils speziellen Situation. Erst danach sollte man gemeinsam mit idealerweise abteilungsübergreifenden Teams aus Logistik und Qualität die Prozesse anpassen und Technologien evaluieren, die mit Hilfe, den Anforderungen zu entsprechen.

Die Regeln werden in „compact GDP“ verständlich und kurz in Deutsch und Englisch erklärt und an Beispielen zusammengefasst. Das Booklet fokussiert dabei auf das Wesentliche zur erfolgreichen Implementierung von GDP-Systemen und klärt über Hintergründe und Erfordernisse von GDP auf. |

Quellen

[1] Leitlinien vom 5. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (2013/C 343/01). Amtsblatt der Europäischen Union vom 23.11.2013 – C 343/1-15. URL: http://publications.europa.eu/resource/cellar/de863a40-5412-11e3-8945-01aa75ed71a1.0004.01/DOC_1 bzw. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01). URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF> (letzter Aufruf: 27.01.2019).

[2] Guideline on Declaration of Storage Conditions. CPMP/QWP/609/96 Rev. 2; London, 19. November 2007. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-storage-conditions_en.pdf (letzter Aufruf: 27.01.2019).

[3] Quality Risk Management Q9; Current Step 4 version dated 9 November 2005; ICH (International Conference on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Im Internet unter www.ich.org über das Menü „Work Products > ICH Guidelines > Quality Guidelines > Quality Risk Management Q9“ (letzter Abruf: 27.01.2019).

AUTOR



Björn Niggemann ist seit April 2016 bei der ELPRO-BUCHS AG als Chief Quality Officer tätig. 2004 war er zunächst mit dem Aufbau und der Implementierung von GMP parallel zur bestehenden DIN ISO 17025 Zertifizierung beauftragt. Im Rahmen seines Good Quality Practice Studiums verfasste er mit anderen die Broschüre „GMP – I am part of it“ als einen einfachen Schulungsleitfaden, der die wesentlichen Bestandteile und die Herkunft von GMP einfach erläutert. 2007 hat er als Compliance Manager zu einem bestehenden GLP System ein GMP System aufgebaut. Von 2009 bis 2010 arbeitete er bei einem Pharmadienleister als GLP/cGMP Compliance Manager. 2010 bis 2016 war er in einem Schweizer Biotech-Unternehmen in der Rolle des Head of Operations and Quality tätig. Heute leitet er neben seiner Arbeit für die ELPRO-BUCHS AG die Arbeitsgruppe GDP der GQMA – Germany Quality Management Association e.V. und ist somit Mitglied im erweiterten GQMA-Vorstand.

Kontakt

bjoern.niggemann@elpro.com

ANZEIGE