

PM QM

Fachzeitschrift für
pharmazeutische Medizin
und Qualitätsmanagement

2



ZUR SACHE

Europäisches HTA: Zusatznutzen oder potenzieller Schaden für die Nutzenbewertung in Deutschland?

ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Worauf Sie beim Lesen von Prüfzentrumsverträgen achten sollten

QUALITÄTSMANAGEMENT

GMP – Fluch oder Segen? Teil 1:
Die Historie der Good Manufacturing Practice



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



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

GMP – Fluch oder Segen? Teil 1 von 3

Die Historie der Good Manufacturing Practice

Heute wird überall gespart, reduziert, abgebaut – außer bei regulatorischen Anforderungen. Diese werden umfangreicher und anspruchsvoller. Vor allem, wenn es um die Qualität bei Pharmazeutika geht. Die Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice – GMP) hat sich im Laufe der letzten 100 Jahre zu einer der wesentlichen Anforderungen in Sachen Arzneimittelsicherheit entwickelt. Diese Richtlinien der guten Herstellung sind aber nicht vom Himmel gefallen oder über kurze Zeit von Behörden entwickelt worden. Es ist vielmehr die Summe aus Erfahrungen, denen bedauerlicherweise zum Teil drastische Ereignisse vorhergingen. Der folgende Beitrag sowie die Teile 2 und 3 in den nächsten beiden Ausgaben der „PM QM“ sollen die Sensibilität für die Notwendigkeit von GMP einmal mehr in den Vordergrund rücken und eine breite Leserschaft über alle Hierarchiestufen eines Unternehmens erreichen.

| Björn Niggemann, ELPRO, Buchs (SG), Schweiz

Qualität – das A und O

Der Mensch leidet im Laufe seines Lebens an Krankheiten mit unterschiedlichen Verläufen und Ausprägungen. In den allermeisten Fällen greift man dann entweder in Eigenregie oder auf Anweisung eines behandelnden Arztes zu einem Medikament, um Symptome zu lindern und die Krankheit zu behandeln. Dabei stellen sich naturgemäß Fragen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Arzneien, die man zur Behandlung der Krankheit einnimmt. Außerdem sind wir, geprägt durch Meldungen in den Medien, mittlerweile sensibilisiert, was die Frage nach der Sicherheit von Medikamenten angeht.

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit werden ganz wesentlich von der Qualität des Arzneimittels bestimmt. Die Qualität wiederum ist abhängig von der Herstellung der eingesetzten Wirk- und Begleitstoffe, von deren Mischung und Konfektionierung, von der Verpackung, von Lagerung und Transport sowie von der Erfahrung und Ausbildung aller daran Beteiligten, der Validierung von Verfahren, der Qualifizierung von Anlagen und auch von involvierten Dienstleistern und Beratern. Es gibt viele Akteure und dingliche „Fehlerquellen“, welche somit direkten Einfluss auf die Qualität haben.

Mindestens ebenso wichtig sind diese Aspekte bei Impfstoffen. Da Impfstoffe biologisch und gentechnisch hergestellt werden, muss insbesondere auch eine Verunreinigung, zum Beispiel durch unbeabsichtigt eingetragene (adventive) Viren, ausgeschlossen werden.

Die Produktqualität muss für Arzneimittel und Impfstoffe bedingungslos sichergestellt sein und darf nicht dem Zufall überlassen sein. Patienten nehmen Arzneimittel im Vertrauen darauf, dass alle Beteiligten – Hersteller, Labore, Packer, Lageristen, Transporteure, Apotheker – allen Anforderungen zu jeder Zeit gerecht werden, und dass es sich um hochwertige pharmazeutische Erzeugnisse handelt.

Gesundheit ist das wertvollste Gut, bei dem das Vertrauen auf Qualität alleine sicher nicht ausreicht. Insofern sind die Anforderungen vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beliebig zu stellen, vielmehr sind sie mittlerweile in Gesetzen weltweit geregelt und festgelegt. Diese Gesetze schreiben genau vor, was beim Umgang mit Arzneimitteln in der Herstellung, bei der Lagerung, beim Transport, bei der Prüfung und im Handel zwingend zu beachten ist. Es handelt sich hierbei um die Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP). Die GMP-Regeln sind ein weltweiter Standard. In Deutschland werden diese

Anforderungen im Arzneimittelgesetz (AMG) verbindlich vorgeschrieben.

Wenn alle verantwortlich handeln

In der pharmazeutischen Industrie arbeiten Frauen und Männer aller Ausbildungsstände und Fachrichtungen: Vom Kaufmann über den Ingenieur, vom Laboranten bis zur Reinigungsfachkraft. Für alle gelten die GMP-Vorschriften.

Die Mitarbeitenden, sowohl in der Produktion, der Lieferkette als auch in der Routineanalytik, sind diejenigen innerhalb der unternehmeri-

Dieser Beitrag richtet sich an alle Personen, die in die Herstellung, die Verpackung und Lagerung, den Transport und das sonstige Handhaben von Roh- und Wirkstoffen, Arzneimitteln und Impfserven involviert sind; ihnen allen sollte dieser Beitrag zugänglich gemacht werden. Er soll Aufmerksamkeit erregen, sensibilisieren und eine gute Begründung für GMP geben – kurzum ein einfaches und gut verständliches Schulungsinstrument sein.
Björn Niggemann

schen Organisationsstruktur, die ihren arbeitstäglichen Ablauf an vielen Regelwerken, Gesetzen, Richtlinien und Verordnungen ausrichten müssen. Da hilft der Blick „hinter die Kulissen“ und gibt die Antwort auf das „Warum?“.

Die GMP-Vorschriften erscheinen im Arbeitsalltag mitunter lästig, und gelegentlich ist der Sinn und Zweck für den einzelnen Mitarbeiter nur schwer nachvollziehbar. Dies kann bei den hohen Anforderungen an die erforderliche Sorgfalt, das Fachwissen und die Flexibilität zu einer Demotivation führen, begründet durch das Nicht-Verständnis oder die Nicht-Wahrnehmung der übertragenen Verantwortung innerhalb des jeweiligen Aufgabenbereichs der Guten Herstellungspraxis. Die Ausführung bestimmter Tätigkeiten im Sinne der GMP, geknüpft an den immensen Dokumentationsaufwand, begründet mitunter das „Sich-Einschleichen“ von Fehlern, die alsdann sowohl im Herstellungs-, Distributions- als auch im Analytikbereich schwerwiegende Folgen haben können.

Jeder Mitarbeitende muss die Erkenntnis haben, wo und warum er sich im Unternehmen befindet und was Sinn und Zweck seiner Position, seiner Arbeit und die dafür aufgestellten Regularien sind. Die Bereitschaft zur Verantwortung ist hierbei essenziell. Nur so kann gewährleis-

tet werden, dass die pharmazeutischen Produkte sicher sind, die den Patienten erreichen, und das gesundheitliche Risiko für den Patienten und damit verknüpften wirtschaftlichen Risiken für das Unternehmen maximal minimiert sind. Letztendlich bedeutet dies, dass es einen Break-even-Point für die Nützlichkeit des Dokumentationsaufwandes gibt. Break-even-Point meint in diesem Zusammenhang den Punkt, an dem Aufwand und Ertrag des Mehraufwands durch die GMP-Regularien gleich hoch sind und somit weder Verlust noch Gewinn resultieren.

Die Geschichte zeigt (siehe Tabelle), dass Patienten durch Fehler innerhalb des Herstellungsprozesses oder durch Fehler während der Analytik schwerste Beeinträchtigungen ihrer Gesundheit erlitten haben, ja, manchmal sogar zu Tode kamen. Diese Fehler wären in vielen Fällen vermeidbar gewesen, hätten die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis bereits damals Anwendung gefunden.

GMP – Was ist das?

Arzneimittel werden entwickelt und hergestellt, um Krankheiten vorzubeugen, zu heilen oder kranken Patienten Linderung zu verschaffen. Arzneimittel werden im

Vertrauen und in der Überzeugung gekauft, dass die Hersteller beim Produktions- und Entwicklungsprozess alles Mögliche veranlassen, um eine hochwertige Qualität sicherzustellen und Risiken beim Prozess auszuschließen [1]. Zu der Erkenntnis, dass von Arzneimitteln sehr wohl ein bedeutendes Risiko ausgehen kann, gelangte man unter anderem in den frühen 1960er-Jahren durch den „Contergan-Skandal“, als Missbildungen und Sterbefälle bei Säuglingen als Folge der Einnahme eines Schlafmittels durch die Schwangere auftraten. Fast parallel wurden Anfang der Sechzigerjahre Millionen Menschen bei Schluckimpfungen gegen Polio versehentlich mit dem Affenvirus SV40 infiziert, da der Impfstoff damit verunreinigt war. SV40 kann Krebs auslösen; beispielsweise verursachen SV40-Viren in Hamstern Lymphome, Lungenkrebs, Knochenkrebs und Gehirntumoren. [2]

Somit zeigt sich, dass das Risikopotenzial eines nicht ausreichend getesteten oder eines verunreinigten oder sonst wie verdorbenen Medikaments oder gar eines Sabotageaktes nicht zu unterschätzen ist. Zur Abwehr solcher Risiken müssen Standards für ein harmonisiertes Qualitätssicherungssystem (QS-System) konsequent weiterentwickelt werden.



Qualitätsmanagement von der Produktion ...



... über die Verpackung, ...



... die Lagerung, ...



... den Transport, ...



... bei der Handhabung z. B. in der Apotheke ...



... bis zur Abgabe und Einnahme. [Bilder: © ELPRO]

GMP selbst ist allerdings kein QS-System, sondern gibt nur konkrete Anweisungen für die Abläufe bei der Herstellung und für die Kontrolle der hergestellten Erzeugnisse. GMP muss in ein bestehendes funktionierendes QS-System eingebunden werden.

In Deutschland ist die Einhaltung der GMP-Regeln in §54 AMG gesetzlich gefordert. Das dahinter stehende Regelwerk ist der sogenannte EU-GMP Leitfaden, der seit 2006 aus zwei großen Teilen mit dazugehörigen Anhängen (Annexes) besteht. Die eigentliche Erlaubnis, Arzneimittel herzustellen, zu vertreiben oder zu testen, wird durch die Herstellungserlaubnis nach AMG zugesprochen; diese wird in Deutschland durch verschiedene Behörden erteilt, wie unter anderem die Bezirksregierungen und die Regierungspräsidien, aber auch andere Länderbehörden. In den USA ist hierfür die Food and Drug Administration (FDA), die US-amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel, allein verantwortlich.

Die ursprünglich 1968 durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization – WHO) erstveröffentlichten GMP-Richtlinien wurden seit den Achtzigerjahren kontinuierlich weiterentwickelt. Somit entstand eine Verpflichtung, vor Markteinführung eines Arzneimittels einen mehrstufigen Zulassungsprozess für die herstellende Industrie als auch für die Prüfanalytik verbindlich festzuschreiben. Diese Verbindlichkeit wurde erstmals in den USA festgelegt [3]. Das erste Arzneimittelgesetz in den USA war der Pure Food and Drug Act von 1906, in dem eine klare Kennzeichnung für Arzneimittel vorgeschrieben wurde; ein Genehmigungsverfahren wurde damit allerdings noch nicht eingeführt. Das geschah drei Jahrzehnte später mit dem Federal Food, Drug and Cosmetic Act von 1938, der als Folge der Sulfanilamid-Katastrophe (siehe Tabelle), bei der über 100 Menschen nach der Einnahme eines nicht ausreichend getesteten Antibiotikums starben [4], verabschiedet wurde. Zentrale Regelungen dieses Gesetzes wurden durch das Kefauver-Harris

Drug Amendment von 1962 verschärft, welches parallel zur Aufdeckung des Contergan-Skandals verfasst wurde. Mit dieser Gesetzesänderung wurde erstmals ein Nachweis für die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit gefordert, die in geeigneten, kontrollierten klinischen Studien (adequate and well-controlled studies) nachzuweisen war. Später haben viele Arzneimittelgesetze anderer Länder ebenfalls solche Wirksamkeitsnachweise gefordert. Das amerikanische Arzneimittelrecht seit 1962 war in vielerlei Hinsicht ein Modell, dem eine große Zahl weiterer Länder gefolgt ist [5].

Auf internationaler Ebene wurden also Richtlinien festgelegt und gesetzlich verankert, wie und unter welchen Bedingungen Arzneimittel entwickelt und hergestellt werden müssen, um die Qualität der Produkte zu gewährleisten und stetig zu verbessern. Die Gesamtheit dieser Richtlinien wird als Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) bezeichnet. Deren strikte Implementierung, Einhaltung und Befolgung stellt im arbeitstäglichem Ablauf der pharmazeutischen Industrie und der Prüflabore das oberste Gebot dar [1].

In Deutschland ist die Herstellung zugelassener Arzneimittel Unternehmen seit 1976 mit Erscheinen des Arzneimittelgesetzes (AMG) nur dann gestattet, wenn diese durch behördliche Erlaubnis die Eignung als Hersteller bewiesen haben. In sogenannten „behördlichen Inspektionen“ wird die Eignung durch Vertreter des Staates (Inspektoren) sorgfältig überprüft und abschließend bei entsprechender Eignung mit der Herstellerlaubnis gemäß § 13 AMG bescheinigt. Die Behördenvertreter überprüfen nach einer Erstinspektion den Zustand in regelmäßigen Abständen (in Deutschland alle zwei bis drei Jahre mit einem risikobasierten Ansatz). Die Einzelheiten regelt die Allgemeine VwV (Verwaltungsvorschrift) zur Durchführung des AMG.

Was bleibt, ist die Frage nach dem „Wie“. Wie soll GMP umgesetzt werden? Die Besonderheit bei der Guten Herstellungspraxis ist, dass es für sie,

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. [12]</p>
1970	<p>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]</p>
1972	<p>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]</p>
1978	<p>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]</p>
1978	<p>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]</p>
1982	<p>Konsumenten von Tylenol (Paracetamol) starben an einer Cyanid-Vergiftung.</p> <p>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]</p>
1985	<p>In Deutschland legte die neue Pharmabetriebsverordnung europarechtskonforme und sachlich adäquate Regulierungen für den Bereich der Herstellung von Arzneimitteln aus Gewebesubereitungen („Tissue Engineering“) fest. [17]</p>

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. [12]
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 Analysenergebnissen, 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 Staaten des europäischen Wirtschaftsraumes. Ebenfalls 1995 wurde das Pharmaceutical Inspection Corporation Scheme (PIC/S) in Europa verfasst. [15]
2002	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]
	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]
2004	Für das Schmerzmittel Vioxx von Merck & Co., Inc., in Deutschland MSD Sharp & 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]
2006	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] 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.
2007/ 2008	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 Überseeproduktion von Ausgangsstoffen und Fertigarzneimitteln überfordert waren. [22]

2009	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]
2010	Der Fall Duogynon – ein eher weniger beachteter Medikamentenskandal: Das Hormonpräparat Duogynon wurde lange Zeit als Schwangerschaftstest eingesetzt. Der Stoff steht im Verdacht, 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.

obschon in vielen Gesetzen, Richtlinien und Verordnungen vorgeschrieben, meistens keine echte ausreichend definierte Detailtiefe bezüglich der eigentlichen Umsetzung gibt. So bleibt jedem Unternehmen in der Regel selbst überlassen, wie es den Weg in die „zertifizierte GMP-Umgebung“ vollzieht. Dieses „Wie“ wird nachfolgend genauer beschrieben.

GMP geht alle an

Die Anforderungen an die Hersteller pharmazeutischer Produkte werden durch den Forschungsfortschritt immer komplexer und aufwendiger. Gleichzeitig steigen aber auch die

Anforderungen an die Managementstrukturen aus regulatorischer Sicht, denn es ist mittlerweile unumgänglich, zumindest einen Qualitätssicherungsbeauftragten, in der Regel jedoch eine ganze Abteilung, genannt Quality Assurance, im Unternehmen einzurichten. Diese Abteilung ist mit der Umsetzung und Überwachung der in ihrem Tätigkeitsbereich anfallenden Aufgaben zur Einhaltung des Qualitätsstandards betraut und wird hierzu direkt durch die Geschäftsführung bestellt.

Die Zeit, in der die Regeln von GMP ausschließlich bei der Produktion anzuwenden waren, ist vorüber. „Alle, die in die lange Wertschöpfungskette eines Medikamentes involviert sind, sind mittlerweile von GMP be-

troffen und müssen sich an die entsprechenden Vorgaben halten. Dies schließt neben dem Hersteller dann den Händler, die Dienstleister, Servicetechniker, Softwarelieferanten und sogar Entsorgungsunternehmen mit ein.“ [6]

Vorrangiges Ziel der Quality Assurance (QA) ist es, ein QS-System im jeweiligen Unternehmen zu etablieren, welches die Implementierung der national und international geltenden Regelwerke, Verordnungen und Gesetze gewährleistet, darunter insbesondere auch die Gute Herstellungspraxis gemäß GMP. Die Abteilung soll so einen reibungslosen und lückenlosen Nachweis der Existenz eines geforderten QS-Systems sicherstellen [7].

Meilensteine in der Entstehung von GMP

Wie bereits weiter oben angedeutet wurde, hat sich GMP im Laufe des letzten Jahrhunderts entwickelt. Ausschlaggebend waren Ereignisse, die auch heute noch in den Medien wiederzufinden sind und regelmäßig im Rahmen von GMP-Konferenzen, -Schulungen und -Kongressen aufgegriffen werden, um damit eine Sensibilität für die Notwendigkeit von GMP zu erzeugen.

In der Tabelle zu diesem Beitrag sind markante historische Punkte zusammengefasst, die maßgeblich für die GMP-Geschichte stehen und gleichfalls zur Weiterentwicklung dieses Standards geführt haben.

Fazit: Für mehr GMP sorgen

Die oben angezeigten Ereignisse der letzten hundert Jahre zeigen nur beispielhaft, was bei Herstellung, Prüfung und Vertrieb von Arzneimitteln passieren kann und welche Folgen daraus resultieren können. Die Liste der „Pannen“ ließe sich weiter verlängern.

Doch warum kommt es überhaupt erst dazu? Der enorme Kostendruck treibt unter anderem die pharmazeutische Industrie mehr und mehr dazu, billige Ausgangsstoffe und Fertigarzneimittel aus dem nicht-europäischen Ausland, vorwiegend dem asiatischen Raum, zu importieren. Diese Hersteller lassen sich nur schwer mit den hiesigen Anforderungen an Qualität in Einklang bringen. Eine hundertprozentige Rückverfolgung gibt es ohnehin nicht.

Kosten versus Qualität – eine schmale Gratwanderung, der man aber mit den GMP-Regularien wirkungsvoll begegnen kann. So veröffentlichte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) auf ihrer Website für das Jahr 2018 über 40 sogenannte Rote-Hand-Briefe, in denen Hersteller und Herstellerverbände von Fertigarzneimitteln über potenzielle Risiken und Rückrufe von Arzneimitteln informieren [28]. Darüber hinaus lassen sich auf der Internetseite des Bundesinsti-

tuts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) weitere Risikoinformationen einsehen, die über potenzielle Gesundheitsgefährdungen und Risiken informieren.

Im Berichtszeitraum 2018 bearbeitete allein die Arzneimittelkommission der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) insgesamt 9.486 Spontanberichte/Meldungen zu Arzneimittelrisiken/Nebenwirkungen aus 4.846 Apotheken. Damit ist der Trend seit 2015 leider steigend. Knapp 2.959 der Berichte betrafen Beobachtungen zu unerwünschten Wirkungen oder Arzneimittelmissbrauch beziehungsweise -fehlgebrauch, die an die zuständigen Bundesoberbehörden weitergeleitet wurden. Der größere Teil der eingegangenen Berichtsbögen bezog sich auf Beanstandungen der pharmazeutischen Qualität (6.527 Fälle), welche am häufigsten als Verpackungsfehler, gefolgt von galenischen Mängeln, mechanischen Defekten und Deklarationsmängeln gemeldet wurden. Außerdem gab es insgesamt 53 Verdachtsmeldungen zu Manipulationen bzw. Fälschungen (im Vergleich 2017: 57). Die zuständige Überwachungsbehörde des betroffenen Zulassungsinhabers wurde bei etwa 40 Prozent (2.570 von 6.527 Meldungen) der Verdachtsmeldungen zu Qualitätsmängeln unverzüglich benachrichtigt.

Die meldenden Apotheken leisteten im Jahr 2018 gleichfalls einen bedeutsamen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimittel(therapie)sicherheit und damit für die Patientensicherheit. Insgesamt 43 Nachrichten der AKdÄ beruhten auf 181 Meldungen aus 147 Apotheken. Weitere 660 Spontanberichte aus 593 Apotheken führten zur Einleitung korrekativer, risikominimierender Maßnahmen bei dem betroffenen Hersteller. [29]

Trends scheinen erkennbar: Es gibt (wieder) eine Steigerung der Mängel seit 2015. Dieser Trend ist nicht im Sinne von GMP und bedeutet, dass die Regeln auch in anderen Ländern der Welt konsequenter eingeführt, angewendet und überwacht werden müssen, um die Gesundheit und das Wohl von Patienten nicht unnötig zu gefährden. GMP macht also durchweg

Sinn und muss auf allen Ebenen (vor-) gelebt und umgesetzt werden.

Der nächste Patient könnten Sie selbst, ein Familienangehöriger oder der geliebte Vierbeiner sein! Wir wollen alle maximale Sicherheit – diese fängt bei jedem von uns im Arbeitsalltag an.

Dem begegnet man heute aber auch mit immer mehr eigenständigen GMP-Anforderungen, so z. B. GMP für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product – ATMP) oder für sterile Arzneimittel. Außerdem gibt es immer ausführlichere Dokumente, wie z. B. Annex 1 und Annex 17 des GMP-Leitfadens. Stellen wir uns also der Herausforderung und machen Medikamente sicher. |

Lesen Sie in der nächsten und übernächsten Ausgabe des Journals „PM QM“ mehr über die Implementierung von GMP – ein praktischer und einfach verständlicher Leitfaden für die Anwendung.

Die komplette Liste der Quellen kann in der Redaktion (Eckhard Böttcher-Bühler – boebue@boebue.de) angefordert werden.

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. 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 noch die Arbeitsgruppe GDP der GQMA – Germany Quality Management Association e.V. und ist somit Mitglied im erweiterten Vorstand.

Kontakt:
bjoern.niggemann@elpro.com