

GMP Journal



Das Journal für GMP und Regulatory Affairs

Leitartikel

GAMP 5 – Computersystem-Validierung in neuem Gewand

GMP-Inspektionen

Der FDA Warning Letters Report 2008

Third Party GMP Audits:
Kommt die Akkreditierung?

Konferenzberichte

Treffpunkt Pharma-Kongress
Produktion & Technik 2009

FDA's Jon Clark informiert über
aktuelle Initiativen der Behörde

Pharma-Kongress Produktion & Technik

3./4. März 2009, m:con Congress Center Rosengarten
Mannheim

Betriebsbesichtigungen:

- Boehringer Ingelheim
- Merz, Raunheim
- Merck, Darmstadt



Nach dem großen Erfolg in diesem Jahr wird der Pharma-Kongress auch im kommenden Jahr wieder im m:con Congress Center Rosengarten in Mannheim stattfinden.

Der Kongress am 3. und 4. März 2009 wird wieder drei Konferenzen umfassen:

■ 11. Pharmatechnik-Konferenz

State-of-the-art Projekte der Pharmaindustrie stehen hier im Mittelpunkt. Neben den Bau- und Umbauprojekten der Pharmafertigung sowie Konfektionierung, die aus Betreiber-sicht vorgestellt werden, sind aktuelle Veränderungen in den die Technik betreffenden Regularien Thema dieser Veranstaltung. Wichtiges Element dieser Konferenz sind auch im nächsten Jahr die Betriebsbesichtigungen, wo sich die Teilnehmer ein eigenes Bild von der Umsetzung machen können. Unter anderem werden Boehringer Ingelheim (hochmodernes Logistik- und Verpackungszentrum), Merck in Darmstadt (Umbau des Sterilbetriebs) und Merz in Rheinheim (Ausbau der Fertigung) besucht werden können.

■ 5. Containment Konferenz

Der immer wichtiger werdende Umgang mit hochaktiven Substanzen in der Entwicklung und Produktion von sowohl Wirkstoffen als auch Arzneimitteln ist Thema der Containment-Konferenz. Experten aus der Pharmaindustrie stellen Ihnen gemeinsam mit Fachleuten aus Planung und Anlagenbau in der Praxis bewährte Konzepte vor. Vor allem die Frage „Wie viel Containment ist erforderlich“ wird anhand verschiedener Fallbeispiele erläutert.

Aktuell wird ein EMEA-Papier zu „Dedicated Facilities“ erwartet, welches eine Änderung des aktuellen GMP-Leitfadens sowie seines Annex 2 nach sich ziehen dürfte. Von

diesem Papier wird erwartet, dass es eine abschließende Aussage zur Festlegung einer Dedicated Facility für gewisse Substanzgruppen trifft, sowie die Rolle der Risikoanalyse im Umgang mit hochaktiven Substanzen eindeutig festlegt. Zu diesem Thema ist ein Behördenvertreter eingeladen.

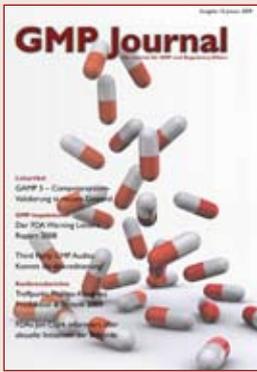
■ 3. Konferenz Aktuelle Technologien der Sterilherstellung

Der neue Annex 1 des EG-GMP-Leitfadens tritt zum 1. März 2009 bzw. zum 1. März 2010 in Kraft. Die Umsetzung dieser Vorgaben, aber auch immer größere Anforderungen an die Kontaminationssicherheit der Produkte, erfordern teilweise neue und auch kostspielige technologische Ansätze. Erwähnt seien hier die Anforderungen an die Umgebung für das Bördeln von Vials als auch der Trend hin zu Isolatoren und RABS (Restricted Access Barrier System = Bereiche mit Zugangsbeschränkung). Die Konferenz beleuchtet aus den Blickwinkeln der pharmazeutischen Betreiber, der Anlagenplaner und der Anlagenbauer die aktuellen Entwicklungen auf dem Markt, beleuchtet deren Vor- und Nachteile und bewertet sie auf ihre Anwendbarkeit in der Praxis.

Neben den Konferenzen wird ein weiteres Highlight das **Pharma-Technologie-Forum** sein. Dieses ist für Kongress-Teilnehmer und Besucher der Fachausstellung an beiden Tagen der Konferenz kostenlos geöffnet. Informieren Sie sich hier über Neuerungen u.a. in den Bereichen der Technik, Qualifizierung sowie über Prozessgestaltung.

Großes Come-Together wird die **Abendveranstaltung am 3. März 2009 im Kongresszentrum** sein. Konferenzteilnehmer, Besucher der Fachausstellung und Fachaussteller sind hier zu einem weiteren Austausch in angenehmer Atmosphäre mit Essen und Unterhaltungs-Programm eingeladen.

Mehr Infos und Anmeldung unter
www.pharma-kongress.de



Januar 2009

Inhalt

Leitartikel

4 GAMP 5 – Computersystem-Validierung in neuem Gewand

Schon die Vorgänger-Version des Leitfadens für Good Automated Manufacturing Practice (GAMP), GAMP®4, hatte sich als Standard für die Validierung computergestützter Systeme etabliert und galt als weltweit anerkannte Guideline. Die Überarbeitung des Leitfadens war jedoch aufgrund der aktuellen Entwicklungen im IT-Umfeld notwendig geworden.

GMP-Inspektionen

7 Der FDA Warning Letters Report 2008

Die Auswertung der Warning Letters der amerikanischen FDA an pharmazeutische Unternehmen im vergangenen Jahr zeigt keine wesentliche Veränderung in Bezug auf die Themen. Anders sieht es allerdings bei den Zahlen aus: im letzten Jahr haben wesentlich mehr Unternehmen die rote Karte von der Behörde bekommen als im Jahr davor.

10 Third Party GMP Audits: Kommt die Akkreditierung?

Immer wieder kommt es zu Diskussionen um Third Party GMP Audits, also um Audits, die von unabhängigen Dritten durchgeführt werden. Im besonderen geht es dabei um deren Akzeptanz. Die European Medicines Agency hat sich dazu aber schon 2006 in einem Q&A-Dokument geäußert und klar definiert, dass die Sachkundige Person des Arzneimittelherstellers diesen „Dritten“ auswählen und beauftragen muss. Kommt jetzt die Akkreditierung?

Konferenzberichte

11 Treffpunkt Pharma-Kongress 2009

Mittelpunkt des 2009er Kongresses bildet wieder die Pharmatechnik-Konferenz. Doch dieses Jahr stehen neben aktuellen Umbau- und Neubauprojekten auch neue Themen auf dem Programm. So geht es auch um Energiesparprojekte und Kosteneinsparungen durch Equipment aus Fernost, das auch in der Pharmaindustrie schon längst Einzug gehalten hat.

14 FDAs Jon Clark informiert über aktuelle Initiativen der Behörde

Wie es sich die amerikanische Food & Drug Administration (FDA) vorstellt, durch Verbesserung ihrer Regelungen zur noch mehr Qualität von Arzneimitteln beizutragen, stellte Dr. Jon Clark auf der letztjährigen Heidelberg PAT Conference vor.

Impressum

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG GmbH
Rischerstraße 8
69123 Heidelberg
HRB Mannheim Nr. 705125

Geschäftsführer: Oliver Schmidt
Redaktionsleitung: Oliver Schmidt, Wolfgang Heimes
Redaktion: Dr. Gerhard Becker, Dr. Günter Brendelberger, Dr. Robert Eicher,
Dr. Andreas Mangel, Sven Pommeranz, Oliver Schmidt, Wolfgang Schmitt,
Axel H. Schroeder.

Mitarbeiter dieser Ausgabe: Friedericke Gottschalk, Prof. Hartmut Hensel.

Grafikkonzept & Umsetzung: Wolfgang Heimes
Druck: KNOFF DRUCK MEDIA GmbH
Mannheimer Straße 62

68535 Edingen-Neckarhausen
Kontakt: info@concept-heidelberg.de

Nachdruck von Text- und Bildmaterial, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion.

Editorial

„Beyond our borders“ – FDA auch in Europa?

Die FDA hat eine neue Initiative gestartet, sie heißt: „Beyond our borders“.

Damit reagiert die FDA auf den Umstand, dass mehr und mehr Arzneimittel und Wirkstoffe in die USA importiert werden und die Überwachung der Hersteller in Bezug auf das Einhalten der GMP-Anforderungen neue Maßnahmen erfordert.

Kern dieser Initiative ist der Ausbau der Zusammenarbeit mit Arzneimittelbehörden anderer Länder und vor allen die Etablierung von FDA Offices. In China wurden bereits vier Inspektorate eröffnet, weitere, u.a. in Indien und Südamerika, sind bereits in der konkreten Umsetzungsphase.

Dass die FDA ein oder mehrere Büros in Europa eröffnen könnte, war lange Zeit für unmöglich erachtet worden. Jetzt hat die FDA dies aber mit der „Beyond our borders“-Initiative publiziert. Demnach werden auch auf die europäischen Hersteller Veränderungen zukommen. Wird es daher zukünftig unangekündigte Inspektionen wie in den USA geben?

Das vorliegende GMP-Journal hält Sie mit weiteren GMP Entwicklungen auf dem Laufenden.

Wir wünschen Ihnen wieder viel Spaß beim Lesen dieser Ausgabe.

Oliver Schmidt

GAMP 5 – Computersystem-Validierung in neuem Gewand



Friedericke Gottschalk und Hartmut Hensel*

Seit März 2008 ist die englische Version 5 und seit Dezember 2008 die deutsche Version des GAMP-Leitfadens veröffentlicht. Wie bei den Vorgängerversionen war zu erwarten, dass die Anforderungen an die Computervalidierung (CSV) weiter steigen, wurden doch die Restriktionen an das Entwicklungsmodell (V-Modell) von Version zu Version verschärft. Diesmal jedoch hat es die GAMP-Gruppe geschafft, uns zu überraschen, denn der GAMP 5 vollzieht bei vielen bisherigen Anforderungen eine Kehrtwende. Nahezu jede Seite des 360-seitigen Werkes spricht von wirtschaftlicher Validierung, von der Fokussierung auf das Wesentliche.

Beim Durchblättern des GAMP 5 suggerieren uns sowohl der Umfang als auch neue Kapitel wie beispielsweise „Daten-Migration“, „Stilllegung von Systemen“ sowie eine Reihe zusätzlicher Systembetriebs-Themen und eine neu aufgenommene Sammlung spezieller Themen zunächst ein Mehr an Validierungstätigkeiten. Der Inhalt eines jeden Kapitels fokussiert jedoch konsequent auf die Risiken für die Patientensicherheit, die von dem computergestützten System ausgehen könnten sowie auf die Nutzung der qualitätssichernden Tätigkeiten des Lieferanten. Dazu gehören zum Beispiel dessen Systemtests und dessen Dokumentationspflichten, um einerseits die Validierungsaufwendungen auf das Notwendige zu beschränken und andererseits die verbleibenden Aufwendungen so kostengünstig wie möglich zu gestalten.

Anpassung an ein gewandeltes Umfeld

In den zurückliegenden Jahren haben sich sowohl die Vorschriften und Sichtweisen der Behörden (hier insbesondere

re der FDA) als auch die in der pharmazeutischen Industrie eingesetzten Verfahrensweisen zur Validierung massiv gewandelt. Neue Konzepte wurden entwickelt und eingesetzt. Ein besonderer Fokus wurde auf die Produkt- und die Prozesskenntnis gelegt. Beide sind entscheidend dafür, dass hohe Produktqualität und, damit verbunden, hohe Patientensicherheit gewährleistet werden kann. Deshalb werden Produkt und Prozess einer stärkeren analytischen Betrachtung unterzogen. Das hat dazu geführt, dass die Produktqualität bereits im Entstehungsprozess – also im Entwurf der Produkte und der Herstellprozesse – berücksichtigt wird und dass über ein integriertes Risikomanagement bewertet wird, welche Produkt- und Prozessparameter starken Einfluss auf das Endprodukt und damit die Patientensicherheit haben. So wird versucht, diese Einflüsse zu reduzieren. Diese Konzepte sind in verschiedene Initiativen und Vorschriften eingeflossen. Beispiele dafür sind die FDA-Initiative „cGMP for the 21st Century“, die ICH Guidelines Q8 bis Q10, der Annex 20 zum EG-GMP-Leitfaden, oder der ASTM E2500 (Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment). GAMP 5 hat sich diesen Konzepten weitgehend angepasst und empfiehlt nicht nur den Einsatz, sondern leitet daraus auch die Möglichkeit ab, die Validierungsaufwendungen zu reduzieren, ohne dabei die Patientensicherheit mehr zu gefährden.

Vollständige Integration des Risikomanagement

Der Gedanke, die Validierung ausschließlich auf das Patientenrisiko zu konzentrieren, klang bereits im GAMP 4 an. Dort stand allerdings das Risikokapitel eher separat und

war kaum integriert in den gesamten Life-Cycle des Systems. In die Ausgestaltung der Tätigkeiten während des Systembetriebs war die Risikobeobachtung nicht eingeflossen. Im GAMP 5 ist das Risikomanagement nun vollständig integriert – vom Erstellen des Lastenheftes (URS) bis zur Stilllegung des Systems. Risikomanagement reduziert sich nicht mehr allein auf die Risikoanalyse während der Projektierungsphase, sondern es umfasst die Beobachtung möglicher Risiken während der gesamten Nutzungsphase. Werden Risiken während des Systembetriebs erkannt, sollte das System so verändert werden, dass diese Risiken reduziert werden.

Dieses Vorgehen wurde bereits 2001 in der ISO 14971 „Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ beschrieben, die für die medizintechnische Industrie gilt. Dieser Ansatz wurde mit der ICH Q9 auch für die Pharmaindustrie aufgegriffen und ist nun auch in den EU-Vorschriften als Anhang 20 des EG-GMP-Leitfadens verankert.

Verlagerung von Aufgaben auf die Lieferanten

Galt bis GAMP 4 der Lieferant bzw. die Entwicklerfirma von Software-Produkten eher als „Auszubildende(r)“, so möchte GAMP 5 dem Lieferanten so viel wie möglich an Qualifizierungs- bzw. Validierungstätigkeiten überlassen. Zitat: „Maximieren Sie den Lieferanteneinfluss, nutzen Sie Lieferantendokumente, vermeiden Sie Doppelarbeit“.

Natürlich muss das regulierte Unternehmen weiterhin qualitätssichernde Tätigkeiten durchführen. Diese sollten jedoch ein striktes Lieferanten-Management inklusive Lieferantenbeurteilung und Auditierung in den Vordergrund stellen und weniger die Durchführung der Test- und Dokumentationstätigkeiten für das einzelne System im eigenen Unternehmen. Das Kundenunternehmen darf sich bei qualifizierten, freigegebenen Lieferanten aus der Kontrolle des Entwicklungsprozesses und auch aus den Tests zurückziehen. Baut das regulierte Unternehmen intensiv auf den Qualifizierungstätigkeiten seiner Lieferanten auf, so bedeutet das zwingend die Beobachtung dieser Lieferanten über den gesamten Lebenszyklus der Produkte. Lediglich ein Lieferantenaudit zu Projektbeginn durchzuführen, wie es derzeit oft vorkommt, genügt dazu nicht.

Selbst das Kapitel „Daten-Migration“ ordnet GAMP 5 den Tätigkeiten zu, die auf Lieferanten übertragbar sind. Ein Kapitel zu diesem Thema war im Übrigen dringend nötig, denn fehlerhafte Migrationsprogramme, unvollständige Prüfungen der Daten nach Datenübertragung auf das neue System sowie unzureichende Dokumentation kennzeichnen in aktuellen Projekten – immer noch – diese qualitätskritische Phase.

Zulässigkeit vieler Entwicklungsmodelle

Galt das V-Modell bisher als Standard für die Entwicklung von computergestützten Systemen für die regulierte In-

dustrie, so ist es im GAMP 5 nur noch ein Modell unter vielen. Nun ist jedes Life-Cycle-Modell zulässig, mit dem Qualität in das System hinein entwickelt wird (Quality by Design). Damit sind agile Software-Entwicklungsmodelle erlaubt. Agil bedeutet, es muss nicht zuerst ein vollständiges Lastenheft fertig gestellt und unterschrieben sein, bevor das Pflichtenheft und daran anschließend die Entwurfspezifikation erstellt wird. Es ist zulässig, ein Lastenheft rudimentär zu erstellen und dieses später zu verfeinern, währenddessen bereits mit der Entwicklung des Systems begonnen werden kann. GAMP 5 empfiehlt uns sogar, Dokumente lange im Entwurfsstatus, d.h. leicht änderbar zu halten. Im V-Modell von GAMP 4 war es nicht zulässig, ein Pflichtenheft zu erstellen, geschweige denn freizugeben, bevor nicht das Lastenheft freigegeben war. GAMP 5 ist damit bei aktuellen Software-Entwicklungsmodellen angekommen, die sich in den letzten Jahren verbreitet haben und durch die die Objektorientierung beeinflusst wurden. Das Entwicklungsmodell ist nun zweitrangig, wenn der Lieferant und die Qualität des Ergebnisses ausreichend kontrolliert werden.

Die GAMP®5-Konferenz



Über 400 IT-Spezialisten haben am 9./10. Dezember im Mannheimer m:con Kongresszentrum Rosengarten die Neuheiten der 5. Auflage des Leitfadens für Good Automated Manufacturing Practice (GAMP®5) diskutiert. Die Konferenz, die gleichzeitig auch offizieller Publikationsstart der deutschen Version war, wurde gemeinschaftlich von der DACH-Organisation (Deutschland, Österreich und Schweiz) der International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), der Arbeitsgemeinschaft Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV), CONCEPT HEIDELBERG, dem Verein Deutscher Ingenieure (VDI) sowie dem Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik (VDE) organisiert. Ankündigungen zur nächsten GAMP-Konferenz finden Sie unter www.gamp-dach.de.

Aufwand auf Software-Kategorien zugeschnitten

Die Software-Kategorien existierten auch in den Vorgängerversionen des GAMP 5, doch war, insbesondere bei produktionsferneren IT-Systemen, nie so ganz klar, wie denn der Aufwand damit maßgeschneidert werden kann. Im Grunde lief die Validierung bei diesen Systemen dann doch eher auf den Gesamtumfang, also auf Kategorie 5 hinaus.

GAMP 5 trägt nun der Tatsache Rechnung, dass ein Großteil der im GxP-Umfeld eingesetzten Systeme eher einer der Kategorien 3 (Standard) oder 4 (konfigurierbar) entsprechen und heute nur selten Individualentwicklungen der Kategorie 5 benötigt werden. Wenn Individualentwick-

lungen nötig sind, sind dies eher Ergänzungen zu Kategorie-4-Systemen, zum Beispiel bei SAP, als komplette Neuentwicklungen. GAMP 5 gibt uns damit exakter vor, was wir im Einzelnen per Kategorie an Dokumentation (Spezifikation bis Test) erstellen sollten oder beim Lieferanten einfordern müssen. Die Kategorie 2 wurde gestrichen, und in Kategorie 1 befinden sich jetzt auch Infrastruktur-Werkzeuge wie beispielsweise Monitoring-Tools oder Viren-Scanner. Werkzeuge der IT-Infrastruktur werden als weit entfernt von Patientenrisiken eingestuft.

GAMP 5 zeigt nun auch erstmals auf die Kategorien angepasste V-Modelle, die klar hervorheben, was unter GMP-Gesichtspunkten zu spezifizieren und zu testen ist. Damit wird auch klar gemacht, was eben nicht den GMP-Regulativen direkt unterliegt. So wird dargestellt, dass z.B. die Entwicklung eines konfigurierbaren Basissystems, das dann später für die spezifische Anwendung in einer GMP-Umgebung konfiguriert wird, zunächst keinen GMP-Vorschriften, sondern lediglich anerkannten Qualitätsvorschriften unterliegt. Im Rahmen der Validierung ist somit nur noch die spezifische Anwendung und die Eignung und Einhaltung des Qualitätsmanagement-Systems des Lieferanten zu betrachten.

Ist die Computertechnik vollständig in Produktionsanlagen oder Laborsysteme integriert, d.h. handelt es sich um Systeme, die ohne Programmierung kaum funktionsfähig sind, empfiehlt GAMP 5, keine eigene Computervalidierung durchzuführen, sondern diese in die Qualifizierung der gesamten Anlage zu integrieren.

Offenheit gegenüber Open-Source-Produkten

Heute steht eine Vielzahl von Open-Source-Produkten zur Verfügung. Beispielsweise sorgen 20000 Entwickler, die an dem weit verbreiteten Open-Source-Content-Management-System TYPO3 beteiligt sind, für eine bessere Qualitätssicherung als zahlreiche Einzel-Lieferanten, die für die regulierte Industrie Software entwickeln. Regulierte Unternehmen können diese Produkte einsetzen, wenn sie sich vom Qualitätsvorgehen überzeugt haben. Das bedeutet intensive Lieferantenbeobachtung.

Höhere Bedeutung: Testphilosophie

Hieß es im GAMP 4, dass Papierkopien zur Demonstration der Testergebnisse genutzt werden sollten und – falls diese nicht erstellt werden – ein Tester und ein Zeuge das Ergebnis dokumentieren sollten, empfiehlt jetzt GAMP 5, Papierkopien nur bei hoch risikobehafteten Funktionen zu erstellen. Wird auf Papierkopien verzichtet, seien keine zwei Unterschriften notwendig, da dies unwirtschaftlich sei. Tests sollen nicht unnötig dupliziert werden, insbesondere dann nicht, wenn der Lieferant ein gutes Testmanagement nachweist.

Aufgewertet wurde der Inhalt des Teststrategie-Dokuments, in dem unter Beachten der Ergebnisse der Risiko-

bewertung beschrieben werden soll, warum bestimmte Tests nur rudimentär, andere detailliert durchgeführt werden. Es soll begründet werden, warum bestimmte Funktionen so und nicht anders getestet werden. Damit wird der Testphilosophie, -strategie und -planung höhere Bedeutung zugemessen als den eigenen Tests, die ja vom Lieferanten durchgeführt werden können. Das Testphilosophie-Dokument liegt in der Verantwortung des regulierten Unternehmens. Es ist von seinem Strategiegedanken her dem Validierungsplan vergleichbar.

Fazit

GAMP 5 geht in der Reduktion einiger Validierungstätigkeiten so weit, dass es einem klassischen QA-Verantwortlichen, einem Inspektor oder einem Auditor für computergestützte Systeme bei Lohn- und Wirkstoffherstellern schwer fallen könnte, diesen geänderten CSV-Ansatz mit zu tragen. Da aber Vertreter der FDA und der Inspektionsbehörden weiterer Länder am GAMP 5 mitgearbeitet haben, ist die Sorge hinsichtlich der Verteidigbarkeit unbegründet.

GAMP 5 geht einen großen Schritt in die pragmatische Richtung, die Unternehmen anderer Industrien bereits seit längerem favorisieren. Werden Risikomanagement und qualitätssichernde Tätigkeiten des Lieferanten gezielt genutzt, muss die Auslagerung von Dienstleistungen keinen Qualitätsverlust für das Endprodukt bedeuten. Vielfältige Erfahrungen aus anderen Branchen, zum Beispiel aus der Automobilindustrie, zeigen, dass mit steigendem Anteil von Auslagerungen die Überwachung der Lieferanten strenger wird und damit die Qualität erhalten werden kann.

Wenn Qualifizierungstätigkeiten der Lieferanten stärker genutzt werden sollen, kann das regulierte Unternehmen das Entwicklungsmodell – früher V-Modell – einem Lieferanten nicht vorschreiben.

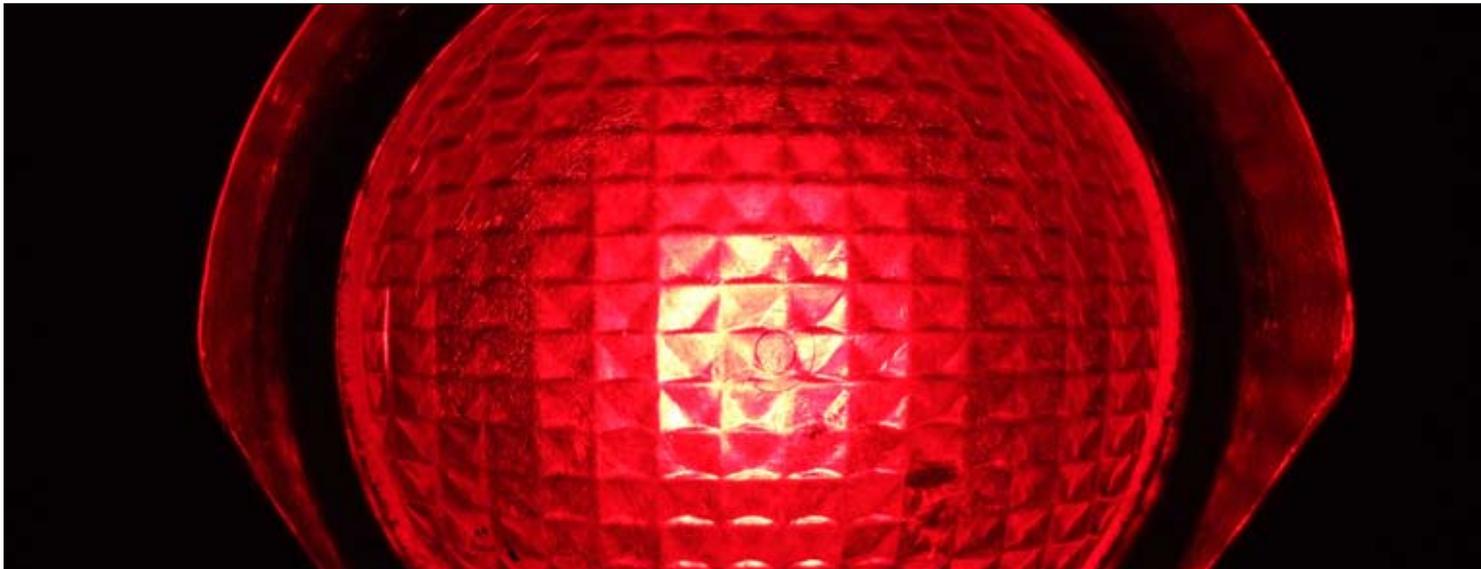
Ein nachhaltiges Lieferantenmanagement kann dem regulierten Unternehmen eine Menge Detailarbeit ersparen, es muss aber stärker in Strategiethemata wie Risikomanagement und Testphilosophie investieren. Das regulierte Unternehmen sollte sich nicht mehr im Einzeltest „verlieren“, da dies der Lieferant übernehmen kann. Werden neben diesen Aktivitäten auch die Software-Kategorien stärker einbezogen, kann das regulierte Unternehmen den eigenen Aufwand für die Qualifizierung und Validierung auf Wesentliches konzentrieren.

* Über die Autoren:

Prof. Dr.-Ing. Hartmut Hensel von der Hochschule Harz, Wernigerode, ist in führenden Positionen in verschiedenen deutschsprachigen und europäischen GAMP®-Committees und ist Übersetzer der deutschen GAMP®5-Version.

Friedericke Gottschalk absolvierte ein Studium der Informatik. Nach Tätigkeiten als Software-Entwicklungsingenieur und in der Qualitätssicherung war sie zwischen 2000 und 2008 bei der Chemengineering GmbH als Beraterin für CSV tätig. Seit 2009 ist sie selbständige Beraterin für „Computervalidierung“.

Der FDA Warning Letters Report 2008



Dr. Gerhard Becker

Die FDA beanstandet häufig die mangelhafte Nachverfolgung von Abweichungen und das Fehlen wissenschaftlich fundierter Prüfmethode in Qualitätskontroll-Labors.

Der Trend bei der Häufigkeit der ausgestellten Warning Letters mit Bezug auf den CFR Part 211 hat sich gewendet: im Fiskaljahr 2008 erhielten deutlich mehr Arzneimittelfirmen einen Warning Letter als im vorangegangenen Fiskaljahr. Auch die Medizinproduktehersteller standen vermehrt im Fadenkreuz der FDA; hier ist ein steiler Anstieg in der Anzahl der Warning Letters zu beobachten. Dagegen erreichte nur fünf Firmen, die im Bereich Blutprodukte und Blutverarbeitung tätig sind, ein Warning Letter.

Häufig wurden in den Warning Letters des Fiskaljahrs 08 Mängel bei der Überprüfung der Chargendokumentation im Zusammenhang mit der unzureichenden Aufklärung und Nachverfolgung von Abweichungen beanstandet. Auch in den Qualitätskontroll-Labors wurden zahlreiche Verstöße gegen die Regeln der Guten Herstellungspraxis („current GMP“), wie sie im Code of Federal Regulations (CFR Part 211) definiert sind, gefunden – wie z.B. das Fehlen wissenschaftlich begründeter Prüfmethode. Nachfolgend einige typische Beispiele im Originalwortlaut:

Anzahl der FDA Warning Letters (WL) in den Jahren 2006, 2007 und 2008			
	FY 2006	FY 2007	FY2008
WLs zu Part 211 (Drugs)	20	13	22
WLs zu Part 600, 606, 610, 630, 640, 680 (Blood, Blood Products, Biologicals)	10	6	5
WLs zu Part 820 (Medical Devices)	79	78	123

“Failure to adequately investigate a batch that does not meet its specifications [21 CFR § 211.192]. For example, no adequate laboratory investigation was performed...”

“Failure to thoroughly; investigate unexplained discrepancies or a batch or any of its components not meeting any of its specifications, failure to extend investigations to other batches of the same drug product and other drug products that may have been associated with the specific failure or discrepancy, and failure to ensure that written records of the investigation include conclusions and follow-up [21 C.F.R. § 211.192].”

Hinsichtlich Thema und Häufigkeit der GMP-Abweichungen fällt auf, dass ähnliche Verstöße wie in den Vorjahren beanstandet wurden. Die Zahl in Klammern bezieht sich dabei auf den Paragraphen im Code of Federal Regulation (CFR):

- Production record review (211.192)
- Laboratory Controls, general requirements (211.160)
- Written procedures, deviations (211.100)
- Responsibilities of quality control unit (211.22)

“Laboratory controls do not include the establishment of scientifically sound and appropriate test procedures ...”

“Failure to establish written procedures for production and process control ...”

“Failure to establish written procedures for production and process control ...”

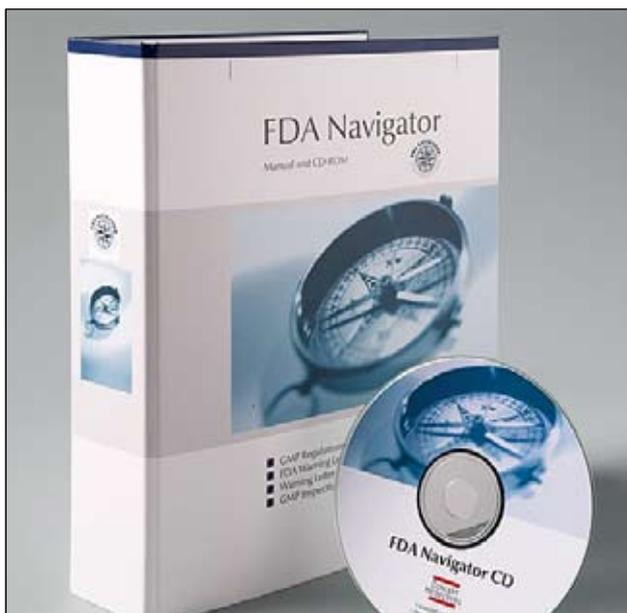
Die nachfolgende Tabelle zeigt die fünf häufigsten Mängel der Fiskaljahre 2006, 2007 und 2008 im Vergleich.

Die fünf häufigsten GMP-Mängel in den Warning Letters der Fiskaljahre 2006, 2007 und 2008			
Top Five Liste Nr.	Fiscal Year 2006	Fiscal Year 2007	Fiscal Year 2008
1	211.22 Subpart B – Organization and Personnel Responsibilities of quality control unit	211.160 Subpart I – Laboratory Controls General requirements 211.192 Subpart J – Records and Reports Production record review	211.192 Subpart J – Records and Reports Production record review
2	211.192 Subpart J – Records and Reports Production record review	211.22 Subpart B – Organization and Personnel Responsibilities of quality control unit	211.160 Subpart I – Laboratory Controls General requirements
3	211.67 Subpart D – Equipment Equipment cleaning and maintenance 211.166 Subpart I – Laboratory Controls Stability Testing	211.165 Subpart I – Laboratory Controls Testing and Release for Distribution	211.100 Subpart F – Production and Process Controls Written procedures; deviations
4	211.100 Subpart F – Production and Process Controls Written procedures; deviations 211.160 Subpart I – Laboratory Controls General requirements 211.165 Subpart I – Laboratory Controls Testing and Release for Distribution 211.194 Subpart I – Laboratory Controls Laboratory Records	211.113 Subpart F – Production and Process Controls Control of microbiological contamination	211.22 Subpart B – Organization and Personnel Responsibilities of quality control unit
5	211.25 Subpart B – Organization and Personnel Personnel qualifications 211.84 Subpart E – Control of Components and Drug Product Containers and Closures Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures	211.42 Subpart C – Buildings and Facilities Design and construction features 211.67 Subpart D – Equipment Equipment cleaning and maintenance	211.42 Subpart C – Buildings and Facilities Design and construction features 211.84 Subpart E – Control of Components and Drug Product Containers and Closures Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures

Die fünf häufigsten GMP-Mängel in den Warning Letters der Fiskaljahre 2006, 2007 und 2008			
Top Five Liste Nr.	Fiscal Year 2006	Fiscal Year 2007	Fiscal Year 2008
5 (cont.)	211.137 Subpart G – Packaging and Labeling Control Expiration dating	211.68 Subpart D – Equipment Automatic, mechanical, and electronic equipment 211.188 Subpart J – Records and Reports Batch production and control records 211.194 Subpart I – Laboratory Controls Laboratory Records	211.110 Subpart F – Production and Process Controls Sampling and testing of in-process materials and drug products
			211.113 Subpart F – Production and Process Controls Control of microbiological contamination 211.165 Subpart I – Laboratory Controls Testing and Release for Distribution 211.188 Subpart J – Records and Reports Batch production and control records

Wie die Zusammenstellung zeigt, sind es im Wesentlichen die gleichen Themen, die in den häufigsten Warning Letters Zitaten der letzten drei Fiskaljahre auftauchen. Die Bereiche Qualitätskontrolle, die Überprüfung der Chargendokumentation, Nachverfolgung von Abweichungen sowie

die sonstigen Kernkompetenzen der Qualitätssicherung werden mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei künftigen FDA-Inspektionen genau unter die Lupe genommen. Ob der Trend zu mehr Warning Letters für Arzneimittelhersteller in Zukunft anhält, bleibt abzuwarten.



Der FDA Warning Letters Report 2008

- ... alle FDA Warning Letters zu cGMP-Abweichungen aus dem Zeitraum 2006 bis 2008 auf einen Blick
- ... jährliche Top 10 Liste
- ... Citations je CFR Paragraph und Monat - im Originalwortlaut

Verschaffen Sie sich schnell und unkompliziert einen Überblick - mit der „FDA Navigator“ CD-ROM von CONCEPT HEIDELBERG.

Preis: € 399,- (jährliches Update der Guidelines-CD inklusive Warning Letters Report: € 199,-)

CONCEPT HEIDELBERG • Rischerstr. 8 • 69123 Heidelberg
Telefon: (06221) 84 44-0 • Fax: (06221) 84 44-34
www.concept-heidelberg.de • info@concept-heidelberg.de

Third Party GMP Audits: Kommt die Akkreditierung?

Oliver Schmidt

Immer wieder wurde in der Vergangenheit das Thema der Akzeptanz von sogenannten Third Party GMP Audits aufgeworfen. Dabei geht es um Audits bei Herstellern von Wirk- und Hilfsstoffen, die durch unabhängige „Dritte“ durchgeführt werden.

Die am häufigsten gestellte Frage lautet: Welche Parteien gelten als unabhängige Dritte?

Dazu hat die EMEA bereits im Juli 2006 eine klare Aussage getroffen und dazu ein Questions & Answers Dokument veröffentlicht. Die darin genannten Kriterien haben eine Kernforderung: Die QP des Arzneimittelherstellers muss diese dritte Partei, also die Organisation, die das Audit durchführen soll, auswählen und beauftragen. Darüber hinaus wird betont: *„Conflicts of interest could arise for example from: A commercial relationship between the organisation performing the audit and the organisation being audited.“*

Konkret heißt das: Beauftragt der Wirkstoffhersteller selbst oder der

involvierte Händler das Audit, ist die Unabhängigkeit nicht gegeben.

Aufgrund des am 10. Dezember 2008 vorgelegten Entwurfs zur Änderung der Directive 2001/83 sollen zukünftig, also nach Gültigwerden der finalen Version (voraussichtlich im Jahr 2010), Third Party Organisationen bestellt bzw. akkreditiert werden. Wie dieses Verfahren der Akkreditierung ablaufen soll, ist noch nicht definiert. Häufig wird mit der Akkreditierung die Normenreihe 17020 verbunden. Diese hat aber bis heute keinerlei Relevanz im GMP-Umfeld, und das wird sich aller Voraussicht nach auch nicht ändern.

Unter Akkreditierung in diesem Zusammenhang ist zu verstehen, dass nicht Normungsorganisationen, sondern die überwachenden Arzneimittelbehörden der Mitgliedsstaaten auf Basis der pharmazeutischen Regelwerke Third Party Organisationen benennen. In dem Entwurf zur o.g. Directive heißt es unter Buchstabe f, Unterabsatz 1:

„f) die Grundsätze und Leitlinien guter Herstellungspraxis für Arzneimittel einzuhalten und als Ausgangsstoffe nur Wirkstoffe zu verwenden, die gemäß den ausführlichen Leitlinien guter Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe hergestellt wurden. Zu diesem Zweck überprüft der Inhaber der Herstellungserlaubnis entweder selbst oder durch eine von der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats dafür akkreditierte Stelle, ob der Wirkstoffhersteller seinerseits die gute Herstellungspraxis einhält.“

Unabhängig davon, wie die konkrete Umsetzung der Directive erfolgen wird: Die Third Party Organisationen müssen von den Arzneimittelherstellern, d.h. deren QPs beauftragt werden, das Audit durchzuführen. Derzeit genügen nur wenige Organisationen diesen Anforderungen. Dazu zählt das Audit-System der APIC. Speziell für Hilfsstoffe will die IPEC in Zusammenarbeit mit der EFCG ein Programm entwickeln. Darüber informiert u.a. die 4th EFCG Pharma Business Conference am 13.-14. Mai 2009 in Brüssel (siehe dazu auch www.efcg-conference.org).

Das Third Party Audit Programm der APIC

Das APIC Audit Programme ist ein „Third Party Audit Programme“, um Hersteller von Active Pharmaceutical Ingredients (APIs – Wirkstoffe) zu auditieren. Dieses Programm wurde von der APIC, einer Sektorgruppe des europäischen Verbandes der Chemischen Industrie (CEFIC) entwickelt. Ziel des Programms ist es, unabhängige und vereinheitlichte Audit Reports zu erstellen. Die Audits werden auf Basis der ICH Q7 (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients) und unter Bezug auf den APIC Auditing Guide durchgeführt. Die Teilnahme ist freiwillig und nicht auf APIC-Mitgliedsunternehmen beschränkt.

Zur Umsetzung des Programms wurde im Dezember 2002 das „API Compliance Institute“ gegründet. Die Grundlage für die Durchführung der Audits bildet ein um-

fangreicher „Auditing Guide“. Dieser Guide ist mit diversen Anhängen im Internet unter www.apic.cefic.org kostenlos verfügbar. Ein besonderer Aspekt dieses Audit-Programms besteht darin, dass so genannte „Shared Third Party Audits“ durchgeführt werden können: Mehrere Arzneimittelhersteller, die denselben Wirkstoff von einem Wirkstoffhersteller beziehen, geben das Audit in Auftrag und „teilen“ sich den Audit Report. Mehr Details über das Programm sind unter www.api-compliance.org zu finden.

Das Ausbildungsprogramm für Auditoren kann unabhängig von der optionalen Zertifizierung besucht werden. Die aktuellen Termine sind unter www.ichq7-week.org abrufbar.



Treffpunkt Pharma-Kongress Produktion & Technik 2009

Dr. Robert Eicher

Schon seit den Anfängen des Pharma-Kongresses bildet die Pharmatechnik-Konferenz den Kern dieser Großveranstaltung. Und auch in 2009 stellt die Konferenz wieder außergewöhnliche Umbau- und Neubauprojekte vor. Dieses Mal wird der Umfang aber um weitere Themen ergänzt. So geht es um Energie-Einsparungen, die die Pharmatechnik zurzeit bewegen, um Einsatz von kostengünstigem Equipment aus Fernost und um die Auslegung des neuen Annex I aus Behördensicht. Insgesamt sind die Bereiche Steriltechnik, Herstellung fester Arzneiformen und die Verpackung vertreten.

Nach wie vor sind außerdem Betriebsbesichtigungen wieder ein wesentlicher Bestandteil der Pharmatechnik-Konferenz, lässt sich doch die technische Umsetzung am Besten durch einen Besuch vor Ort erfassen. Drei bekannte Pharma-Firmen öffnen am 3. März Ihre Pforten für die Teilnehmer der Pharmatechnik-Konferenz: Merck, Boehringer Ingelheim und Merz.

Merck stellt die Modernisierung des Sterilbetriebs vor, der auch besichtigt werden kann. Innerhalb von nur vier Jahren – von 2003 bis 2007 – wurde der gesamte Sterilbereich erneuert

und Räumlichkeiten wie Equipment auf den neuesten Stand der Technik gebracht. Herausfordernd waren hier die Umsetzung innerhalb der bestehenden Räume sowie der Umbau bei laufender Produktion.

Die Firma Merz in Reinheim stellt ebenfalls ein Umbauprojekt bei laufender Produktion vor. Neben einer Anpassung an die cGMP-Vorgaben hinsichtlich Lüftungsanlagen und des Innenausbaus war hier die gleichzeitige Effizienzsteigerung durch prozessorientierte Auslegung der verschiedenen Technologien Ziel des Projekts.

Das dritte Projekt, das ebenfalls besichtigt werden kann, ist das Logi-Pack Center von Boehringer Ingelheim in Ingelheim. Das neue Verpackungskompetenz-Center mit 10.000m² Produktionsfläche für die Verpackung innovativer Arzneimittel wurde mit einem beeindruckenden Automatisierungsgrad umgesetzt. Sowohl das Zonenkonzept wie auch der Einsatz fahrerloser Transportfahrzeuge sind sehenswert und zukunftsorientiert.

Ein Neubauprojekt stellt pharma hameln aus Hameln vor. Hier wurde eine neue Sterilfabrik für Arzneimittel errichtet, die vorzugsweise in Krankenhäusern und der Intensivmedizin

eingesetzt werden. Die Besonderheiten des Bauprojekts liegen in der Geschwindigkeit, mit der es umgesetzt wurde: von Planungsstart bis zur Erteilung der Herstellerlaubnis benötigte das Unternehmen nur zwei Jahre, ohne dabei weder Funktionalität noch Ästhetik des Gebäudes zu vernachlässigen. Die Sterilproduktion wurde hier mittels RABS Technologie verwirklicht.

Ein weiterer Neubau ist mit der neuen Produktionsanlage für feste Arzneiformen der Firma Hermes in Wolfsberg im Programm. Hier wurde zur Optimierung der Prozessabläufe ein Neubau aus 2001 erweitert.

Zum Thema Energie-Einsparungen in der Pharma-Industrie wird das Energiesparprojekt der Firma Merck in Darmstadt vorgestellt. Neben praktischen Beispielen zu Energieeffizienz und Nachhaltigkeit wird hier auch die Erfolgskontrolle im Projekt beleuchtet.

Der neue Annex I, der ca. zeitgleich mit der Konferenz in Kraft tritt, ist wohl eines der wichtigsten neuen Dokumente für die Pharmatechnik im Sterilumfeld in 2009. Obgleich bereits viel diskutiert, sind einige Punkte der praktischen Umsetzung bis dato noch

offen geblieben und müssen erst noch mit der zuständigen Behörde im Detail besprochen werden. Im Vortrag werden Anforderungen aus Behördensicht dargelegt. Den Schwerpunkt hierbei bilden die Konsequenzen für die Ausrüstung und das Reinraum-Monitoring.

Kosteneinsparungen stehen zurzeit hoch im Kurs. Dies kann auch ein Motiv sein, auf kostengünstigere Ausrüstungen aus Fernost zurückzugreifen. Der Frage, ob dies sinnvoll und im Endeffekt wirklich Kosten sparend ist, ging die Firma Novartis nach. Am Beispiel von Equipment zur Herstellung fester Formen wird dies sowohl aus pharmazeutischer als auch aus technischer Sicht kritisch beleuchtet und die Erfahrungen vorgestellt.

Fachausstellung und Pharma-Technologie-Forum

Wie auch schon in den letzten Jahren bietet die Konferenz auch 2009 wieder die Gelegenheit, sich auf der Fachausstellung bei über 50 Ausstellern über deren Neuigkeiten zu informieren (siehe auch Ausstellerliste). In die-

sem Jahr neu dazu gekommen ist das Pharma-Technologie-Forum, in dem Aussteller in kurzen Präsentationen ihre neuesten Technologien und Dienstleistungen präsentieren.

Neu ist auch, dass sowohl Fachausstellung als auch Forum an beiden Tagen des Kongresses für den kostenlosen Besuch geöffnet sind. Allerdings ist vorab eine Registrierung auf der Website des Kongresses unter www.pharma-kongress.de notwendig.

5. Containment Konferenz

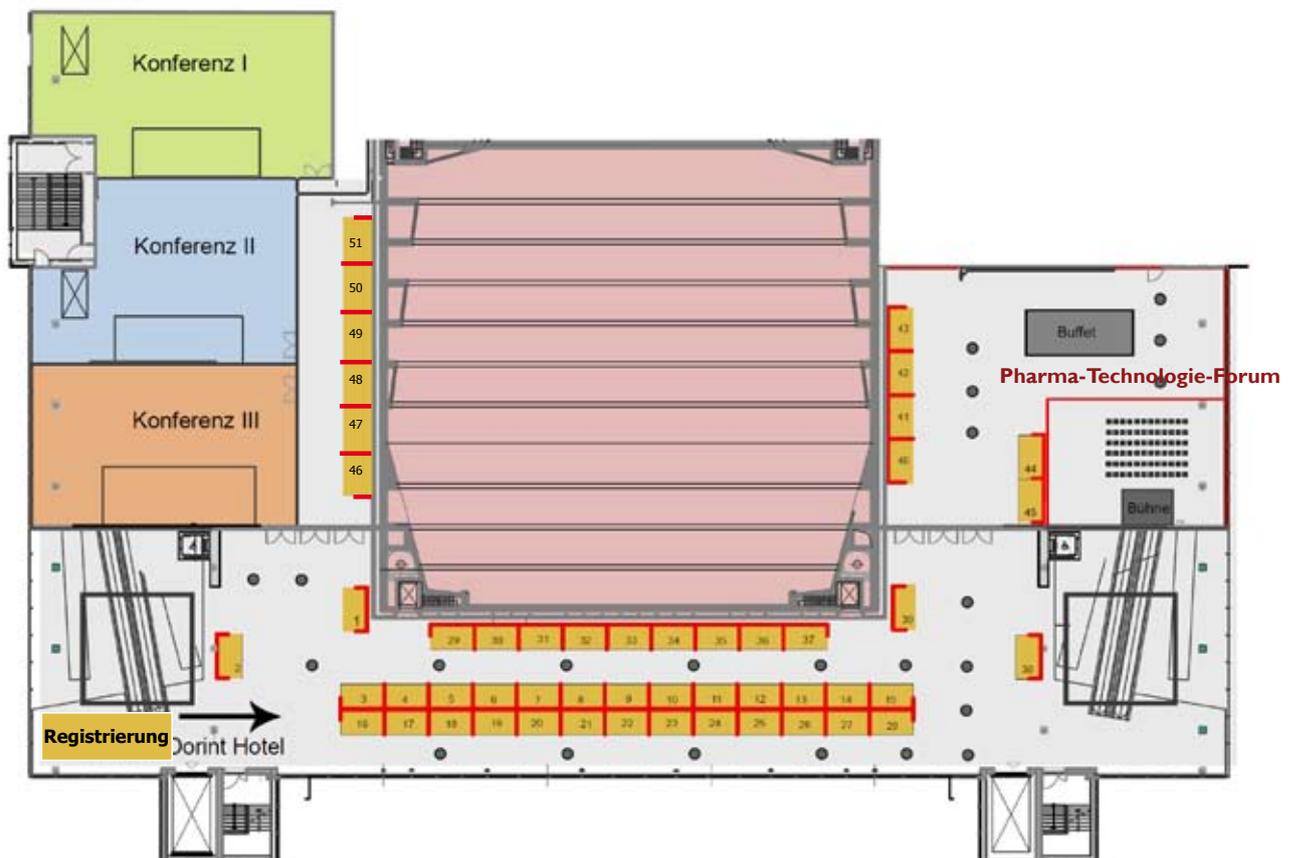
Der Umgang mit hochaktiven Substanzen steht im Mittelpunkt der zweiten Konferenz des Pharma-Kongresses, insbesondere die betriebliche Umsetzung der Ergebnisse der Gefährdungsanalyse mittels technischer und organisatorischer Maßnahmen.

Die zentrale Frage, mit der sich viele Pharma-Firmen, die neue hochpotente Wirkstoffe in der Pipeline haben, konfrontiert sehen, ist, wie viel Containment für das einzelne Produkt sinnvoll und erforderlich ist. Wie kommt man also von den mehr oder

weniger vollständigen toxikologischen Einschätzungen der Stoffe zu einem technisch umsetzbaren Konzept? Dieses wird auf der Konferenz ebenso theoretisch wie praktisch behandelt, also Berechnungen von Grenzwerten (iOELS, DELs), Nutzung von Risikoanalyse-Tools und Erfahrungsberichte mittels Case Studies aus den Bereichen Wirkstoffproduktion, feste Arzneiformen und sterile Arzneimittel.

Zu den Highlights dieser Konferenz gehört die hoch automatisierte und preisgekrönte Newcon Facility der Firma Pfizer in Illertissen, die auch als Gesamtsieger des Facility of the Year Awards ausgezeichnet wurde.

Eine große Rolle spielt auch die Kostenfrage. Oftmals steht zu dem frühen Zeitpunkt, bei dem über Grenzwerte und Gefährdung durch ein neues Produkt gesprochen wird und gesprochen werden muss, noch nicht genau fest, in welchen Mengen dies künftig produziert werden wird. Somit sind auch die Investitionskosten und der Return of Invest nicht genau kalkulierbar. Der Einsatz persönlicher Schutzausrüstung kann eine wirt-



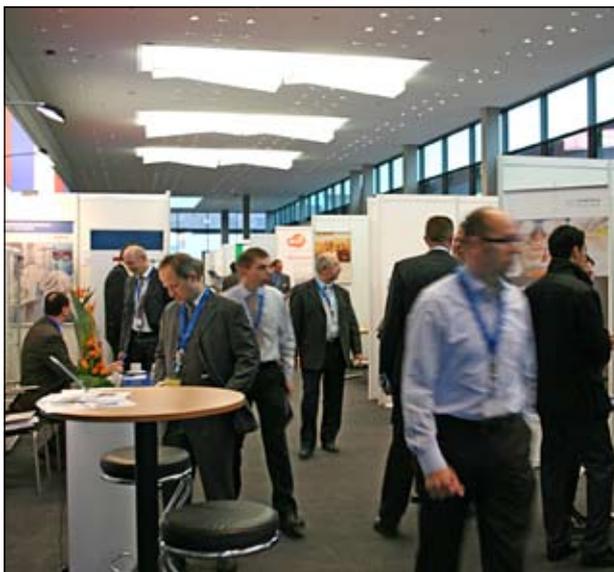
Stand	Firma
1	Weiss GWE GmbH & BDK GmbH
2	Uhlmann VisioTec GmbH
3	Bausch + Ströbel Maschinenfabrik Ilshofen GmbH & Co. KG
4	Optima Group Pharma GmbH
5	Grundfos GmbH
6	GIG Karasek GmbH
7	Herding GmbH Filtertechnik
8	Systec & Services GmbH
9	Atec - Steritec GmbH
10	Skan AG
11	GE Sensing & Inspection Technologies
12	Avestin Europe GmbH
13	Rotan GmbH
14	ServoTech GmbH
15	Chemengineering Gruppe
16	BSR Ingenieurbüro
17	SISTO Armaturen S.A.
18	MCE Industrietechnik Salzburg
19	NNE Pharmaplan GmbH
20	Steris Deutschland GmbH
21	Festo AG & Co. KG
22	Heitec AG
23	Rota Verpackungstechnik GmbH & Co. KG
24	EFAFLEX Tor- und Sicherheitssysteme GmbH + Co. KG
25	Concept GMP Engineering

Stand	Firma
26	Borer Chemie AG
27	SED Flow Control GmbH
28	Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH
29	GEA Diessel GmbH
30	GEA Pharma Systems
31	GEA Tuchenhagen GmbH
32	Glatt GmbH
33	Dohm Pharmaceutical Engineering
34	CCS Messgeräte Vertriebs-GmbH
35	Felten GmbH
36	Ebro Electronic GmbH & Co. KG
37	AFC Air Filtration & Containment GmbH
38	Groninger & Co. GmbH
39	Erdt Concepts GmbH & Co. KG
40	GEMÜ Gebr. Müller Apparatebau GmbH & Co. KG
41	Orbimatic GmbH
42	Christ Pharma & Life Science GmbH
43	Neumo GmbH & Co. KG
44	Wilhelm Werner GmbH
45	PINK GmbH Thermosysteme
46	Triplan AG
47	Pharmaserv GmbH & Co. KG
48	Robert Bosch GmbH
49	bioMérieux Deutschland GmbH
50	Buss-SMS-Canzler GmbH
51	Dockweiler AG

schaftlich sinnvolle Alternative sein. Der Frage, was diese Schutzanzüge zu leisten vermögen, wird auf der Konferenz ebenfalls nachgegangen – immerhin sind technische Maßnahmen gemäß Arbeitsschutz zu bevorzugen. Um den Einsatz praktisch zu veran-

schaulichen, ist auch eine Demonstration von Schutzanzügen Teil der Veranstaltung. Last but not least bleibt die Aufgabenstellung, die Güte seiner Containment-Lösung zu belegen. Der Arbeitgeber ist hier gut beraten, belastbare Messwerte vorlegen zu kön-

nen, wenn sich im Schadensfall der Staatsanwalt anmeldet. Die Durchführung von Containment-Messungen gemäß SMEPAC-Richtlinie sind daher ebenfalls Teil des Programms und werden theoretisch und praktisch erläutert.



Speziell für Leser des GMP Journals:

Wenn Sie an einer der drei GMP-Konferenzen des Pharma-Kongresses teilnehmen und bei der Buchung auf diese Anzeige verweisen, erhalten Sie kostenlos ein Exemplar des EU GMP Guide in deutscher Sprache.

- **Pharmatechnik-Konferenz**
3./4. März 2009, Mannheim
- **5. Containment-Konferenz**
3./4. März 2009, Mannheim
- **3. Konferenz Aktuelle Technologien der Sterilherstellung**
3./4. März 2009, Mannheim

Registrierung unter
www.pharma-kongress.de

FDAs Jon Clark informiert über aktuelle Initiativen der Behörde

Ein Perspektiven-Bericht

Dr. Günter Brendelberger

Bei der PAT Conference der Universität Heidelberg im vergangenen Oktober präsentierte Dr. Jon Clark, Associate Director for Program Policy, Office of Pharmaceutical Science, CDER, der amerikanischen Food & Drug Administration (FDA) die Vorstellungen der Behörde, wie sie künftig zur Verbesserung der Qualität von Arzneimitteln beitragen will.

- OBP Biotech
- NDMS Microbiology

Das Ziel der derzeitigen FDA-Initiativen hatte schon Janet Woodcock im Oktober 2005 formuliert: Die FDA will eine maximal effiziente, agile, flexible pharmazeutische Industrie, die zuverlässig Produkte mit einer hohen Qualität produziert, und das ohne all-

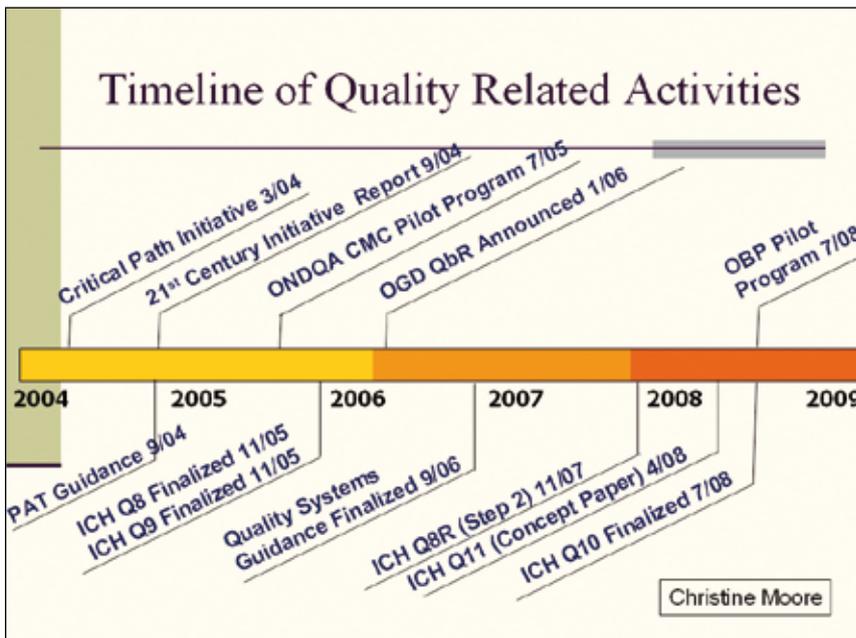
QbD Pilot-Programme

Clark stellte auch die Quality by Design (QbD) Pilot-Programme der FDA vor. Der "Question Based Review" (QbR) des ONDQA Pilot Program wurde laut Clark erfolgreich implementiert und auch von der FDA als Erfolgsgeschichte präsentiert, aber dieses Projekt war nicht perfekt: „Wir müssen sicher stellen, dass Verbesserungen auch zukünftig stattfinden!“

Der „Question Based Review“ ist eine allgemeine Vorgabe für eine wissenschaftliche und risikobasierte Bewertung der Produktqualität. Auch der QbR verwendet das CTD Zulassungsformat – noch besser das elektronische Format eCTD! Im Teil „Quality Overall Summary (QOS)“ ist die Produkt- und Prozessentwicklung zu beschreiben, und die pharmazeutischen Hersteller werden ermutigt, hierbei Quality by Design Konzepte zu verwenden. Mit diesem Verfahren können Firmen gegenüber der FDA Entscheidungen im Entwicklungsprozess begründen und die kritischen Parameter für ein Produkt oder für einen Prozess diskutieren. Durch diesen QbR-Ansatz hat die FDA jetzt die Erwartungen an die Industrie klarer definiert.

Wie geht es aber weiter mit dem Question Based Review (QbR)? Für 2009 sei eine erste Revision geplant, die die Erfahrungen der Industrie und der Reviewer berücksichtigen soll, so Clark.

Quality by Design (QbD) weitet sich außerdem auch in anderen Bereichen aus. So startet jetzt für biologische Produkte ein QbD Pilot Program.



Zeitschiene aller qualitätsbezogenen FDA-Aktivitäten

Warum sich die Dinge bei der FDA oft nur so langsam entwickeln, machte Jon Clark gleich zu Beginn seiner Präsentation deutlich: beispielsweise seien beim CMC Review Program des Office of Pharmaceutical Science sehr viele Partner innerhalb der FDA bei dem Thema „Chemistry Manufacturing and Controls (CMC)“ involviert. Dazu gehörten

- ONDQA New Drugs
- OGD Generics

zu starke regulatorische Überwachung. Jon Clark betonte, dass diese Formulierung schon mehrere Krisen überstanden hätte (u.a. auch den Heparin-Fall!) und in dieser Form immer noch gelten würde.

Der FDA-Vertreter ermutigte die pharmazeutische Industrie dazu, erfolgreiche Prinzipien und Praktiken von anderen Industriebranchen zu übernehmen.

Dieses Programm könne aber nur erfolgreich sein, wenn sich die Industrie auch beteilige.

Clark äußerte sich auch zum Thema Risiko-Management: „Die Industrie wendet das Risiko-Management nicht so an, wie sich die FDA das gewünscht hätte. Die Herangehensweisen müssen optimiert werden, da die Risiko-Management Werkzeuge helfen können, QbD zukünftig weiter zu entwickeln.“

Daneben stellte er das „Biotech Life Cycle Program“ vor, aus seiner Sicht ein schwieriges Konzept! Das Programm umfasst ein risikobasiertes Change Control System, und die FDA erwartet die Anwendung multivariater, statistischer Prozesskontrollen, um das Ergebnis eines Produktes vorhersagen zu können.

Anhand von zwei Beispielen (Dissolution-Profil in Abhängigkeit einer Polymer-Konzentration und On-Line NIR-Monitoring zur Bestimmung der Blend Uniformity) demonstrierte Clark, dass die Visualisierung von Spezifikationen und Limits bei der Bewertung sehr hilfreich sein kann. Eine gute graphische Darstellung kann leicht verstanden werden. Durch diese Visualisierung kann man einfach zeigen, dass ein bestimmter Prozess stabil ist.

Die alte Sichtweise auf die pharmazeutischen Herstellungsprozesse ging davon aus, dass durch ein statisch festgeschriebenes Herstellungsverfahren (Validierung!) auch die Qualität des Endproduktes gewährleistet sein müsste. Dieses alte Paradigma hat jedoch nicht berücksichtigt, dass man die Ausgangsparameter (z.B. die mechanistischen Eigenschaften der eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe) nicht starr festzurren kann. Das neue PAT-Paradigma berücksichtigt nun die Variabilität, die in den Herstellungsprozess eingebracht wird (z.B. durch unterschiedliche Qualitäten der Ausgangsstoffe) und erlaubt stattdessen jetzt die Messung und Steuerung der Prozessvariablen. Ziel ist es demnach, mit einem variablen Prozess auf die unterschiedlichen Schwankungen der Ausgangsstoffe reagieren und dadurch

sicher stellen zu können, dass ein Arzneimittel produziert wird, das in allen Punkten den Qualitätsanforderungen entspricht.

Durch den Einsatz von PAT wird die Qualität der Arzneimittel erhöht, u.a. durch repräsentativere Informationen zum Prozess und durch eine wissenschaftlich fundiertere Freigabeentscheidung. „PAT ist nicht die Antwort auf alle Fragen!“ machte Clark jedoch deutlich.

Life Cycle Management

Weiterhin beleuchtete der FDA-Referent auch den neuen Begriff „Life Cycle Management“. Hierzu gehören Änderungen an Prozessen, bei der Analytik, Verlagerung von Produktionsstandorten, Outsourcing, Transfer, etc. Wichtige Punkte beim Life Cycle Management sind:

- Risiko Management
- Process Tracking and Trending
- Knowledge Management
- Erhaltung und Aktualisierung des Modells

Clark betonte die Bedeutung der statistische Prozesskontrolle („this is a good thing“). Er forderte auf, Trends in den Produktionsprozessen entgegen zu wirken, bevor diese zum Problem würden.

Das OBP-Programm: Verbindung von Eigenschaften mit Prozess

Weiterhin ging Clark auf das OBP Pilot Program ein, das im Juni 2008 bekannt gegeben wurde. Durch dieses Programm sollen klinisch relevante Eigenschaften für Produkte, die aus Proteinen bestehen (und über OBP reguliert werden), mit den Herstellungsprozessen verlinkt werden. Gleichzeitig geht es auch um die Anwendung von QbD, sowohl in Supplements als auch in Original-Zulassungsanträgen. Firmen, die an diesem neuen OBP Pilot Program teilnehmen möchten, müssen ihren Antrag an die „Division of Dockets Management“ (FDA-2008-N-0355) senden.

Und was hat dies jetzt alles mit PAT zu tun? Ist PAT einfach nur eine Frage der Probenahme? Oder kann es unter dem Gesichtspunkt der Validierung abgehandelt werden? An dieser Stelle verwies Jon Clark auf die neue FDA Guideline zur Prozessvalidierung. Zum Zeitpunkt der Konferenz erwartete die Industrie noch deren Veröffentlichung, und inzwischen hat die FDA sie auch veröffentlicht (FDA Draft Guidance for Industry – Process Validation: General Principles and Practices, November 2008). In dieser Guideline finden sich nun viele Punkte, die Clark in seinem Vortrag in Heidelberg angesprochen hat (Product Life Cycle, Risiko Management, statistische Prozesskontrolle, Bewertung von Trends, etc.). Auch wird auf den möglichen Einsatz von PAT in diesem neuen Validierungsdokument der FDA hingewiesen.



Für den Umgang mit der Behörde gab der FDA-Vertreter am Ende der Konferenz den Teilnehmern eine simple Empfehlung: „Say what you do – do what you say!“

Heidelberg PAT Conference

Die Konferenz, die Concept Heidelberg in Kooperation mit der Universität Heidelberg organisiert, findet jährlich statt. Dieses Jahr ist sie vom 30. September – 2. Oktober geplant. Nähere Informationen können beim Autor dieses Beitrags erfragt werden (brendelberger@concept-heidelberg.de).

GMP Journal – Vorschau Ausgabe I I

April 2009:

Das GMP Journal erscheint 1/4 jährlich – für die kommende Ausgabe sind folgende Schwerpunktthemen geplant:

- > Der neue FDA Guide zur Prozessvalidierung
- > Konferenzberichte:
 - ECA-Konferenz zu Strategien gegen Arzneimittelfälschungen
 - IPEC-Konferenz
 - Vorbericht zur European GMP Conference

GMP Handbücher • GMP Regelwerke • GMP Checklisten



FDA Navigator mit Warning Letters Report Handbuch + CD ROM

Preis: € 399,-

Mit jährlichem Update der Guidelines-CD inkl. Warning Letters Report zum Preis von € 199,-

Anzahl

Ja Nein



FDA cGMP Guide

21 CFR 210/211 cGMP Guide in Englisch. Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm, Umfang: 40 Seiten

Preis: € 18,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 15,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 9,90/Stck.

Anzahl



EG GMP-Leitfaden inkl. Annexe

GMP-Leitfaden in Deutsch, mit Ausnahme der Textpassagen und Annexe, für die noch keine offizielle Übersetzung vorliegt. Zusätzlich enthalten: Übersetzung von Annex 13 und Annex 19 des QS Forums Schleswig-Holstein. Paperback im praktischen Format 14 x 15 cm, 303 Seiten

Preis: € 25,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 23,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 19,00/Stck.

Anzahl



14. AMG-Novelle

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) vom 5. September 2005.

Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm, Umfang: 230 Seiten

Preis: € 28,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stück € 25,-/Stck.

Bei Abnahme von > 50 Stck. € 20,-/Stck.

Anzahl



AMWHV mit amtlichem Kommentar

Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV, Ausfertigungsdatum: 03.11.2006, geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 26. März 2008 (BGBl. I S. 521). Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm, Umfang: 117 Seiten

Preis: € 18,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stück € 15,-/Stck.

Bei Abnahme von > 50 Stck. € 9,90/Stck.

Anzahl



FDA Aseptic Guide inkl. der deutschen Übersetzung

Vollständiger Text der FDA Guidance for Industry „Sterile Drugs produced by Aseptic Processing“. Deutsche Übersetzung, u.a. von Klaus Haberer, Mitglied der PDA Task Force zur Kommentierung der FDA Guidance.

Paperback im praktischen Format DIN A 5, Umfang: 62 Seiten

Preis: € 99,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 89,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 79,-/Stck.

Anzahl



ICH Q7 GMP für Wirkstoffe

mit Side-by-Side Gegenüberstellung und APICs How-to-do Document. Vollständiger Text der ICH Q7 GMP for APIs und Gegenüberstellung der Interpretation des Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). Paperback im praktischen Format 11,5 x 15 cm

Preis: € 49,-

Bei Abnahme von 10 bis 50 Stck. € 44,-/Stck.

Bei Abnahme von >50 Stck. € 39,-/Stck.

Anzahl



Checkliste FDA cGMP Guide (21 CFR 210/211)

Checkliste in **Deutsch und Englisch**, Umfang ca. 70 Seiten, inkl. Verweis auf die CFR-Paragraphen. Auf CD-ROM im PDF-Format (Diese Checkliste ist Bestandteil der FDA Navigator CD)

Preis: € 25,-

Anzahl



Checkliste EG-GMP-Leitfaden

Checkliste in Deutsch, Umfang ca. 30 Seiten. Auf CD-ROM im PDF-Format

Preis: € 20,-

Anzahl

Wir bestellen hiermit verbindlich obige Artikel:

Titel, Name, Vorname

Firma

Abteilung

Straße

PLZ/Ort

Telefon/Fax

E-Mail

Bitte senden Sie die Bestellung an: CONCEPT HEIDELBERG GmbH • Rischerstraße 8 • 69123 Heidelberg • Tel. (06221) 84 44-0 • Fax (06221) 84 44-34

Alle Preise zzgl. gesetzl. MwSt., Porto und Verpackung

ISSN 1863-6497