

GMP-Dialog 1: Technik für die Arzneimittelherstellung

Auf den GMP-BERATER-Tagen im Oktober 2019 fand der GMP-DIALOG zum Thema „**Technik für die Arzneimittelherstellung**“ statt. Dabei wurden die Fragen rund um das Thema von Teilnehmern gestellt und von den Experten im Rahmen einer lebhaften Diskussion beantwortet.

Experten: Dr. Rainer Gnibl, Ruven Brandes

Moderation: Wernfried Hübschmann

Protokoll: Dr. Doris Borchert

Die GMP-Anforderungen an die Ausrüstung und Räume für die AM-Herstellung steigen stetig. Viele Themenbereiche sind davon betroffen: Anlagenqualifizierung, Kalibrierung, Hygienic Design, Lüftungs- und Wasseranlagen oder Versorgungssysteme, alternde Anlagen. Die Technologien greifen auch immer mehr in die Herstell- und Kontrollprozesse ein. Technikabteilung und Lieferanten beschäftigen sich täglich damit. Welche Fragen ergeben sich daraus? Wer ist in welcher Verantwortung? Braucht die Technik mehr Mitspracherecht - auch regulatorisch?

Requalifizierung: Müssen Anlagen regelmäßig requalifiziert werden, wenn es ein gut funktionierendes Change Management gibt?

Dass dieses Thema nicht nur den Fragesteller beschäftigt, zeigte die lebhafte Diskussion unter den Teilnehmern des DIALOGS. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Wartung, Kalibrierung, Abweichungs- und Änderungskontrolle gewährleisten eine fortlaufende Kontrolle des Anlagenstatus. Voraussetzung ist allerdings, dass die Daten dokumentiert, zusammengeführt und ausgewertet werden. Diese Bewertung wird auch als „Review“ bezeichnet. Die Ergebnisse des Reviews sollten in einem separaten Dokument schriftlich zusammengefasst werden.

Der Review wurde eingeführt, um die Notwendigkeit physischer Tests im Sinne einer Requalifizierung zu vermeiden. Hierzu schreibt der Annex 15 in 4.1: „Ausrüstung, Einrichtungen, Betriebsmittel und Systeme sollten mit ausreichender Häufigkeit evaluiert werden, um zu bestätigen, dass sie in einem kontrollierten Zustand bleiben.“ Ein reiner Dokumenten-Review als Alternative zur Requalifizierung ist also zulässig, setzt aber voraus, dass aussagekräftige Daten im erforderlichen Umfang regelmäßig erfasst und bewertet werden.

Wann aber ist dann eine Requalifizierung mit physischen Tests überhaupt erforderlich? Dies sollte risikobasiert in einer SOP zur Requalifizierung festgelegt werden. Mögliche Anlässe für eine physische Requalifizierung können z.B. kritische Änderungen, häufige Abweichungen oder technische Störungen sein. Generell gilt: je mehr fortlaufend kontrolliert und dokumentiert wird, desto größer kann der Zeitraum für den Review gewählt werden, und desto überflüssiger wird eine physische Requalifizierung. Das Gesamtkonzept Review / Requalifizierung sollte risikobasiert sein.

Leveraging: Bei größeren Projekten steht man oft vor der Situation, dass Anlagen von unterschiedlichen Herstellern geliefert werden. Die FAT/SAT-Dokumentation soll gemäß den Lieferantenverträgen übernommen werden, weist aber unterschiedliche Qualitätsstandards auf. Würden solche unterschiedlichen Qualitätsstandards bei einer Inspektion zu einer Beanstandung führen?

Zu dieser Frage gab es eine klare Empfehlung von Seiten der Experten: Legen Sie in der DQ risikobasiert fest, welche Dokumente benötigt werden und welche Informationen darin mindestens enthalten sein müssen. Man kann nicht erwarten, dass Unterlagen verschiedener Hersteller

alle gleich sind, aber man kann (und soll) im Vorfeld klären, was benötigt wird und erhältlich ist. So lässt sich bereits in der DQ-Phase erkennen, wo ggf. zusätzliche Dokumente erstellt oder Tests eingeplant werden müssen. Stimmt die Dokumentation dann später mit den vorab festgelegten Anforderungen überein (Stichwort Lastenheft!), gibt es keinen Grund zur Beanstandung.

Dass man in der Praxis durchaus unterschiedlich mit dem Thema FAT/SAT umgeht, zeigte die weitere Diskussion. So vertraten einige Teilnehmer die Meinung, dass FAT/SAT eine Sache des Engineerings sei und man den FAT/SAT nicht zur Präqualifizierung machen dürfe. Sinn des FAT sei es schließlich, Fehler vor Ort zu entdecken und zu beheben. Es genüge, im Anschluss zu prüfen, welche Tests und Dokument für die Qualifizierung verwertbar seien.

Andere hielten dem entgegen, dass es sinnvoller und auch durchaus praktikabel sei, wenn QS und Engineering im Vorfeld zusammenarbeiten, um GMP-relevante Tests zu identifizieren und Anforderungen an eine GMP-gerechte Dokumentation festzulegen. So könnten FAT-Tests für die Qualifizierung verwendet und Zeit und Geld gespart werden.

Eine allgemeingültige Vorgehensweise lässt sich hier sicher nicht festlegen, denn jede Qualifizierung ist im Hinblick auf die jeweilige Anlage und die Rahmenbedingungen ein individuelles Projekt.

like-for-like Qualifizierung: Wann gilt ein Austausch von Geräten oder Geräteteilen als „like for like“?

Die GMP-Regularien sehen hierzu keine Definition vor. Laut Dr. Gnihl soll dies als Chance begriffen werden, selbst festzulegen, was unter „like for like“ zu verstehen ist – natürlich risikobasiert. Dabei ist z.B. zu berücksichtigen, ob das auszutauschende Teil produktberührend ist oder nicht, ob es sich um einen kritischen Prozessschritt handelt oder nicht, etc. Wichtig ist, die Kriterien für die Risikobewertung vorab zu definieren und dieses Bewertungsschema für den Anwendungsfall heranzuziehen. Dr. Gnihl wies abschließend darauf hin, dass das Thema „like-for-like-Qualifizierung“ im neuen Aide-Mémoire der ZLG zu Qualifizierung und Validierung erstmals adressiert wird.

Monitoringsystem und Gebäudeleitsystem: Genügt es, ein Monitoringsystem zu qualifizieren, und das angrenzende Gebäudeleitsystem nicht?

Dr. Gnihl beantwortete diese Frage mit einem Beispiel aus seiner Inspektionspraxis: das Monitoringsystem hatte nicht „bemerkt“, dass der Server des Gebäudeleitsystems ausgefallen war, da es keinen Alarm gab. Was heißt das konkret? Wenn ein Monitoringsystem mit einem Gebäudeleitsystem verbunden ist, was in der Praxis häufig anzutreffen ist, dann muss zumindest die Schnittstelle qualifiziert werden und es muss sichergestellt sein, dass bei Ausfall des GLS ein Alarm an das Monitoringsystem weitergegeben wird. Für das Gebäudeleitsystem genügt üblicherweise eine technische Abnahme.

Modernisierung von Altanlagen

Was tun, wenn eine in die Jahre gekommene Anlage – in diesem Fall eine Anlage zur Erzeugung von Gereinigtem Wasser – aus Kostengründen nicht komplett ersetzt werden kann, sondern nach und nach modernisiert wird? Ist der dabei entstehende „Materialmix“ noch GMP-konform?

Die Antwort von Dr. Rainer Gnihl war ebenso klar wie pragmatisch: solange das mit der Anlage erzeugte Wasser die erforderliche Qualität aufweise, gebe es keinen Grund, die Anlage zu beanstanden. Zumal es in den GMP-Regularien keine konkreten Anforderungen an Materialien für Wasseranlagen gebe. Ruven Brandes fügte hinzu, dass der Austausch von Anlagenteilen grundsätzlich durch eine Qualifizierung abgedeckt werden sollte.

Breakdown und Anlagenstopp: Was muss wie und wo dokumentiert werden?

Dr. Rainer Gnibl berichtete von Inspektionssituationen, in denen Abpacklinien und Abfüllstationen ganz offensichtlich länger standen als sie liefen – ohne dass sich in der Chargendokumentation ein Hinweis auf einen Anlagenstopp oder einen Breakdown gefunden hätte. Auch zum Verbleib der Produkte, die sich während der Stillstandszeit auf den Anlagen befanden, wurde nichts dokumentiert. Dass diese Vorfälle im fernen Indien stattfanden, tröstet wenig angesichts der Tatsache, dass derartige Chargen später auf Basis eines lupenreinen Chargenprotokolls freigegeben und möglicherweise auch bei uns verkauft werden. Es lässt aber so manche Reklamation oder Rückrufaktion in einem anderen Licht erscheinen.

Er appellierte daher eindringlich an die Teilnehmer, derartige Zwischenfälle nicht unter den Teppich zu kehren und sowohl Anlagenstopps als auch Breakdowns im Chargenprotokoll zu dokumentieren. Dies setzt natürlich voraus, dass alle an der Situation beteiligten Personen entsprechend geschult sind und das nötige Problembewusstsein mitbringen. Er empfahl außerdem, in einer SOP zu definieren, was unter einem Anlagenstopp bzw. einem Breakdown zu verstehen ist, ab wann ein Anlagenstillstand dokumentiert werden muss, und wie mit dem Produkt zu verfahren ist, das während des Stillstands auf der Anlage ist.

Wartung: Welche kritischen Fehler werden bei Inspektionen festgestellt?

Vor allem bei komplizierten technischen Anlagen zeigt sich oft ein mangelndes technisches Know-how der Mitarbeiter. Ein weitverbreiteter Mangel ist auch eine unvollständige Dokumentation. Im Laborbereich verzichtet man aus Kostengründen oft auf teure Wartungsverträge mit dem Hinweis auf die Durchführung von Systemtests. Werden die Anlagen dann ohne Wartung gefahren, bis gehäuft Fehler auftreten oder die Anlage komplett ausfällt, sind die Folgekosten oft höher, als wenn man einen Wartungsvertrag abgeschlossen hätte. Wird kein Wartungsvertrag abgeschlossen, muss die Firma nachweisen, dass sie selbst Wartungsarbeiten durchführt.

Listen über Listen: wie bringt man alle Informationen zu einer Anlage unter einen Hut?

Gerätelisten für die Qualifizierung im Validierungsmasterplan, Gerätelisten für die Kalibrierung, Gerätelisten für die Wartung – das parallele Führen verschiedener Listen ist zeitaufwändig und fehleranfällig. Doch wie kann man alle relevanten Informationen zusammenführen? Ruven Brandes nannte SAP als eine Möglichkeit und verwies auf ein breites Angebot an Softwarelösungen, die kundenspezifisch angepasst werden können. Werden derartige Lösungen ausschließlich online eingesetzt, muss man allerdings eine Computersystemvalidierung durchführen. Wird das System papierbasiert dokumentiert, kann man diese Hürde umgehen. Aber auch Excel ist geeignet für eine derartige zentrale Erfassung der Daten. Hierzu ist es allerdings erforderlich, sich mit den benötigten Funktionen auseinander zu setzen.

Risikobasierte Inspektion: Welches Konzept verfolgt die Behörde?

Bei der risikobasierten Inspektionsplanung werden zunächst Art und Anzahl der Produkte und Prozesse betrachtet. Gibt es Kreuzkontaminationsrisiken? Werden sterile, aseptische oder nicht sterile Produkte hergestellt? Außerdem spielt die Inspektionshistorie eine Rolle. Bei der Inspektion selbst richtet sich das Augenmerk auf Situationen, in denen es Probleme gab, wie z.B. OOS-Ergebnisse, Abweichungen oder Reklamationen. Die Prüfung bezieht sich dann auf die Dokumentation des Problems und die zugrunde liegenden Systeme und Abläufe.

Kalte WFI-Erzeugung: gibt es schon erste Erfahrungen von Behördenseite?

Dr. Rainer Gnibl ist aus seinem Zuständigkeitsbereich keine Anmeldung bekannt. Allerdings, so berichtete er, sei das Verfahren der kalten WFI-Erzeugung in USA bereits seit mehreren Jahren weit verbreitet, und die Anlagen laufen stabil. In Deutschland rechne er lediglich bei Neubauten damit, dass Hersteller auf kalte WFI-Erzeugung umsteigen. Hersteller, deren Destillen problemlos

laufen, sehen keinen Grund, die Technologie umzustellen. Immerhin sei die Destillation ein sehr robustes und quasi autosteriles Verfahren.

Ruven Brandes berichtete von einem Pilotprojekt in Niedersachsen. Dort haben sich Hersteller („Ich kanns!“), Betreiber („Ich traue mich!“) und Behörde („Ich komme mit!“) zusammengetan. Trotz dieses positiv zu bewertenden Ansatzes habe es erhebliche Schwierigkeiten gegeben, aber inzwischen sei die Anlage in Betrieb. Ruven Brandes hob hervor, dass die kalte WFI-Erzeugung kostengünstiger sei. Rainer Gnibl gab zu bedenken, dass dem ein erhöhter Aufwand für das Monitoring gegenüber stehe, der in der Gesamtkostenrechnung ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Fazit:

- **Das Thema Qualifizierung ist ein wahrer Dauerbrenner – dies zeigte sich an den vielen Fragen zu Requalifizierung, like-for-like-Qualifizierung, Qualifizierungsdokumenten und der Abgrenzung von qualifizierungspflichtigen und nicht qualifizierungspflichtigen Systemen. Auch die lebhaften Diskussionen hierzu ließen erkennen, dass die Fragestellungen keine Einzelfälle repräsentierten.**
- **Aber auch beim Betrieb von Anlagen gibt es so manche Stolpersteine technischer Art. Fundiertes Know-how ist insbesondere bei der Wartung technisch komplizierter Anlagen gefragt – aber nicht immer vorhanden. Kostendruck führt dazu, dass teure Wartungsverträge nicht abgeschlossen werden und Anlagen bis zum Ausfall gefahren werden. Anlagenstillstände oder Breakdowns führen zu erhöhten Adrenalinspiegeln bei allen Beteiligten, aber nicht immer werden die Zwischenfälle ordnungsgemäß in der Chargendokumentation festgehalten.**