

GMP nach Maß – Risikobewertung für Excipients

Teil 1

Dr. Stephanie Blum

cirQum, Frankfurt

Hilfsstoffe übernehmen vielfältige Aufgaben im Hinblick auf die Funktion eines Arzneimittels und sind von essentieller Bedeutung für dessen Qualität. Seit Anfang des Jahres 2013 sind Arzneimittelhersteller nunmehr verpflichtet, ein besonderes Augenmerk auf die Qualität der von ihnen zur Herstellung von Humanarzneimitteln verwendeten Hilfsstoffe zu legen. Dabei muss der Arzneimittelhersteller mittels einer formalisierten Risikobewertung die Eignung dieser Hilfsstoffe sicherstellen und unter anderem überprüfen, dass bei der Herstellung der Hilfsstoffe eine angemessene gute Herstellungspraxis eingehalten wird. Die diesbezügliche Vorgehensweise beschreibt der im Februar 2013 von der Europäischen Kommission veröffentlichte Leitlinienentwurf „Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use“. Der hier vorliegende Beitrag gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Anforderungen an die Risikobewertung von Hilfsstoffen zur Herstellung von Humanarzneimitteln und ihrer Hersteller sowie die diesbezüglich anwendbaren GMP-Regularien.

1. Einleitung

Am 19. Oktober 2012 war es schließlich soweit: Mit dem Zweiten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften [1] wurde die sogenannte Antifälschungsrichtlinie 2011/62/EU [2] in deutsches Recht umgesetzt. Damit haben zahlreiche Gesetze und Verordnungen für Arzneimittel wesentliche Änderungen erfahren. Hiervon war in erheblichem Umfang auch die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) [3] betroffen und gleich mehrere dieser Änderungen betreffen die zur Arzneimittelherstellung verwendeten Hilfsstoffe. Zum einen wurde die Hilfsstoffdefinition konkret gefasst: Ein Hilfsstoff gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 2 AMWHV ist demnach „jeder Bestandteil eines Arzneimittels, mit Aus-

nahme des Wirkstoffs oder des Verpackungsmaterials“. Zum anderen hat sich der Anwendungsbereich der AMWHV geändert: Erstreckte sich dieser bislang nur auf „bestimmte Hilfsstoffe“, so wurde diese Einschränkung mit Inkrafttreten der geänderten AMWHV zum 2. Januar 2013 aufgehoben – die AMWHV gilt seitdem grundsätzlich für „Hilfsstoffe“. Das bedeutet nun allerdings nicht, dass die gemäß AMWHV an Wirkstoff- und Arzneimittelhersteller gestellten Anforderungen nunmehr auch von Hilfsstoffherstellern einzuhalten sind. Im Gegenteil – unmittelbare GMP-Anforderungen an die Hilfsstoffhersteller selbst sind auch in der geänderten AMWHV nicht enthalten. Stattdessen formuliert die AMWHV diesbezüglich neue Verpflichtungen für die Arzneimittelhersteller: Jeder Arzneimittelhersteller muss seitdem die Eignung der zur Herstellung von Humanarznei-

mitteln verwendeten Hilfsstoffe sicherstellen und dabei gemäß § 11 Abs. 4 AMWHV unter anderem verifizieren, dass „die Regelungen einer angemessenen guten Herstellungspraxis bei der Herstellung der Hilfsstoffe“ eingehalten werden.

Wie eine solche Risikobewertung konkret aussehen soll, ist bislang noch nicht verbindlich festgelegt. Allerdings sind die entsprechenden Richtlinien bereits in Entstehung: Der im Februar 2013 publizierte Entwurf der Europäischen Kommission „Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing

AUTOR



Dr. Stephanie Blum

gründete 2008 das Beratungsunternehmen cirQum in Frankfurt am Main und ist dessen Inhaberin und Geschäftsführerin. cirQum ist aktiv als Dienstleister für pharmazeutisches Qualitätsmanagement (GMP/GCP/GLP/GCLP/GDP/GACP) mit den Schwerpunkten Audits, Qualitätsmanagement-Beratung und Schulung. Die promovierte Molekularbiologin war zuvor zehn Jahre in verschiedenen Positionen in der biotechnologischen und pharmazeutischen Industrie tätig, zuletzt als Leiterin der Qualitätssicherung eines mittelständischen Pharmaunternehmens in Bad Homburg. Stephanie Blum hat über 160 Audits weltweit geleitet, führt regelmäßig Seminare und Schulungen zu GxP-Themen durch und ist Autorin zahlreicher Fachpublikationen.

practice for excipients of medicinal products for human use" [4] enthält hierzu umfassende Vorgaben.

Es ist offensichtlich, dass die neuen Regelungen für Arzneimittelhersteller wie auch für Hilfsstoffhersteller eine besondere Herausforderung darstellen. Während für viele Hilfsstoffhersteller die Erfüllung dieser Qualitätsanforderungen mit spürbaren Belastungen verbunden sein wird, sind die Pharmakonzernunternehmen mit der Notwendigkeit konfrontiert, die Einhaltung der Anforderungen zu verifizieren.

2. Hilfsstoffe – Lieferantenqualifizierung und Risikobewertung

Schon lange müssen Arzneimittelhersteller u. a. die Qualität der bei der Herstellung eingesetzten Ausgangsstoffe, also der Wirk- und Hilfsstoffe, sicherstellen. Ein wichtiges Werkzeug hierfür ist die Lieferantenqualifizierung. Die Anforderung der Lieferantenqualifizierung (auf die im Rahmen des hier vorliegenden Artikels ansonsten nicht näher eingegangen werden soll) ist nicht neu. Gemäß § 11 Abs. 2 AMWHV ist die „Qualifizierung von Lieferanten für Ausgangsstoffe [...], die zur Arzneimittelherstellung eingesetzt werden, [...] im Rahmen des QM-Systems des verarbeitenden Betriebs nach schriftlich festgelegtem Verfahren durchzuführen“. Neu ist hingegen die Forderung nach einer formalisierten Risikobewertung, um die Eignung von Hilfsstoffen zur Herstellung von Humanarzneimitteln sicherzustellen. § 11 Abs. 2 AMWHV regelt diesbezüglich Folgendes:

„Zur Sicherstellung der Geeignetheit der Hilfsstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, muss das Verfahren nach Absatz 2 eine formalisierte Risikobewertung durch den Arzneimittelhersteller vorsehen. Die Risikobewertung muss insbesondere die Nachprüfung der Einhaltung der Regelungen einer angemessenen guten Herstellungspraxis bei der Herstellung der Hilfsstoffe, deren Herkunft und die beabsichtigte Verwendung sowie etwaige Kenntnisse über Vorkommnisse der Vergangenheit beinhalten.“

Gemäß AMWHV ist die Risikoanalyse also ein Bestandteil der Lieferantenqualifizierung für welche der „verarbeitende Betrieb“ verantwortlich ist. Dies sollte im Falle der Arzneimittelherstellung im Lohnauftrag bedacht werden: Soll die Verantwortung nicht beim Lohnhersteller, sondern stattdessen beim Auftraggeber liegen, ist eine entsprechende Regelung im Verantwortungsabgrenzungsvertrag erforderlich.

Wie einleitend bereits erwähnt, sind konkrete Anforderungen an die gemäß AMWHV geforderte Risikobewertung bislang nicht verbindlich geregelt. Allerdings finden die entsprechenden Leitlinien in § 3 Abs. 2 der AMWHV bereits Erwähnung:

„Zur Auslegung der Grundsätze und zur Risikobewertung einer angemessenen guten Herstellungspraxis für Hilfsstoffe sind die hierzu von der Europäischen Kommission nach Artikel 47 Absatz 5 der Richtlinie 2001/83/EG erlassenen Leitlinien zu beachten.“ Zwar liegen diese Leitlinien auch ein Jahr nach ihrer Publikation durch die Europäische Kommission am 6. Februar 2013 lediglich im Entwurf vor, keinesfalls jedoch sollten sich Arzneimittelhersteller vom Entwurfscharakter der Leitlinie dazu verleiten lassen, die erforderliche Risikobewertung für Hilfsstoffe zur Herstellung von Humanarzneimitteln aufzuschieben. Auch wenn die Leitlinien selbst bislang nicht in Kraft sind – die geänderte AMWHV ist seit dem 2. Januar 2013 gültig und die dort enthaltene Forderung nach einer „formalisierten Risikobewertung“ somit verbindlich. Erfreulicherweise ist der Leitlinienentwurf bei dieser Risikobewertung eine ausgezeichnete Hilfe.

■ 2.1 Risikobewertung

Der Leitlinienentwurf der Europäischen Kommission „Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use“ stellt die folgenden grundlegenden Anforderungen an die Risikobewertung von Hilfsstoffen zur Herstellung von Humanarzneimitteln:

- Das Verfahren zur Risikobewertung von Hilfsstoffen muss integraler Bestandteil des Qualitätsmanagement-

systems des Arzneimittelherstellers sein.

- Die Risikobewertung ist je Hilfsstoff zu erstellen.
- Die Durchführung der Risikobewertung soll in Übereinstimmung mit den in ICH Q9 „Quality Risk Management“ beschriebenen Prinzipien erfolgen. Der in der ICH-Richtlinie „Quality Risk Management“ [5] beschriebene Risikomanagementprozess besteht aus insgesamt vier Schritten:
 - Risk Assessment (Risikoermittlung, -analyse und -bewertung)
 - Risk Control (Risikokontrolle und -steuerung)
 - Risk Reduction (Risikominimierung)
 - Risk Acceptance (Akzeptieren des verbleibenden Restrisikos)
 - Risk Communication (Kommunikation von Risiken und den zur Risikominimierung vorgesehenen Maßnahmen an die richtigen Personen / Funktionen)
 - Risk Review (Regelmäßige Überprüfung der Risikobewertung dahingehend, ob die zugrunde gelegten Prämissen und Entscheidungsgrundlagen noch zutreffen, die Maßnahmen noch angemessen erscheinen und das verbleibende Restrisiko weiterhin akzeptabel ist)

Wie wir im Folgenden sehen werden, ist der Leitlinienentwurf der Europäischen Kommission nicht nur ein insgesamt gelungener Vorschlag zur Risikobewertung von Hilfsstoffen. Es handelt sich darüber hinaus auch um ein außerordentlich hilfreiches Beispiel für die praktische Anwendung der in ICH Q9 dargelegten Qualitätsrisikomanagement-Prinzipien.

2.1.1 Risk Assessment

Im ersten Schritt (*Risk Assessment*) ermittelt der Arzneimittelhersteller zunächst denkbare Risiken im Hinblick auf die Qualität, Sicherheit und Funktion eines Hilfsstoffs. Der Leitlinienentwurf macht dabei konkrete Vorschläge für die diesbezüglich zu berücksichtigenden Parameter:

- Transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE)
- Mögliche Kontaminationen (viraler oder mikrobieller Natur oder mit Endotoxinen oder Pyrogenen)

- Mögliche Verunreinigungen aus den zur Herstellung des Hilfsstoffes verwendeten Rohstoffen (z. B. Aflatoxine, Pestizide)
- Mögliche Prozesskontaminanten (z. B. Restlösemittel oder Katalysatoren)
- Falls zutreffend Sicherstellung der Sterilität
- Herstellung in Sonderbereichen oder Verwendung zweckgebundener Ausrüstung (dedicated equipment / facilities)
- Kontrolle der Umgebungsbedingungen, Lagerungsbedingungen

Was die Bewertung von Risiken durch mögliche Verunreinigungen und Kontaminationen anbetrifft, ist es übrigens sicher empfehlenswert, sorgfältig zwischen Verunreinigungen/Kontaminanten und (gewünschten) Begleitsubstanzen zu unterscheiden. Hierzu stellt die IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council; internationaler Verband von Herstellern und Anwendern pharmazeutischer Hilfsstoffe) in ihrem Handbuch „Qualification of Excipients for Pharmaceutical Use“ [6] zutreffend fest, dass eine Vielzahl von Hilfsstoffen gerade deswegen „funktioniere“, weil es sich eben nicht um hochreine Substanzen handle. Es sei daher wichtig, derartige für die Hilfsstofffunktion essentielle Begleitsubstanzen nicht mit Verunreinigungen zu verwechseln. Die IPEC schlägt in diesem Zusammenhang vor, dass der Hilfsstoffhersteller ein sogenanntes „Composition Profile“ erstellt, das sämtliche Bestandteile des Hilfsstoffs auflistet. Ein solches Zusammensetzungsprofil ermöglicht zum einen dem Arzneimittelhersteller eine bessere Beurteilung des Hilfsstoffs im Hinblick auf mögliche Interaktionen seiner Komponenten mit dem Wirkstoff. Zum anderen erleichtert ein solches Profil die Abschätzung, welchen Einfluss Änderungen an Herstellungsprozess, Ausgangsstoffen oder Packmitteln auf den Hilfsstoff haben, und damit das Change-Control-Management.

Außerdem sollen gemäß Leitlinienentwurf bei der Risikobewertung folgende Aspekte im Hinblick auf die Verwendung und Funktion des Hilfsstoffs berücksichtigt werden:

- Darreichungsform des Arzneimittels
 - Funktion des Hilfsstoffs in der Formulierung (z. B. Gleitmittel/Presszusatz einer Tablette oder Konservierungsmittel einer flüssigen Darreichungsform)
 - Mengenmäßiger Anteil an der Darreichungsform
 - Tägliche Aufnahme des Hilfsstoffs durch den Patienten
 - Bereits bekannte Qualitätsmängel des Hilfsstoffs (auf Firmenebene oder global)
 - Einzelsubstanz oder Gemisch
 - Möglicher Einfluss auf die kritischen Qualitäts-Attribute des Arzneimittels
- Zum einen werden im Zuge des Risk Assessments also die unmittelbar mit dem Hilfsstoff selbst assoziierten Risiken betrachtet, zum andern geht es um Risiken, die sich aus der vorgesehenen Verwendung des Hilfsstoffs ergeben. Dies beginnt mit der Darreichungsform des betreffenden Arzneimittels: Das von einem Arzneimittel (und den darin enthaltenen Hilfsstoffen) ausgehende Patientenrisiko ist bei topischen Anwendungen grundsätzlich geringer als etwa bei Parenteralia. Ähnliches gilt für die Vielzahl möglicher Funktionen eines Hilfsstoffs im Arzneimittel. (Einen umfassenden und informativen Überblick über mögliche Hilfsstofffunktionen liefern die IPEC [6] und das Kapitel 1059, Excipient Performance, der USP [7].) Von einem mangelhaften Presszusatz etwa geht im besten Fall gar keine Gefahr für den Patienten aus, wenn sich das damit hergestellte Granulat nicht tablettieren lässt und daher verworfen werden muss. Anders ist es im schlimmsten Fall um die Patientensicherheit bestellt, wenn das Konservierungsmittel einer sterilen Darreichungsform allmählich seinen Dienst quittiert. Auch die Risikobewertung im Zusammenhang mit den im Produkt enthaltenen und vom Patienten aufgenommenen Hilfsstoffmengen gestaltet sich im Regelfall einfach: je mehr, desto risikoreicher. Nicht ganz nachvollziehbar ist dagegen, warum ein Hilfsstoffgemisch („composite“) per se ein größeres Risiko darstellen soll, als eine Einzelsubstanz; eine Frage, die auch seitens der IPEC Europe in ihrer Kommentierung des Leitlinienentwurfs [8] aufgeworfen wird. Zum einen bleibt im Leitlinienentwurf unklar, was genau mit einem „composite“

gemeint ist, da dieser Begriff nicht weiter erläutert wird. Zum anderen merkt die IPEC Europe in ihrer Kommentierung völlig zu Recht an, dass alle Hilfsstoffe grundsätzlich das Potential besitzen, die Qualität eines Arzneimittels zu beeinträchtigen und somit ein Hilfsstoffgemisch per se kein spezifisches Risiko darstellt.

2.1.2 Risk Control

Nachdem der Arzneimittelhersteller in dieser Weise die mit einem Hilfsstoff verbundenen Risiken ermittelt und dokumentiert hat, soll er im nächsten Schritt (*Risk Control*) diejenigen GMP-Elemente definieren, die er für erforderlich hält, um die ermittelten Risiken angemessen zu kontrollieren und so die Qualität des Hilfsstoffs sicherzustellen. (Der Richtlinienentwurf nennt als diesbezügliche Referenz zunächst beispielhaft den EU-GMP-Leitfaden, Teil I oder II [9,10], und dessen Anhänge 1 und 2 [11, 12]. Dieser kurze und beispielhafte Hinweis zählt eher zu den Schwächen des Leitlinienentwurfs, insbesondere, da er im folgenden Absatz ohnehin eine ausführliche Aufzählung zentraler GMP-Elemente enthält. Zum einen erscheint es für die meisten Hilfsstoffe wenig sinnvoll, etwa den EU-GMP-Leitfaden, Teil I, zugrunde zu legen. Zum anderen lässt eine solche Vorgabe die vorhergehende Risikobewertung ins Leere laufen: Wenn ohnehin bereits im Vorfeld feststeht, dass einer der beiden Leitfäden für Arzneimittel oder für Wirkstoffe anwendbar ist, warum dann noch so viel Mühe auf die Risikoanalyse verwenden? Der wirklich innovative Ansatz des Leitlinienentwurfs zur Risikobewertung von Hilfsstoffen besteht ja gerade darin, basierend auf der zuvor durchgeführten Risikoanalyse gezielt diejenigen GMP-Elemente auszuwählen, die zur Risikokontrolle geeignet und erforderlich sind.) Die folgenden übergeordneten GMP-Prinzipien sollen dabei laut Leitlinienentwurf Berücksichtigung finden:

- Effektives Qualitätsmanagementsystem
- Kompetentes und qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl, Stellenbeschreibungen für Führungspersonal mit Verantwortung für Herstellung und Qualitätsprozesse, Schu-

lungsprogramme für alle Mitarbeiter, die in die Herstellung oder in Qualitätsprozesse eingebunden sind, Schulungsprogramme im Hinblick auf Hygiene, Gesundheit und Bekleidung

- Angemessene Räumlichkeiten und Ausrüstung
- Dokumentationssystem für Prozesse und Spezifikationen aller Herstellungs- und Qualitätstätigkeiten einschließlich der Aufbewahrung von Aufzeichnungen (Chargendokumentation mindestens 1 Jahr über das Verfalldatum hinaus)
- System zur Kodierung und Identifizierung von Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukten und Hilfsstoffen zwecks eindeutiger Rückverfolgbarkeit
- Unabhängige Qualitätskontrolle
- Aufbewahrung von Rückstellmustern der Hilfsstoffe
- Verträge für ausgelagerte Aktivitäten
- Effektives System zum Management von Beanstandungen und ggf. erforderlichen Rückrufen
- Regelmäßige Selbstinspektionen

In einem weiteren Gliederungspunkt fordert der Leitlinienentwurf die Berücksichtigung aller weiteren (nicht-GMP-) Maßnahmen, die zur Kontrolle und Steuerung der identifizierten Risiken erforderlich sind. Diesen Zusatz hat die IPEC Europe in ihrer Kommentierung kritisiert, da es sich hierbei erkennbar nicht um ein GMP-Element handelt. Sie schlägt vor, diesen Gliederungspunkt (zumindest an dieser Stelle) zu streichen.

An diese Festlegung der erforderlichen GMP-Elemente schließt sich nun eine Gap Analysis an. Dabei evaluiert der Arzneimittelhersteller den Hersteller des Hilfsstoffs im Hinblick auf die Einhaltung dieser GMP-Elemente. Die hierfür erforderlichen Informationen können laut Leitlinienentwurf entweder durch ein Audit beim Hilfsstoffhersteller gewonnen werden oder durch vom Hilfsstoffhersteller anderweitig zur Verfügung gestellte Information. Etwaig vorhandene Zertifizierungen von Qualitätssystemen des Hilfsstoffherstellers sollen ausdrücklich berücksichtigt werden, da mit diesen den GMP-Anforderungen möglicherweise bereits Genüge getan sei. Etwaige, im Rahmen der Gap

Analysis identifizierte Lücken sind zu dokumentieren. Anschließend soll eine weitere Risikoanalyse durchgeführt werden, um das Risikoprofil des Hilfsstoffherstellers zu ermitteln (der Leitlinienentwurf schlägt dafür, wie übrigens auch zuvor für die Klassifizierung des Hilfsstoffs selbst, eine Einteilung in hohes, mittleres und geringes Risiko vor). Auf dieser Basis – dokumentierte QM-Lücken einerseits und Risikoprofil des Herstellers andererseits – soll der Arzneimittelhersteller dann seine Risikominimierungsstrategie einschließlich der zugehörigen Kontrollmaßnahmen festlegen. Deren Bandbreite reicht von Akzeptanz des Hilfsstoffherstellers auf Basis geeigneter Kontrollmaßnahmen bis hin zur Sperrung des Hilfsstoffherstellers aufgrund inakzeptabler Mängel. Als Kontrollmaßnahmen schlägt der Leitlinienentwurf Elemente wie z. B. Audit, Anforderung von Dokumentation oder Inhouse-Analytik vor. Im Hinblick auf die in diesem Zusammenhang anzufordernde Dokumentation enthält wiederum das bereits erwähnte IPEC-Handbuch zur Qualifizierung von Hilfsstoffherstellern hilfreiche Vorschläge. Demnach soll der Hilfsstoffhersteller dem Arzneimittelhersteller grundsätzlich ein sogenanntes Excipient Information Package (EIP) mit folgenden Dokumenten und Informationen zusammenstellen:

- Die Selbstverpflichtung des Herstellers, die erforderlichen GMP-Anforderungen einzuhalten
 - Das vorstehend bereits erwähnte Composition Profile des Hilfsstoffs
 - Erforderliche regulatorische Information
 - Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Räumlichkeiten
 - Sicherungsmaßnahmen des Betriebs und entlang der Lieferkette
 - Informationen und Zertifikate zum BSE/TSE- und Allergenstatus
- Dieses EIP soll der Hilfsstoffhersteller mit technischen Informationen ergänzen, z. B.:
- zu Performance und Stabilität des Hilfsstoffs
 - mit einem Überblick über die Herkunft und Handhabung von Proben, die dem Arzneimittelhersteller etwaig zur Verfügung gestellt werden

- Informationen, die dem Arzneimittelhersteller ein vollständiges Verständnis der Lieferkette ermöglichen.

2.1.3 Risk Communication

Essentieller Bestandteil aller Risikomanagementprozesse ist die *Risikokommunikation*. Hierzu enthält der Leitlinienentwurf keinerlei Vorschläge oder konkrete Vorgaben. Da gemäß Leitlinienentwurf die Risikobewertung der Hilfsstoffe ausdrücklich fester Bestandteil des Qualitätsmanagements des Arzneimittelherstellers sein soll, scheint die Kommission davon auszugehen, dass die dort definierten Kommunikationswege genutzt werden. In der Tat werden die erforderliche Kommunikation und deren Adressaten wesentlich von den im jeweiligen Unternehmen festgelegten Verantwortlichkeiten abhängen. Für den Erfolg der gewählten Risikominimierungsstrategie und der zugehörigen Risikokontrollmaßnahmen ist es unabdingbar, dass die ermittelten Risiken sowie die Maßnahmen zur Kontrolle der im QM-System des Hilfsstoffherstellers festgestellten Lücken vollständig und an die richtigen Stellen kommuniziert werden. Das sind zuallererst diejenigen Personen, die für die Umsetzung der Maßnahmen zuständig sind. Wurden also beispielsweise bestimmte Tests oder Analysen zur Prüfung eingehender Hilfsstoffe festgelegt, so muss dies frühzeitig an die Qualitätskontrollabteilung kommuniziert werden (die sinnvollerweise natürlich bereits bei der Festlegung dieser Maßnahme beteiligt war). So ist sichergestellt, dass rechtzeitig die entsprechende Dokumentation (Prüfvorschrift, Spezifikation, Probenahmeplan, Rohdatenblätter etc.) vorliegt, Methoden erforderlichenfalls validiert werden und alle erforderlichen Geräte qualifiziert, Reagenzien vorhanden und die Mitarbeiter entsprechend geschult sind. Möglicherweise wurde der Hilfsstoffhersteller aufgefordert, zukünftig bestimmte Dokumente routinemäßig der Lieferdokumentation beizufügen. Dann sollte der Wareneingang entsprechend informiert werden, um das Vorliegen dieser Dokumentation verifizieren und auf etwaig fehlende Dokumente reagieren zu können. Wurde bei der Lieferantenqualifizierung eine vorliegende ISO-

Zertifizierung berücksichtigt, sollte die Qualitätssicherung (oder die entsprechende im eigenen Unternehmen hierfür zuständige Funktion) informiert werden, um regelmäßig die aktuellen Zertifikate anfordern zu können (sofern diese nicht unaufgefordert vom Hilfsstoffhersteller bereitgestellt werden). Nicht zuletzt sollte natürlich der Hilfsstoffhersteller selbst angesprochen und aufgefordert werden, geeignete Abstellmaßnahmen zur Schließung festgestellter Lücken zu implementieren.

2.1.4 Risk Review

Im letzten Schritt, dem *Risk Review*, wird die Wirksamkeit der Risikokontrollmaßnahmen fortlaufend verifiziert; der Leitlinienentwurf schlägt vor, hierbei Folgendes zu berücksichtigen:

- Anzahl der Mängel erhaltener Hilfsstoffchargen
- Art / Schwere der Mängel
- Verlust einer bestehenden QM-Zertifizierung
- Ggf. festgestellte Trends bei den Qualitätsattributen des Arzneimittels
- Ergebnisse von Audits beim Hilfsstoffhersteller.

Es erscheint außerdem sinnvoll, in diesem Zuge die eigene Risikostrategie zu verifizieren. Hierfür sollten die ursprünglich festgelegten erforderlichen GMP-Elemente und die eigene Kontrollstrategie auf ihre Wirksamkeit hin überprüft und falls nötig angepasst werden.

2.1.5 Der richtige Zeitpunkt

Wann im Lebenszyklus eines Arzneimittels ist nun der richtige Zeitpunkt für eine derartige Risikobewertung gekommen? Sowohl für Produkte, die sich noch in Entwicklung oder sogar erst in Planung befinden, als auch für solche, die bereits vermarktet werden, gilt: so früh wie möglich.

Stellt der Arzneimittelhersteller kurz vor der Markteinführung eines neuen Arzneimittels fest, dass ein Hilfsstoffhersteller die intern definierten GMP-Anforderungen nicht erfüllt, ist es zu spät. Mit dem betreffenden Hilfsstoff sind dann ja bereits Prüfpräparate, Validierungschargen und womöglich erste Marktchargen hergestellt worden. Wer jetzt ad hoc den Hilfsstoff wechseln muss, ist in der Entwicklung um Monate, wenn nicht Jahre zurückgeworfen. Hinzu kommt, dass die AMWHV im Hinblick auf die angemessene gute Herstellungspraxis der verwendeten Hilfsstoffe nicht zwischen Prüfpräparaten und Marktware unterscheidet. Also muss die Lieferantenqualifizierung einschließlich der GMP-Risikobewertung spätestens vor Herstellung der ersten Charge für die erste klinische Prüfung abgeschlossen sein. Schließlich soll sich die Arzneimittelentwicklung nicht dadurch verzögern, dass der benötigte Hilfsstoff nicht rechtzeitig bereit steht. Es ist daher sinnvoll, die Risikobewertung im Rahmen der Lieferantenqualifi-

zierung bereits dann durchzuführen, wenn sich bei der galenischen Entwicklung eindeutige Kandidaten für den Hilfsstoff und den oder die in Frage kommenden Hersteller herauskristallisieren.

Und auch für bereits am Markt befindliche Arzneimittel gilt es, die Risikobewertung so schnell wie möglich durchzuführen, denn die neuen Anforderungen sind ja bereits seit mehr als einem Jahr in Kraft. Soweit also die bereits vorliegenden Unterlagen der jeweiligen Lieferantenqualifizierung diesen Anforderungen nicht genügen, ist der Arzneimittelhersteller verpflichtet, die fehlende Risikobewertung nachzuholen und die sich daraus ergebenden Maßnahmen zügig zu planen und umzusetzen.

Der zweite Teil dieses Beitrags erscheint in der nächsten Ausgabe dieser Zeitschrift und befasst sich mit der Frage, welche GMP-Regularien auf Hilfsstoffe anwendbar sind.

Korrespondenz:

Dr. Stephanie Blum
cirQum
Fischerfeldstraße 3
60311 Frankfurt (Germany)
e-mail: stephanie.blum@cirQum.de