

Transportvalidierung versus Transportverifizierung

Welche Erkenntnisse liefert das ZLG-Dokument „Inspektion von Transportprozessen“ für die Praxis?

Tim Ohlrich

gempex GmbH, Mannheim

ZUSAMMENFASSUNG

Bereits die Urversion der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) von 2006 enthielt die Forderung, die Geeignetheit von Transporten mit potenziellem Einfluss auf die Produktqualität nachzuweisen. Diese Forderung übersetzte sich regelmäßig in die Durchführung entsprechender Validierungen. Auch wenn der bis Anfang 2015 gültige Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens von 2001 zu diesem Thema keine Angaben machte, war die Pharmabranche mit der Validierung von Transporten fleißig beschäftigt. Mit der Revision des Annex 15 vom 30. März 2015 wurde dieses Thema dann unter dem Begriff „Verifikation“ von Transporten aufgegriffen. Die Fachwelt war sich einig, dass diese Begrifflichkeit zu begrüßen ist, obwohl ihre Bedeutung in der Praxis bzw. die daraus abzuleitende Umsetzung Gegenstand diverser Interpretationen blieb. Die deutschen Überwachungsbehörden haben nun mit dem am 28. Aug. 2023 veröffentlichten Aide Memoire „Inspektion der Eignung von Transportprozessen“ ihrer Sichtweise Ausdruck verliehen. Welche Erkenntnisse sich daraus ergeben, erörtert dieser Beitrag.

Entwicklung und Überblick der Regularien zur Qualitätssicherung von Transporten

Die Qualitätssicherung von Transporten im pharmazeutischen Umfeld ist definitiv kein Neuland. Sei es der Transport von kritischen Ausgangsmaterialien, der Transport von Zwischenstufen (z. B. Bulk für Abfüllung) zwischen Herstellungsstandorten, aber auch die Verteilung fertiger Arzneimittel über den gesamten Globus. Insbesondere wenn es galt, spezifische Temperaturanforderungen einzuhalten, wurde bereits vor mehr als 20 Jahren auf Werkzeuge wie Transportvalidierung und z. B. Temperaturüberwachung von

Transporten zurückgegriffen. Dementsprechend fand sich in der 2006 als Nachfolger der „Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV)“ in Deutschland erlassenen sog. „Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)“ [1] die Forderung, die „Geeignetheit von Transporten mit potenziellem Qualitätseinfluss“ nachzuweisen. Für die praktische Umsetzung waren damals vor allem die Guidelines der WHO [2,3,4] eine zentrale Anlaufstelle und sind es im internationalen Transport vielerorts bis heute geblieben. Erneut in den Fokus gerückt ist das Thema Qualitätssicherung im Transport dann im Jahre 2011 mit dem Entwurf für eine

KEYWORDS

- Transportprozess
- Lieferkette
- Transportverifizierung
- Qualitätsrisikomanagement
- Transportüberwachung

AUTOR



Tim Ohlrich

leitet bei der gempex GmbH als Manager GMP Compliance Projects die Fachbereiche rund um alle Compliance-Projekte in Deutschland. Aus der Biotechnologie kommend arbeitet er seit mehr als 15 Jahren in der Projektrealisierung und dem Consulting für GxP-regulierte Industrien. Zahlreiche Projekte für Kunden aus Chemie, Pharma, Biotech und Kosmetik – von Startups für Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) bis hin zu weltweiten Marktführern – hat er verantwortlich betreut und für deren Aufgaben nachhaltige Lösungen entwickelt. Sein persönliches Steckbrief sind aktuelle und strategische Fragestellungen im Themenumfeld Good Distribution Practice (GDP). Hier berät Tim Ohlrich Pharma- und Wirkstoffhersteller, Großhändler und Transportdienstleister mit Blick auf nationale und internationale Anforderungen. Er ist gefragter Referent und Autor zahlreicher Fachpublikationen.

EU-GDP-Leitlinie [5] und der sog. „EU-Fälschungsschutzrichtlinie“ [6]. Der letzte wichtige Impuls vonseiten des Regelwerkgebers speziell für den Bereich Transport gab es dann 2015, als der überarbeitete Annex 15 der EU-GMP-Leitlinie [7], den Begriff der „Transportverifizierung“ auch offiziell sanktionierte. Seitdem hat sich die Expertenwelt, u. a. auch in diesem Medium, an der Abgrenzung von „Validierung“ und „Verifizierung“, dem damit einhergehenden risikobasierten Vorgehen und möglichen Unterschieden in der praktischen Umsetzung abgearbeitet.

Bedeutung des Aide-Memoire

Mit der Verabschiedung des Aide-Memoire (AiM) „Inspektion der Eignung von Transportprozessen“ [8] am 28. Aug. 2023 wurde nun erstmals eine offizielle schriftliche Sichtweise der deutschen Inspektoren zu diesem Sachverhalt veröffentlicht. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass ein AiM der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) kein verbindliches (und somit einklagbares) Regelwerk darstellt, sondern einen Katalog von Vorgaben, Fragen und Empfehlungen zur Harmonisierung von Inspektionen innerhalb der deutschen Inspektorate. Es ist somit eine Handreichung für den Inspektor/die Inspektorin, die auch der Öffentlichkeit zugänglich gemacht wurde. Unabhängig davon bleibt es damit für alle Betroffenen ein wertvoller Einblick in die Erwartungen der inspezierenden Behörden.

Geltungsbereich des Aide Memoire

Bereits der Abschnitt 1 „Zweck“ liefert erste relevante Erkenntnisse mit der Klarstellung, dass das Dokument auf Good-Manufacturing-Practice(GMP)- und GDP-Bereiche

gleichermaßen anwendbar ist. Damit wird erneut deutlich gemacht, dass für Transporte im Rahmen einer Großhandelserlaubnis (vgl. § 52a Arzneimittelgesetz, AMG) dieselben Grundanforderungen bestehen wie bei Transporten im Kontext einer Herstellungserlaubnis (vgl. § 13 AMG). Weiterhin sollte nicht übersehen werden, dass Hilfsstoffe nicht erwähnt und Anforderungen an Betäubungsmittel und Transporte im Apothekenkontext explizit ausgeschlossen werden. Während diese Abgrenzung aus dem juristischen Rahmen heraus erwartbar war und nachvollziehbar ist, wird hier für den Anwender noch einmal deutlich, dass es mit der alleinigen Beachtung der Inhalte des AiM nicht unbedingt getan ist. Vielmehr obliegt es dem jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer weiterhin, für seine Transportprozesse alle zutreffenden Anforderungen und Regelwerke eigenständig zu identifizieren und angemessen umzusetzen. Im Umkehrschluss bedeutet dies auch, dass sich die im AiM geforderten Dokumente, Bewertungen und Nachweise auf die zugehörigen GMP-/GDP-Aspekte fokussieren sollen. Natürlich kann es in der Praxis, je nach Betrieb, sinnvoll sein, auch die anderen für einen Transport grundsätzlich wichtigen Aspekte (z. B. Ladungssicherung oder Gefahrstoffe) innerhalb einer umfassenden Gesamtdokumentation zu bearbeiten. In diesem Falle ist es jedoch empfehlenswert, innerhalb der Dokumentation klare Trennungen zu etablieren, sodass der unvoreingenommene Leser (z. B. der Inspektor/die Inspektorin) die Informationen leicht zuordnen kann.

Definitionen im Aide Memoire

Auch wenn der fachlich beschlagene Leser des AiM geneigt ist, den zweiten Abschnitt „Definitionen“ nur zu überfliegen, ist er tatsächlich einen vertieften Blick wert. Im Kontext der

Definition für „Transport“ wird auf das EMA-Konzeptpapier zu Transportbedingungen [9] verwiesen und explizit das Verständnis von Transport als „mobile Lagerung“ hinsichtlich der Einhaltung der Produktanforderungen betont. Damit wird erneut klargestellt, dass die in Abschnitt 9.2 der EU-GDP-Leitlinie für Humanarzneimittel geforderte Einhaltung der Lagerbedingungen, gemäß der durch den Hersteller auf der äußeren Umhüllung angegebenen Grenzen, während des Transports und den damit verbundenen Ein-, Aus- und Umlagerungen keinen zusätzlichen Ermessensspielraum vorsieht. Die einzige dem Autor bekannte behördlich akzeptierte Ausnahme besteht, wenn der Zulassungsinhaber ergänzende Vorgaben für abweichende Transportbedingungen schriftlich zur Verfügung stellt.

Weiterhin macht die Nennung der Definitionen für Validierung sowohl nach der EU-GDP-Leitlinie für Human-Arzneimittel als auch der EU-GDP-Leitlinie für Wirkstoffe für Humanarzneimittel sowie der entsprechenden Durchführungsverordnungen für Tierarzneimittel deutlich, dass die Möglichkeit der Validierung von Transportprozessen formal nach wie vor existiert. Dementsprechend wird allen Stimmen, die einer Transportvalidierung als veraltetem Werkzeug eine Absage erteilen und die Transportverifizierung als das moderne Mittel der Wahl alternativlos sehen, deutlich entgegengetreten. Im Abschnitt 5 des AiM und im weiteren Verlauf dieses Artikels wird hierauf vertiefend eingegangen.

Vermutlich der Textstelle mit dem höchsten Neuigkeitswert innerhalb des Abschnitts „Definitionen“ kommt der erstmalige Versuch einer offiziellen Begriffsbestimmung des Begriffes „Transportverifizierung“ für pharmazeutische Unternehmer zu. Hier heißt es:

„Mit der Transportverifizierung soll die Einhaltung der vorab festgelegten Abläufe, [sic] und deren Gren-

zen für die qualitätskritischen Parameter des Transports bestätigt werden.“

Zum einen stellt die indirekte Forderung nach vorab festgelegten Abläufen und Grenzen für qualitätskritische Parameter eine große Nähe zur bekannten Validierungssystematik her. Zum anderen lässt sich aus der nicht weiter spezifizierten Forderung nach einer „Bestätigung“ folgern, dass eine Transportverifizierung – im Gegensatz zu einer typischen Validierung – nicht ausschließlich als proaktives Werkzeug zu verstehen ist.

Für ein vertieftes Verständnis hierzu bietet sich ein Blick in den dritten Abschnitt des AiM an, welcher aus Sicht des Regelwerkanwenders sicherlich das Herzstück des Dokuments darstellt.

Grundlagen einer Transportverifizierung

Wenig überraschend steht zunächst die Beschreibung des Transportprozesses im Blickpunkt. Auch wenn das AiM die „Festlegung“ des Transportprozesses thematisiert, zeigt die praktische Erfahrung, dass pharmazeutisch relevante Transportprozesse eher nicht am Reißbrett entstehen, sondern über mehrere (ggf. gedankliche) Iterationen entwickelt und verfeinert werden müssen, bevor an eine erfolgreiche Verifizierung oder Validierung ernsthaft zu denken ist. Insofern trifft es in der Praxis der Begriff „Beschreibung“ des Transportprozesses vermutlich deutlich besser. Unabhängig von derartigen Feinheiten wird es als entscheidend angesehen, möglichst viele, wenn nicht alle Aspekte des Transportprozesses inklusive zugehöriger Kontrollen vorab zu dokumentieren. Die umfassende Aufstellung von potenziellen Einflussfaktoren in Abschnitt 3.1 des AiM ist hierbei sicherlich als wertvolle Hilfe anzusehen.

Ebenfalls wichtig zu erwähnen ist der Hinweis der Autoren des

AiM, dass bereits bei der Gestaltung des Prozesses der Präventionsgedanke in den Vordergrund zu rücken ist. Obwohl also Transportprozesse meist sukzessive entwickelt werden und eine Transportverifizierung als „bestätigender“ Prozess auch begleitend erfolgen könnte, besteht offenbar die Erwartung, dass ein qualitätsgerechter Transport von Beginn an implementiert wurde und nicht erst durch die Verifizierung erreicht wird. Dies soll vor allem durch entsprechendes Qualitätsrisikomanagement (QRM) erreicht werden.

Hinsichtlich der Umsetzung des QRM ist der Hinweis auf das AiM 071218 zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Beitrags wenig hilfreich, da es aktuell noch in Überarbeitung ist. Aus den weiteren Ausführungen im Abschnitt 3.2 wird jedoch eindeutig nachvollziehbar, dass eine klassische Risikobetrachtung wie sie auch für Herstellungs- oder Verpackungsprozesse üblich ist, erwartet wird. Der Autor selbst ist äußerst dankbar, dass die Tabelle im Abschnitt 3.2.1 deutlich macht, dass potenzielle Risiken im Pharmatransport deutlich mehr Aspekte umfassen als nur die Temperaturverhältnisse am bzw. im Transportgut (Abb. 1). Dies bedeutet für den Anwender jedoch konsequenterweise, dass all diese Aspekte innerhalb des QRM tatsächlich zu betrachten sind. Wenn also von einem Aspekt kein Qualitätseinfluss erwartet wird, muss dies innerhalb der QRM-Dokumentation betrachtet und begründet werden. Ein weiterer Grund, die durchaus verbreitete Unsitte abzustellen, bei sehr offensichtlich fehlenden Qualitätseinflüssen auf eine dokumentierte Rationale zu verzichten.

Weiterhin fällt der explizite Hinweis auf, dass die Sammlung von Informationen vor der Identifikation von potenziellen Risiken stehen soll. Zeigt doch die Erfahrung, dass es in der Praxis durchaus umgekehrt gehandhabt wird. Die im AiM aufgeführten Beispiele sind wiederum als

Einflüsse auf das Produkt

- Vibrationen & Stöße
- Schädlingsbefall
- Regenwasser
- Staub & Abgase

Transportablauf

- Umschlagszeiten
- Anlieferung an falscher Adresse
- Wechsel des Transportmittels
- Zugriff Unbefugter / Diebstahl

Abbildung 1: Beispiele für häufig übersehene Qualitätsaspekte bei der Risikobewertung im Transport (Quelle aller Abbildungen: der Autor).

gute Hilfestellung zu sehen, da sie zwar keineswegs umfassend sind, jedoch das Spektrum möglicher Prozessabweichungen aufzeigen.

Mit Blick auf die in Abschnitt 3.2.4 dargestellte Risikoanalyse und -bewertung sticht hervor, dass die Erkennbarkeit von Fehlern in den Fokus gerückt wird. Dies kann zu der Interpretation verführen, die Behörden empfehlen hier implizit die Anwendung der Failure-Mode-and-Effects-Analysis (FMEA)-Methodik, da sich diese durch die eigenständige Betrachtung der Fehlerentdeckung auszeichnet. Der Autor des Artikels ist überzeugt, dass dies ausdrücklich nicht Intention der Autoren des AiM war. Die Erfahrung hat darüber hinaus gezeigt, dass eine ausführliche und auch formal vollständige FMEA für so vielschichtige Prozesse wie einen Transport enorme Ausmaße annehmen kann ohne substanziellen Mehrwert gegenüber weniger aufwendigen Methoden zu liefern. Vielmehr ist der Hinweis auf die Entdeckungsmöglichkeiten dem Umstand geschuldet, dass Transportprozesse nach den Maßstäben der Pharmawelt hinsichtlich der Steuerbarkeit und Reproduzierbarkeit als äußerst schwierig gelten. Insofern stellt die Erkennbarkeit von Fehlern den maßgeblichen Hebel zum Umgang mit Prozessabweichungen dar, die sich trotz aller präventiver Maß-

nahmen nicht grundsätzlich vermeiden lassen. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass Transportprozesse zu großen Teilen außerhalb der engmaschig kontrollierten pharmazeutischen Herstellbetriebe abgewickelt werden.

Nicht unerwähnt bleiben sollte die Tatsache, dass sich die Autoren des AiM, mehr als 8 Jahre nach der Veröffentlichung des Frage- und Antwortpapiers der Expertenfachgruppe 09 (EFG09) [10], offenbar immer noch genötigt fühlen, darauf hinzuweisen, dass die mittlere kinetische Temperatur (MKT) auch weiterhin keine generell akzeptierte Maßnahme zur Bewertung von Risiken aus Temperaturabweichungen während des Transportes darstellt.

Hinsichtlich der Ausführungen zur Risikosteuerung (Abschnitt 3.2.5) sei darauf hingewiesen, dass bei den möglichen Maßnahmen explizit die Präzisierung der Informationen empfohlen wird, die gemäß 3.2.2 schon Grundlage der Risikobetrachtung sind. Demnach ist der zuvor angesprochene iterative Ansatz durchaus im Sinne des AiM, sofern er als Teil des QRM-Prozesses verfolgt wird.

Die Hoffnung, dass sich dies anhand des Ablaufschemas in Abschnitt 3 gut verdeutlichen lässt, erfüllt sich für den Autor nicht. Vielmehr macht das Schema auf den ersten Blick keinen wirklich hilfreichen Eindruck. Wenn man jedoch beim Durchlaufen des Schaubildes das GMP-typische Denkmuster „Risiko erkennbar? JA → Maßnahme erforderlich? JA!“ durchbricht (Die Option „Nein“ ist im Schaubild explizit vorgesehen) und dem QRM-Element der Risikoakzeptanz eine Chance gibt, ergeben sich durchaus neue Perspektiven. Sicherlich ist das Element der Risikoakzeptanz eng mit der bereits erwähnten Erkennbarkeit von Fehlern zu verbinden. Andererseits zeigt es sehr gut auf, dass eine erfolgreiche Verifizierung nur auf Basis solider Prozesse, ggf. ergänzt durch die Validierung von Teilschritten, möglich ist, da alle an-

Voraussetzungen für Transport

- Sauberkeit des Frachtraums (ggf. Vornutzung)
- Ausstattung und Zustand des Fahrzeugs
- Frachtpapiere
- Schulung des Fahrers
- Ergänzende Messtechnik (z.B. Datenlogger)

Transportkontrollen

- Identifikation des Fahrzeugs
- Identifikation des Fahrers
- Datenaufzeichnungen des Fahrzeugs
- Datenaufzeichnungen der ergänzenden Messtechnik
- Abfahr- und Ankunftszeiten

Transportablauf

- Transport gemäß Vorgaben (z.B. VAV)
- Transportunterbrechungen
- Abweichungen & Auffälligkeiten
- Auswertung der Datenaufzeichnungen
- Abgleich mit Risikobeurteilung

Abbildung 2 Mögliche Nachweise in der Verifizierung am Beispiel Fahrzeugtransport.

deren Optionen unweigerlich zum „Change-Control“ führen.

Sowohl direkt im Text des Abschnitts 3 als auch indirekt durch den Verweis auf das Qualitätsmanagementsystem (QMS) oder entsprechende Verträge (bei Vergabe an Dritte) im Abschnitt 3.1 wird, in Verbindung mit den Vorgaben in Satz 1 des Abschnitts 7.2 der EU-GDP-Leitlinie für Humanarzneimittel, die Verantwortlichkeit des pharmazeutischen Unternehmers bzw. Erlaubnisinhabers für den Transportprozess erneut unmissverständlich klargestellt. Folgerichtig liegt auch der Nachweis der Eignung des Transportprozesses in der Verantwortung des Erlaubnisinhabers. Den entsprechenden Transportdienstleistern kann daher nur eine unterstützende Funktion zukommen. Dies sollten die entsprechenden Verträge daher auch widerspiegeln.

Umsetzung der Transportverifizierung

Während die bisherigen Ausführungen hauptsächlich darauf abzielen, die Grundlagen für einen geeigneten

Transportprozess zu legen und zu dokumentieren, kommt erst in Abschnitt 4 des AiM der konkrete Nachweis der Eignung zur Sprache. Der mit dem Titel „Transportverifizierung“ überschriebene Abschnitt lässt sich mit der Erwartung, hier umfangreiche Hinweise zur Vorgehensweise bei der Verifizierung an sich und damit konkret verbundene Anforderungen aufgrund seiner Kürze nicht wirklich in Einklang bringen. Entgegen diesem ersten Eindruck bietet die vorgefundene Zusammenstellung einzelner Aspekte eines Transportes, die im Rahmen einer Verifizierung potenziell zu betrachten sind, durchaus signifikanten praktischen Nutzen.

Denn neben der „Checkliste“ der erwarteten Nachweise (Abb. 2) liefert die Auflistung der erwarteten Transportdokumentation wertvolle Hinweise zum erwarteten Umsetzungsniveau. Der Hinweis auf eine „dokumentierte Kurzunterweisung des Fahrers“ macht z. B. deutlich, dass für Fahrer eben keine umfangreiche GDP-Grundlagenschulung erwartet wird. Andererseits weist die angesprochene Checkliste „mit Angaben zur Vornutzung des Fahr-

zeugs, Sauberkeit usw.“ auf typische Schwachpunkte in vielen GDP-Betrieben hin. Mit dem Zusatz „so weit erforderlich“ wird aber unmittelbar ein möglicher Ausweg aufgezeigt, sofern der Verzicht auf diesen Aspekt innerhalb des QRM-Prozesses hinreichend begründet werden kann. Somit wird erneut klar erkennbar, wie bedeutend die zuvor angesprochenen Grundlagen für den Verifikationsprozess sind.

Wie bereits erwähnt sind die Vorgaben an Form und Vorgehensweise sehr überschaubar. Was nicht als Nachteil anzusehen ist, da es dem Anwender entsprechende Freiheitsgrade zur Gestaltung seiner Nachweisdokumentation gibt. In einer zunehmend digitalisierten Logistikwelt gibt es einige Potenziale (z. B. die automatisierte Zusammenstellung von GDP-Reports zu Transporten, Smart Contracts in Blockchains, KI-unterstützte Datenauswertung), um von diesen Freiheitsgraden zukünftig Gebrauch zu machen.

Mit der Vorgabe der „Auswertung und Beurteilung des Transportverlaufs“ hinsichtlich des vorab definierten Transportprozesses ist das Ziel jedoch hinreichend konkret. Solange es dem Anwender gelingt, diese Vorgabe im Fokus zu halten, sollten die vorgenannten Freiheitsgrade gut handhabbar sein. Vielmehr bedeutet es für die Praxis, dass bei einer guten Vorarbeit im bereits mehrfach erwähnten QRM-Prozess eine Dokumentation zur Transportverifizierung durchaus sehr schlank ausfallen kann.

Transportverifizierung versus Transportvalidierung

Wie eingangs erwähnt verspricht sicherlich Abschnitt 5 „Transportverifizierung vs. -validierung“ den größten Neuigkeitswert. Grundsätzlich wird hier bestätigt, was bereits Konsens war. Die allermeisten Transportketten lassen sich in der Praxis nicht so standardisieren, dass eine Validierung des Gesamtprozesses

wirklich den kolportierten Grad an Sicherheit liefern würde. Zur Klarstellung sei erwähnt, dass den Ausführungen des Autors das Verständnis zugrunde liegt, dass mittels einer Validierung durch sehr hohen initialen Untersuchungs-, Bestätigungs-, Auswertungs- und Dokumentationsaufwand der Nachweis geführt werden kann, dass ein Transport reproduzierbar keine negativen Einflüsse auf das transportierte Produkt hat, solange er innerhalb des validierten Ausführungskorridors abläuft. Somit reduziert sich bei einer Validierung, zumindest theoretisch, der Überwachungsaufwand in der Routine auf den Nachweis der Einhaltung des Ausführungskorridors. Dies zu Ende gedacht könnte es sogar den Verzicht auf regelmäßige zusätzliche Überwachung (z. B. der Temperatur) während des validierten Transports rechtfertigen.

In der Vergangenheit sind viele Pharmafirmen den Weg gegangen, sich an sehr spezifische Kombinationen aus Transportverpackung, Transportmittel, Transportweg und Transportdienstleister zu ketten, um die Grundlagen einer Validierbarkeit zumindest annähernd zu erfüllen. Dies endete sehr häufig in fehlender Flexibilität und hohen Kosten für den Transport. Gerade bei globalen Transporten konnten sich ändernde Flugpläne der Airlines im schlimmsten Fall zu einer Art Revalidierungsmarathon führen. Aus dieser Erfahrung heraus wurde seit dem Auftauchen des Begriffs „Transportverifizierung“ im Annex 15 von vielen die Transportvalidierung (im strengen Wortsinn) in der Vergangenheit verortet. Der AiM schlägt hier die Möglichkeit der Validierung von einzelnen Abschnitten einer Transportkette vor. Somit geht es nicht mehr um die Frage Verifizierung oder Validierung, sondern darum, an welcher Stelle eine Verifizierung durch eine partielle Validierung sinnvoll ergänzt werden kann. Konkret geht es um Transportschritte, in denen eine hohe Reproduzierbarkeit erwartet wird bzw. geringfügige Abweichungen

vom Standardprozess sich nicht auf die Qualitätsparameter auswirken können (die also einen hinreichend breiten Ausführungskorridor aufweisen). Dies können z. B. klimatisierte LKW auf definierten Routen oder standardisierte Nahverkehre ohne Zwischenhalte sein. Sicher stellt sich hier die Frage, warum man auf einer standardisierten Route eine Validierung auf sich nehmen sollte, da doch eine Verifizierung ausreicht.

Eine Antwort auf diese Frage bringt direkt Abschnitt 6 des AiM, denn hier wird die fortlaufende Überwachung einer Transportkette thematisiert.

Überwachung von Transportprozessen

Sowohl im Abschnitt 6 als auch in Abschnitt 4 des AiM wird deutlich gemacht, dass eine Transportverifizierung regelmäßig zu wiederholen ist, und zwar in vorab definierten Abständen. Obwohl es im gesamten Dokument keine konkrete zeitliche Vorgabe für entsprechende zeitliche Abstände gibt, lässt sich aus Abschnitt 6 sehr leicht herauslesen, dass die Erwartung vorliegt, je flexibler die Transportkette, desto häufiger ist die Verifizierung zu wiederholen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass ein Transportabschnitt, der einen hinreichenden Standardisierungsgrad für eine Validierung aufweist, nach erfolgreicher Validierung in der fortlaufenden Überwachung signifikant weniger Kontrolle benötigt. Dabei sollte nicht übersehen werden, dass auch eine (für einen stabilen Prozess) seltener ausgeführte Transportverifizierung einen gewissen Aufwand erzeugt, da eine umfassende Gesamtbetrachtung erforderlich ist. Insofern kann ein Transportprozess, der langjährig ohne Änderungen umgesetzt wird, auf die Dauer deutlich weniger Aufwand für die Qualitätssicherung bedeuten, wenn eine Validierung durchgeführt wurde. Dies hängt jedoch logischerweise vom Einzelfall ab.

Umfang der Überwachung

Nicht unerwähnt bleiben sollte, dass der Hinweis auf den Product Quality Review (PQR) im dritten Absatz von Abschnitt 6 dahingehend verstanden werden kann, dass ein jährlicher Review der Datenlage eine sinnvolle Minimalanforderung darstellt. Grundsätzlich ist die fortlaufende Überwachung im QMS zu verankern. Hinsichtlich der konkreten Ausgestaltung der fortlaufenden Überwachung macht der AiM keinerlei Angaben. Die Ausführungen in Abschnitt 4 lassen die regelmäßige und umfassende Bewertung exemplarischer Transporte als eine Möglichkeit erscheinen. In Analogie zur Herstellprozessvalidierung könnte sich eine Strategie der dauerhaft begleitenden Überwachung (z. B. mittels Regelkarten für Transportparameter) anbieten. Im Zusammenhang mit den zuvor angesprochenen Digitalisierungspotenzialen ist dies womöglich eine zukunftsweisende Option. Auch die bereits praktizierte Vorgehensweise, regelmäßig zusätzliche Daten auf ausgewählten Transporten zu erheben, erscheint nach wie vor sinnvoll. Durch die fehlende Vorgabe ist zunächst nichts ausgeschlossen. Die womöglich beste Strategie hängt natürlich auch vom Transportportfolio des Erlaubnisinhabers ab. Steht jeder Transport für sich und ist separat zu überwachen? Lassen sich Transporte gruppieren und über einheitliche Parameter kontrollieren? Lassen sich „Worst-Case-Transporte“ oder „Leitprozesse“ identifizieren? Antworten auf diese Fragen können Hinweise auf eine geeignete Überwachungsstrategie geben. Gerade bei der Zusammenfassung von Gruppen sollte der Hinweis im AiM auf das Thema Lieferantenqualifizierung nicht ignoriert werden. Außerdem sollte niemals aus dem Blick geraten, dass die Transportkette als Ganzes die Erhaltung der Arzneimittelqualität sicherstellen muss. Gerade wenn für einzelne

Glieder einer Transportkette unterschiedliche Strategien (Validierung, Verifizierung, Gruppierung, „Worst Case“, usw.) gewählt werden, kann dieser Aspekt sehr leicht übersehen werden.

In jedem Fall ist es erforderlich, die Vorgehensweise schriftlich innerhalb des QMS niederzulegen und risikobasiert zu begründen. Dies dann entsprechend der Planung umzusetzen und ggf. an neue Erkenntnisse und Rahmenbedingungen kontrolliert anzupassen, versteht sich von selbst.

Fazit

Bleibt die Frage: Was ist von dem Dokument zu halten? Größte Bedenken sind sicherlich damit verbunden, dass mit jedem neuen Dokument auf den Anwender zusätzliche Arbeit zukommt. Es ist mit Sicherheit davon auszugehen, dass dies für einige Anwender auch in diesem Fall zutrifft. Greift das AiM doch einige Nebenaspekte auf, die bislang allzu häufig aus dem Fokus geraten sind. Andererseits liefert das Dokument an vielen Stellen Klarheit im Sinne von Eindeutigkeit, sodass die zu investierende Arbeit zumindest nachhaltig sein sollte. Es sollte jedoch nicht der Eindruck entstehen, dass diese Klarheit bestehende Vorgehensweisen und Lösungen zukünftig ausschließt. Aus Sicht des Autors wird die Aufgabe sein, bestehende Lösungen mit dem richtigen Kontext zu unterfüttern oder sie zu ergänzen, weniger, diese zu verwerfen.

2 auffällige „Neuigkeiten“ bringt das Dokument. Das ist zum einen die erstmalige Begriffsbestimmung für „Transportverifizierung“, zum anderen, dass der Aspekt „Transportvalidierung vs. Transportverifizierung“ von der Frage „Entweder – oder?“ zu einer sinnvollen Koexistenz im Sinne eines „Sowohl als auch“ geführt wird.

Zusätzlich bietet das AiM durch viele Beispiele und Auflistungen ge-

rade für den unerfahrenen Anwender viel hilfreiche Anleitung. Man sollte jedoch nicht vergessen, dass diese Beispiele und Auflistungen keinesfalls umfassend oder vollständig sind und demnach nicht von der intensiven Auseinandersetzung mit den eigenen Prozessen entbinden. Ein guter Startpunkt sind sie allemal.

Für den erfahrenen Anwender werden viele bekannte Aspekte nochmals bestätigt. Angefangen bei der „Mobilen Lagerung“ über die „MKT“ bis hin zur konsequenten Fortführung des Qualitätsrisikomanagements auch in der Transportwelt.

Abschließend gilt auch für dieses Dokument, wie für viele andere davor: Der wahre Wert zeigt sich in der gemeinsamen Interpretation zwischen Anwender und Inspektor bzw. Auditor.

LITERATUR

- [1] Bundesministerium der Justiz und Bundesamt für Justiz. Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523), die zuletzt durch Artikel 3a des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist; <https://www.gesetze-im-internet.de/amwhv/AMWHV.pdf>
- [2] World Health Organization. WHO Technical Report Series, No 917. Annex 2. Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials; 2003; https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42851/WHO_TRS_917.pdf?sequence=1
- [3] World Health Organization. WHO Technical Report Series, No 908. Annex 9. Guide to good storage practices for pharmaceuticals, 2003; https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42613/WHO_TRS_908.pdf?sequence=1
- [4] World Health Organization. WHO Technical Report Series, No 957. Annex 5. WHO good distribution practices for pharmaceutical products; 2010; https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44291/WHO_TRS_957_eng.pdf?sequence=1
- [5] Europäische Kommission. Leitlinien vom 05. November 2013 für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln. Amtsblatt der Europäischen Union; 23.11.2013; [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)&from=DE](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123(01)&from=DE)

- [6] Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette 2011/62/EU vom 08.06.2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG. Amtsblatt der Europäischen Union; 1.7.2011; <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:DE:PDF>
- [7] Bundesministerium für Gesundheit: Anhang 15 zum EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis; 03.01.2018. BAnz. AT 03.01.2018, S. 1–11; https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Bekanntmachungen/GMP-Leitfaden/EU-GMP-Leitfaden_Anhang_15.pdf

- [8] Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. AiM 07123201. Inspektion der Eignung von Transportprozessen; 28.02.2023; <https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=8719&token=247e660bec064575a48745d4dcb-f452e1f3bbff3>
- [9] European Medicines Agency. Concept paper on storage conditions during transport; 19.10.201; https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-concept-paper-storage-conditions-during-transport_en.pdf
- [10] Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. Frage- & Antwortpapier EFG09 zum Betreiben eines Großhandels mit Arzneimitteln, 19.03.2015; <https://www.zlg.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=1258&token=11baef53d114160442f847a78cde7576d77ffc99>

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 14. Febr. 2024.

Korrespondenz:

Tim Ohlrich
Manager GMP Compliance Projects
gempex GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim
contact@gempex.com