

27. GMP-Konferenz

Aktuelle Informationen zu GMP und GDP, Pharmakovigilanz, pharmazeutischen Wirkstoffen, Digitalisierung, Umwelt und Nachhaltigkeit, Cannabis sowie BioNTech-Betriebsbesichtigung im Reinraum

Betharie Cendera Arrahmani¹, Elias Küpper¹, Reinhard Schnettler², Richard Denk³

¹Technical University of Munich, Freising, ²PTS Training Service, Arnsberg, ³SKAN AG, Basel (Schweiz)

Zusammenfassung

Aktuelle Informationen zu GDP, Pharmakovigilanz und GMP, insbesondere zum Anhang 1, wurden vorgestellt. Hauptvorträge aus dem pharmazeutischen Bereich, wie die chemische Entwicklung von hochwirksamen pharmazeutischen Wirkstoffen (HPAPIs) und Cannabis, sowie über das Hauptthema hinausgehende Themen, wie Digitalisierung und ökologische Nachhaltigkeit, wurden gehalten. In informellen Diskussionen wurden die vorgestellten Themen vertieft, z. B. Pharmaprojekte, menschliches Versagen, APIs, Robotik und Fernaudits. Zum Abschluss der Konferenz bot BioNTech eine Führung durch seine Impfstoffproduktion in Marburg an.

Abstract

27th GMP Conference: Up-to-date information on GMP and GDP, pharmacovigilance, active pharmaceutical ingredients, digitalisation, environment and sustainability, cannabis as well as a tour of the BioNTech cleanroom

Updates on GDP, pharmacovigilance, and GMP, especially the Annex 1 were presented. Keynote speeches from pharmaceutical field, such as the chemical development of high potency active pharmaceutical ingredients (HPAPIs) and cannabis, as well as going beyond the main topic, such as digitalisation and environmental sustainability, were delivered. Informal discussions were held to go deeper into the presented topics e.g., pharma projects, human error, APIs, robotic, and remote audits. Following the conference, BioNTech gave a tour of its vaccine manufacturing site in Marburg.

1. Einleitung

Es ist fast 2 Jahre her, dass die Pandemie COVID-19, die durch das neuartige Coronavirus mit der Bezeichnung Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) verursacht wurde, die ganze Welt heimsuchte. Anfang 2021 wurden 2 Impfstoffe gegen die Krankheit von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für deren Einsatz zugelassen. Im Laufe des Jahres wurden weitere prophylaktische und therapeutische Optionen gegen das Virus genehmigt. Die aktuelle Pandemie-Situation hat eindeutig dazu geführt, dass die

Marktzulassung und der Vertrieb beschleunigt werden mussten, ohne die Sicherheit der Patienten zu beeinträchtigen. Darüber hinaus hat uns die Situation auch herausgefordert, über den Tellerrand zu schauen und digitale Werkzeuge zu nutzen, ohne Mutter Natur zu schaden.

Dank des Impfprogramms und der strengen Vorschriften der Regierung konnte die 27. GMP-Konferenz vom 30. Nov. bis 01. Dez. 2021 in Mainz in einem hybriden Format mit Teilnehmern vor Ort und am Computer abgehalten werden. Erstmals war bei diesem Format auch eine Übertragung direkt aus einem der Reinräume der BioNTech Manufacturing Marburg GmbH dabei.

Reinhard Schnettler, Geschäftsführer der PTS Training Service, eröffnete die Konferenz. Gemeinsam mit Dr. Josef Landwehr moderierte er die Sessions während der 2-tägigen Konferenz. Wie im letzten Jahr wurde die Software Mentimeter eingesetzt, um das Live- und das virtuelle Publikum einzubinden. Während die Live-Teilnehmer die Redner direkt befragt haben, konnten die virtuellen Teilnehmer ihre Fragen über den Chat stellen. Zu Beginn der Konferenz wurden die Zuhörer nach ihren Erwartungen an die Konferenz befragt. Wie in Abb. 1 dargestellt, waren Updates und Networking die größten Erwartungen an die diesjährige Konferenz.

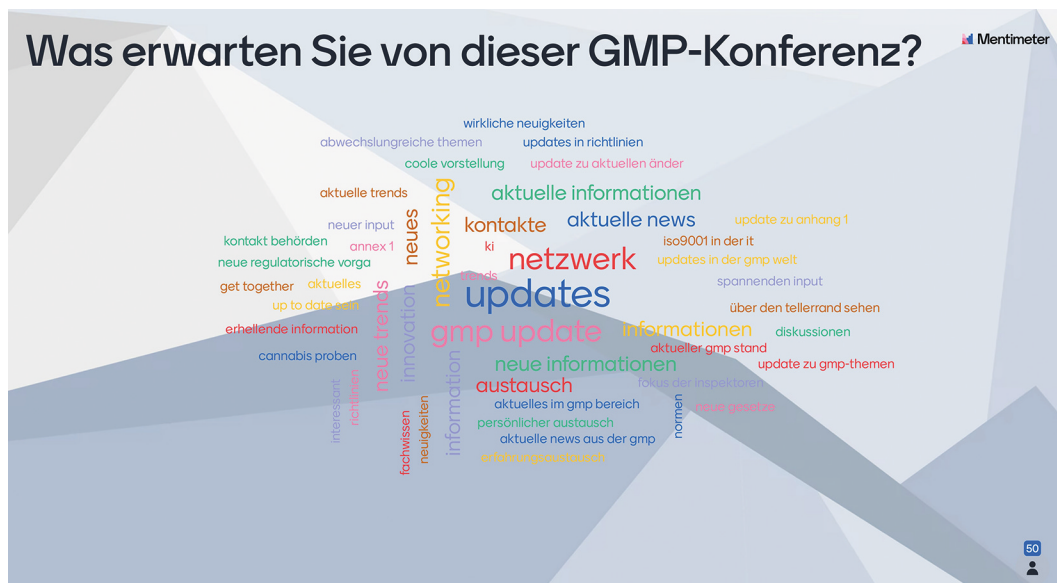


Abbildung 1: Ergebnis der interaktiven Abstimmung zur Erwartungshaltung des Publikums (Quelle aller Abbildungen: PTS Training Service).

2. Fachvorträge und Diskussionsrunden

■ Digitale Transformation: Data makes the world go round!

Fast jeder Aspekt des Lebens wird von der Digitalisierung beeinflusst. Obwohl die pharmazeutische Industrie aufgrund strenger Vorschriften und anderer Gründe als Nachzügler bei der digitalen Transformation gilt, klärte Sebastian Diehl (Abb. 2) von der Markenagentur Spark + Sparkling GmbH darüber auf, wie wichtig es ist, digitale Werkzeuge auf unsere zukünftige Reise mitzunehmen. Das aktuelle Geschäftsumfeld, das als volatile, unsichere, komplexe und mehrdeutige (VUCA) Welt beschrieben wird, ist einer der Haupttreiber für die rasche Weiterentwicklung der Technologie. Es wurden 3 Hauptprinzipien der digitalen Transformation vorgestellt, nämlich die Optimierung des Kerngeschäfts, die Erweiterung des digitalen Geschäfts und neue digitale Geschäftsmodelle. Daten sind der grundlegende Aspekt im digitalen Zeitalter. Aus Unternehmenssicht können Daten in Kundendaten und Produktdaten kategorisiert werden. Kundendaten sind nützlich, um bestimmte Zielgruppen anzusprechen, aktuelle Trends zu ermitteln und po-

tenzielle talentierte Mitarbeiter zu gewinnen. Produktdaten hingegen können uns in Verbindung mit einer soliden Dateninfrastruktur Einblicke in die Produkt- und/oder Prozessoptimierung geben. Eine wichtige Bemerkung des Redners war, dass der Beginn einer digitalen Transformation mit der Verfolgung neuer Chancen vergleichbar ist, die nie ohne Risiko sind.

■ Update Entwurf Anhang 1 zur Herstellung steriler Arzneiformen

Die Grundlage der GMP-Verordnung sollte die Minimierung des bürokratischen Aufwands sein und das Leben der Patienten in den Mittelpunkt stellen. Rico Schulze (Abb. 3) vom Sächsischen Staatsministerium für Soziales und gesellschaftlichen Zusammenhalt stellte das Update zum GMP-Anhang 1 vor. Seit dem ersten Entwurf des Anhangs 1, der 2017 veröffentlicht wurde, sind bis heute tausende Kommentare eingearbeitet worden. Da nur noch wenige wesentliche Kommentare zu bearbeiten sind, sollte der GMP-Anhang 1 im Jahr 2022 in Kraft treten können. Generell gilt der Anhang 1 für alle sterilen Produkte, einschließlich Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Primärverpackungen und Arzneimit-

tel. Auch einige Arbeitsprinzipien, wie die Gestaltung der Produktionsstätte, sind im Anhang 1 beschrieben. Das Hauptaugenmerk des Anhangs 1 liegt auf dem Qualitätsrisikomanagement (QRM) und der Kontaminationskontrollstrategie (CCS). 3 wichtige Kapitel, die der Referent erwähnt hat, sind die Kapitel 4, 8 und 9. In Kapitel 4 geht es um die Herstellungsräume, in denen Barriertechnologien, wie z. B. Isolatoren eine wichtige Rolle spielen, um die Produktsterilität zu gewährleisten. Kapitel 8 handelt von der Produktion und spezifischen Technologien, wie Sterilfiltration (PUPSIT), Gefriertrocknung und Integritätstests. Kapitel 9 hingegen befasst sich mit der Partikulären und Mikrobiologischen Prozessüberwachung. Darüber hinaus wurden innerhalb dieses Vortrags die automatische Verlängerung von GMP- und GDP-Zertifikaten, Ferninspektionen sowie fundierte Begründungen für verschiedene Ansätze der Verordnung erörtert.

■ Umwelt und Nachhaltigkeit: Qualifizierung für Nachhaltigkeit & Arzneimittel deckungsgleich?

Die Bewältigung des Klimawandels liegt in der Verantwortung aller,



Abbildung 2: Sebastian Diehl, Spark + Sparkling GmbH, zum Thema „Data makes the world go round!“.



Abbildung 3: Rico Schulze, Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt, Dresden, mit einem Update zum Anhang 1.



Abbildung 4: Klaus Eichmüller (li.), Regierungspräsidium Darmstadt, beantwortet Fragen von Dr. Josef Landwehr (re.), PTS Training Service, zu aktuellen GMP-Themen 2021.

auch in der der Pharmaindustrie. Dr. Dennis Stern vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH) betonte die Einbeziehung der ökologischen Nachhaltigkeit in die Arzneimittelproduktion, den Pro-

duktionsstandort und die Lieferkette für Arzneimittel. Die Förderung von Produktionen innerhalb Europas und die Sicherstellung einer nachhaltigen Herstellung von europäischen Arzneimitteln kann welt-

weit dabei helfen, Versorgungsengpässe bei Rohstoffen und Endprodukten zu überwinden.

In Zukunft müssen Pharmaunternehmen nicht nur die GMP, sondern auch die Umweltpolitik, den Klimawandel und die CO₂-Reduzierung sowie die Menschenrechte in ihrem Qualitätssicherungssystem berücksichtigen, was sich in ihrem jährlichen Nachhaltigkeitsbericht widerspiegeln sollte. Das Gesetz zur Regelung der Lieferantenqualifikation soll am 01. Jan. 2023 in Kraft treten. Als Kernaussagen nannte Dr. Stern die folgenden Punkte:

- Gesetzliche Anforderungen, die vielfältigen Umwelteinflüsse des Unternehmens zu überwachen und zu reduzieren (Ressourcen, Verpackung, Mobilität, chemische Stoffe, usw.).
- Der Einfluss von Arzneimitteln auf die Umwelt ist Bestandteil unterschiedlicher europäischer Gesetzesüberarbeitungen (Pharmarecht, kommunales Abwasser).
- Die Frage der Emissionsreduktion wird ein zunehmend wichtiger Bestandteil der Unternehmenspolitik.
- Compliance- und Audit-Anforderungen werden deutlich steigen (Lieferketten, Berichterstattung).
- Der BAH engagiert sich als kompetenter Ansprechpartner und entwickelt gemeinsam mit den Mitgliedsunternehmen konkrete Lösungsansätze im Bereich der Nachhaltigkeit.

■ Interview: Aktuelle GMP-Themen 2021

Das Update zu GMP-Themen wurde in diesem Jahr von Dr. Josef Landwehr moderiert. Referent war Klaus Eichmüller vom Regierungspräsidium Darmstadt (Abb. 4). Zunächst wurde die Tierarzneimittelverordnung einschließlich ihres Geltungsbereichs und ihrer Auswirkungen in anderen aktuellen Verordnungen diskutiert. Bei den Hinweisen zu klinischen Prüfungen wird die verpflichtende Inspektion von Prüfpräparaten, die im Rahmen von Prüfungen verwendet werden, wieder in



Abbildung 5: Dr. Thomas Adam, Bayer AG, zum Thema „Hochaktive Wirkstoffe (HPAPIs) in der chemischen Entwicklung“.



Abbildung 6: Thomas Brückner (Redner auf der Leinwand) vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. wurde als „digitaler Referent“ zugeschaltet.

Kraft treten. Aus dem Publikum wurde eine Frage zur Häufigkeit der Inspektionen gestellt. Obwohl es keine allgemeine Regel in dieser Angelegenheit gibt, ist die Mindestfrequenz der Inspektion einmal in 5 Jahren. Die Arzneimittelgesetzgebung wird sich nicht ändern, doch werden für das Jahr 2022 der Anhang 1 und die Verordnung über Ferninspektionen erwartet. Schließlich ist der Anhang 21 fertiggestellt, sein Inkrafttreten ist jedoch noch nicht verabschiedet.

■ Hochaktive Wirkstoffe (HPAPIs) in der chemischen Entwicklung: HPAPI Handling from Lab Bench to Pilot Plant

Aufgrund des begrenzten Zeitrahmens konnte Dr. Thomas Adam (Abb. 5) von der Bayer AG in Wup-

pertal nur die Prävention von Kreuzkontaminationen in seiner Produktionsstätte für HPAPIs vorstellen. Auf der Grundlage des EU-GMP-Leitfadens, Kapitel 3 über Räumlichkeiten und Ausrüstung, sind spezielle Einrichtungen für HPAPIs erforderlich, wenn die Risiken nicht angemessen kontrolliert werden können. Die Risikobewertung muss immer dann überprüft werden, wenn ein neues Produkt eingeführt wird. Bei Bayer wird jedes neue Produkt anhand eines Entscheidungsbaums bewertet, um festzustellen, ob seine Produktion in einer Vielzweckanlage durchgeführt werden kann oder nicht. Darüber hinaus ist es wichtig, die zulässige Tagesdosis (PDE) und die Arbeitsplatzgrenzwerte (OEL) einzuhalten, um die Sicherheit der Patienten bzw. der Mit-

arbeiter zu gewährleisten. Einige Beispiele aus der chemischen Entwicklung von Bayer in Wuppertal sind: Einwegisolator zur Einwaage, Prozessisolatoren sowie flexible Transfersysteme. Weitere Informationen sind in der zweiten Auflage des ISPE DACH Containment-Handbuchs zu finden.

■ Q&A-Session

Cannabis als Arzneimittel

René Marrek moderierte die Diskussion über die Zulassung von Cannabis als therapeutische Option. Die Diskussionsrunde behandelte Fragen zur Produktion in Deutschland und zu den Auswirkungen auf die Betäubungsmittelverordnung.

Künstliche Intelligenz (KI) und Computer System Validation (CSV)

Eine wichtige Bemerkung von Dr. Thomas Menne, die auch in Anhang 11 aufgeführt ist, lautete, dass die Implementierung von KI in den Herstellungsverfahren nur dann sinnvoll ist, wenn die KI gleichwertige oder bessere Arbeit leisten kann als der Mensch. Weitere Aspekte, die in der Sitzung erörtert wurden, waren die Sicherheit von Daten in der Cloud, die Datenintegrität und die Änderungskontrolle.

■ Aktuelles aus Berlin und Brüssel

Ähnlich zu der letzten GMP-Konferenz informierte Thomas Brückner (Abb. 6) vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) die Zuhörer über Aktuelles aus Berlin und Brüssel. Die EU-Pharmastrategie, die Titandioxid-Verordnung und der Koalitionsvertrag waren Themen, die im Jahr 2021 behandelt wurden. Im Rahmen der Europäischen Gesundheitsunion gibt es 2 Entwürfe für Rechtsverordnungen, 1 Entschließung und 55 Maßnahmen, darunter die europäischen Arzneimittelverordnungen zur Stärkung der europäischen Resilienz, die europäischen Agenturen und die europäische Pharmastrategie. Um den allgemeinen Bedürfnissen besser ge-

recht zu werden, bietet die Europäische Kommission öffentliche und gezielte Konsultationen zu den europäischen Arzneimittelverordnungen an. Am 08. Okt. 2021 stimmten die europäischen Mitgliedsstaaten dem Vorschlag der Europäischen Kommission zu, die Verwendung von Titandioxid in Lebensmitteln und pharmazeutischen Produkten zu verbieten. Begründet wurde dies mit der Partikeleigenschaft und der langen Verweildauer von Titandioxid im Magen-Darm-Trakt. Während die Lebensmittelindustrie verpflichtet ist, die Verordnung ab dem Jahr 2022 zu befolgen, haben die Pharmaunternehmen noch bis zum 01. Apr. 2024 Zeit, eine Alternative zu Titandioxid zu finden, da die Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln wesentlich komplexer sind. Die Bewirtschaftung der Wasserressourcen, die Stärkung von Apotheken und Notfallzentren, die Sicherung der Arzneimittelversorgung und die Stabilisierung der Arzneimittelpreise sind die Schwerpunkte des Koalitionsvertrags.

■ Interview: GMP und Pharmakovigilanz

Die Interviewrunde zu GMP und Pharmakovigilanz mit Dr. Léonie Zimmermann vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH) und Dr. Gabriele Wanninger (Abb. 7) von der Regierung von Oberbayern wurde von Dr. Josef Landwehr moderiert. Um ein robustes Pharmakovigilanzsystem aufzubauen und Versorgungssengpässe zu überwinden, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen den Beteiligten notwendig. Ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt war, dass das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine stichprobenartige Inspektion durchführt, die auf ähnlichen Instrumenten wie dem Q&A-Papier der Europäischen Union basiert.

■ Podiumsdiskussion mit Inspektoren

Dr. Josef Landwehr moderierte die Podiumsdiskussion und lud Dr. Gabriele Wanninger, Klaus Eichmüller und Rico Schulze als Inspektoren ein. Der EU-GMP-Leitfaden schreibt die Qualifizierung von Lieferanten vor. Dabei ist ein aktuelles Thema die Ferninspektion, insbesondere in den Entwicklungsländern. Während einige Inspektoren die Ferninspektion in den Entwicklungsländern für einige Produkte zulassen, nutzen andere die Kombination mit einer Assistenzbeurteilung, und wieder andere verschieben die Inspektion, bis eine direkte Inspektion in dem Land wieder möglich ist. Zur Sicherung der Arzneimittelversorgung wurden auch Inspektionen vor Ort während der Pandemie durchgeführt. Bei einem speziellen Medikament wurden die Aspekte der Vermeidung der Kreuzkontamination vor Ort beim Hersteller inspiziert.

■ Round Tables

Human Error

Der Round Table zum Thema menschliches Versagen im Pharmabereich wurde von Angelika Watt-

rodt und Ruven Brandes moderiert. Eine interessante Frage aus dem Publikum zu Beginn der Diskussion war, ob menschliches Versagen wirklich existiert oder nicht. In der heutigen Geschäftswelt ist es wichtig, die Fehlerkultur zu pflegen. Das heißt, aus Fehlern zu lernen, um denselben Fehler zu vermeiden und die aktuelle Situation zu verbessern. Ähnlich wie beim Veränderungsmanagement sind jedoch sowohl die Unternehmensleitung als auch die Mitarbeiter dafür verantwortlich, ein konstruktives und ehrliches Arbeitsumfeld zu schaffen.

Robotic

Reinhard Schnettler und Richard Denk moderierten den Round Table zur Implementierung von Robotersystemen in den pharmazeutischen Produktionsprozess. Aktuelle Trends beim Einsatz von Roboterlösungen sind regulatorische Anforderungen aus dem aktuellen Entwurf des Anhangs 1, in dem Robotik-Systeme zur Sterilherstellung erwähnt werden, um eine mögliche partikuläre oder mikrobiologische Kontamination durch den Bediener zu reduzieren. In der aseptischen Herstellung werden bereits seit Jahren robotisierte Abfüllprozesse entwickelt. An einer der momentan modernsten Anlagen zur Abfüllung steriler Arzneimittel mittels Robotertechnologie war



Wir sind da, wo Sie sind. GMP Consulting mit Pitzek.

Wir bieten zielsichere Projektentwicklung im GMP-Umfeld für national und international agierende Pharma-, Bio- oder Foodtechnologie-Unternehmen. Individuell, schnell, unkompliziert, effektiv, kundennah. Von unserem Standort Neustadt Wstr. aus sind wir in der Pfalz und im Rhein-Main-Neckar-Raum schnell bei Ihnen vor Ort, um Sie mit all unseren Expertisen zu unterstützen. Stellen Sie uns auf die Probe! #projectsaroundyou

Think. Work. Integrate. – pitzek-consulting.de





Abbildung 7: Hybrides Interview: Dr. Léonie Zimmermann (re.), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V., im Gespräch mit Dr. Gabriele Wanninger (li. auf der Leinwand), Regierung von Oberbayern.

Richard Denk als GMP Lead beteiligt. Die robotisierte Anlage wurde bereits erfolgreich verschiedenen GMP-Inspektoren vorgestellt. In anderen Bereichen der pharmazeutischen Herstellung gibt es weitere robotisierte Entwicklungen.

■ Virtuelle Betriebsbesichtigung bei BioNTech in Marburg

Zum Abschluss der Konferenz führte Julia Bloes von BioNTech SE die Teilnehmer durch die BioNTech-Impfstoffproduktionsstätte in Marburg. Die BioNTech-Impfstoffproduktion ist ein modularer Prozess und umfasst die mRNA-Produktion, die Aufreinigung und Konzentration der mRNA, die Impfstoffformulierung und die aseptische Abfüllung. Während die ersten 3 Prozesse in der BioNTech-Produktionsstätte in Marburg durchgeführt werden, wird der letzte Schritt an spezialisierte aseptische Abfüllunternehmen ausgelagert. Die mRNA wird zunächst aus den Rohstoffen unter einer Laminar-Flow-Haube in einem aseptischen Produktionsraum aufbereitet und anschließend in 2–3 Bioreaktoren gefüllt. Nach jeder Charge wird

die mRNA zur Aufreinigung und Formulierung in eine andere Produktionsanlage überführt. Anschließend wird das Endprodukt eingefroren und zu den aseptischen Abfüllbetrieben transportiert. Der gesamte Produktionsprozess erfolgt chargenweise und unter Verwendung von Einwegsystemen. Die Hauptgründe für den Einsatz der Einwegtechnologie sind die Verkürzung des Reinigungsprozesses und die Minimierung des Risikos von Kreuzkontaminationen. Die Produktqualität wird während des gesamten Prozesses überwacht. Im Allgemeinen dauert die Produktion einer Charge etwa 12 Stunden, wobei zwischen den einzelnen Chargen eine Reinigungszeit von 2 Stunden liegt.

3. Reflexion und Abschluss

Die 2-tägige 27. GMP-Konferenz wurde vom PTS Training Service-Team erfolgreich organisiert. Die Erwartung, Updates aus den Bereichen GMP und GDP zu erhalten, wurde erfüllt. Die Live-Teilnehmer konnten sich zudem mit anderen Fachleuten

in diesem Bereich austauschen. Darüber hinaus wurden auch Themen jenseits von GMP und GDP behandelt, die den Zuhörern Einblicke in die aktuellen Trends im Geschäftsumfeld gaben.

Die 28. GMP-Konferenz wird vom 30. Nov. bis 01. Dez. 2022 ebenfalls in Mainz stattfinden. Das hybride Format wird beibehalten, und es ist zu hoffen, dass die von den zuständigen Behörden eingeführten und umgesetzten Maßnahmen zur Bekämpfung der Pandemie eine größere Zahl von Live-Teilnehmern ermöglicht.

■ Steering Committee

Für die Gestaltung und Koordination der 27. GMP-Konferenz zeichnen sich Vertreter der Hochschule Albstadt-Sigmaringen, der angeführten Wissenschaftsgesellschaften, Behörden und Industrie verantwortlich. Dieses Steering Committee setzt sich aus folgenden Mitgliedern zusammen:

- Pharmaziedirektor Klaus Eichmüller, Regierungspräsidium Darmstadt
- Reinhard Schnettler, PTS Training Service, Arnsberg
- Prof. Dr. Christa Schröder, Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Sigmaringen
- Rico Schulze, Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Gesellschaftlichen Zusammenhalt, Dresden
- Pharmaziedirektorin Dr. Gabriele Wanninger, Regierung von Oberbayern, München

Korrespondenz:

Reinhard Schnettler
PTS Training Service
Postfach 4308
59737 Arnsberg (Germany)
E-Mail: info@pts.eu