

## Kostendruck und Effizienzsteigerung in der Qualitätskontrolle versus Sicherstellung der einwandfreien Qualität von Medikamenten

### Ausgangslage:

- Die immer kürzeren Planungszeiten infolge stark schwankenden Verbrauchs und kurzfristiger Nachfragen nach Eigenprodukten als Ersatz für plötzlich nicht mehr erhältliche Handelsprodukte, stellt eine zunehmende Erschwernis dar, die zeitnahe Versorgung von Patienten resp. die Durchführbarkeit von Therapien mit geeigneten Medikamenten sicherzustellen.
- Neben des zeitlichen Faktors geraten die Qualitätskontrollen immer mehr auch unter Druck zwar die physikalisch-chemische als auch mikrobiologische Qualität der Produkte einwandfrei nachweisen zu können, dies aber nicht nur möglichst schnell und mit minimalem Aufwand, sondern auch möglichst kostengünstig.
- Durch den zunehmenden Kostendruck, welcher sich durch die Einführung von DRG's noch verstärken wird, sind die Spitalapotheken schon seit geraumer Zeit dazu übergegangen, Eigenprodukte, so weit als möglich, durch im Handel erhältliche Produkte zu ersetzen und sich nur noch auf nicht im Handel erhältliche Spezialitäten oder spezielle Dosierungen zu konzentrieren.

Nicht zuletzt ergibt sich auch, verstärkt durch die Einführung von DRG's, die Konzentration von spezifischen Therapien an Universitäts- und grosse Zentrumsspitäler, was auch die Verfügbarkeit von speziellen Medikamenten erfordert.

Diese Spezialitäten lassen sich aber dennoch meist nicht als patientenspezifische Rezepturen herstellen, sondern müssen als Defekturchargen mit sehr kleiner Stückzahl hergestellt werden. Dies hat zur Folge, dass, bei gleichbleibenden Fixkosten für Produktion und Analytik resp. Qualitätskontrolluntersuchungen, die Stückzahlkosten extrem ansteigen oder sich sogar vervielfachen, was wiederum die Forderungen nach Effizienzsteigerungen und Kostenreduktionsmassnahmen insbesondere auch auf die Qualitätskontrollen noch weiter verstärkt.

### Ziel der Arbeitsgruppe Analytik der GSASA:

Die AG Analytik setzt sich zum Ziel die einwandfreie physikalisch-chemische und mikrobiologische Qualität der Produkte sicherstellen zu können. Es sollen jedoch die bestehenden Tests und Verfahren hinterfragt werden mit dem Ziel den Prozess der Sicherstellung der einwandfreien Qualität der Produkte zu vereinfachen, mit robusten und aussagekräftigen Tests zu belegen, einen allgemeinen Standard für alle Spitalapotheken zu definieren und nicht zuletzt auch die Kosten, soweit möglich, zu senken.

Aus diesem Anlass hat sich die AG Analytik als erstes mit den mikrobiologischen Tests und insbesondere mit dem **Sterilitätstest** beschäftigt.

## Der Sterilitätstest

Der „geschwindigkeitsbestimmende Schritt“, damit ein steriles Defekturnprodukt für die Therapie des Patienten zur Verfügung steht, ist neben der Verfügbarkeit resp. Erhältlichkeit der Rohstoffe, nicht zuletzt auch der Sterilitätstest, welcher 14 Tage dauert.

Abgesehen von dieser langen Zeitdauer, fallen auch erhebliche Kosten an, die wie unter Abschnitt „Ausgangslage“ dargelegt, bei immer kleinerer Anzahl produzierter Einheiten, die Stückzahlkosten in die Höhe treibt.

Da aus Sicht der AG Analytik die Aussagekraft des Sterilitätstests zum benötigten Zeit- und Kostenaufwand in keinem vertretbaren Verhältnis steht, soll im folgenden kurz auf diese Problematik eingegangen werden und anschliessend Anforderungen an Spitalapotheken formuliert werden, welche erfüllt sein müssen, um eine parametrische Freigabe durchführen zu können.

### 1. Aussagen und Fakten zum Sterilitätstest

- Grundsätzlich wird in der Fachliteratur einer parametrischen Freigabe gegenüber einem Sterilitätstest der Vorzug gegeben.
- Kein pharmazeutisches Unternehmen führt jedoch eine parametrische Freigabe durch. Alle Unternehmen sichern sich mit dem Sterilitätstest ab, obwohl der Sterilitätstest keine 100%-Sicherheit für die Sterilität einer Charge bietet.

Diese Ambivalenz ist in der folgenden PIC-Guideline [1] beschrieben:

- |  |
|--|
| <p>6.1.2 It is generally recognised that a sterility test only provides an opportunity to detect a major failure of the sterility assurance system which should be more reliably detected by other means. An alternative view is that the sterility test does provide the last chance to detect a failure and a decision to eliminate the test should not be taken without careful consideration.</p> <p>6.1.3 Elimination of the routine sterility test may become acceptable with the application of technological advances and the commitment to maintain a rigorous quality system. This aspect of Parametric Release can take place if the data demonstrating correct processing of the batch provides sufficient assurance, on its own, that the process designed and validated to ensure the sterility of the product has been delivered and providing the following Principles have been respected ...</p> |
|--|

Die Durchführung des Sterilitätstests dient damit weniger dem Nachweis der Sterilität als der rechtlichen Absicherung [2]:

<p>„If you go to court, there will be some clever judge picking up the European bible of pharmaceuticals (it is called the Pharmacopoeia!) and saying, «Did you do that test?» (...) you are allowed to do different things; you are allowed to follow your own procedures, as long as it is clear that if there is ever a dispute, then you have this golden standard called sterility test. And that is the position of the sterility test and that should be the scope of the sterility test. For once and for all, we should try to get rid of the idea that you prove sterility by sterility testing.”</p>
---

### 2. Parametrische Freigabe

Die Anforderungen an eine parametrische Freigabe sind jedoch sehr hoch [3]. Da produzierende Spitalapotheken bereits einen sehr hohen Aufwand an Qualitätskontrollen und Qualitätssicherung betreiben müssen, der Sterilitätstest jedoch nur bei ziemlich grober mikrobieller Belastung des Produkts überhaupt anzeigt, stellt sich die Frage, welche Anforderungen an eine Spitalapotheke noch resp. insgesamt gestellt werden müssen um den Sterilitätstest durch eine parametrische Freigabe ersetzen zu können [4].

### 3. Vorschlag der AG Analytik zur parametrischen Freigabe:

#### A) Allgemein

- Beschränkung der parametrischen Freigabe auf das häufigste Sterilisationsverfahren (Standardbedingungen: wässrige Lösungen,  $F_0 = 121^\circ\text{C}$ )
- Risikoabschätzung für Equipment, Personal und Validierungsverfahren

#### B) Technische Voraussetzungen

- Der Autoklav ist qualifiziert inkl. worst case scenario: grosse / kleine Charge
- Der Autoklav wird regelmässig gewartet inkl. Requalifizierung

#### C) Personelle Voraussetzungen

- Das Personal ist qualifiziert und entsprechend geschult.

#### D) Monitoring

- Regelmässiges Umgebungsmonitoring mit Warn- und Aktionsgrenzen

#### E) Chargenspezifische Voraussetzungen

- Bioburden: bei jeder Charge: vor der Filtration (Bulk) und das letzte abgefüllte Gebinde nach der Filtration.
- Umgebungsmonitoring im Abfüllbereich (mikrobiologisches Monitoring und Partikelmonitoring)
- Abklatschtest Personal
- Bioindikatoren bei jeder Charge an den kritischen Punkten
- Vollständiges Autoklavierungsprotokoll
- Endotoxin-Test

#### F) Rechtliche Voraussetzungen

- Das Vorgehen für das spezifische Produkt wurde von der entsprechenden Behörde gutgeheissen (Kantonsapotheker und / oder Swissmedic)

### Literatur

- [1] PIC: PI 012-3, Recommendation on „STERILITY TESTING“ vom 25.09.2007
- [2] Ing. J.A.A.M. van Asten, European Pharmacopea Meeting, Barcelona 1996  
[http://www.edqm.eu/medias/fichiers/19960205\\_Sterility\\_Tests.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/19960205_Sterility_Tests.pdf);
- [3] PIC: PI 005-3, Recommendation on „GUIDANCE ON PARAMETRIC RELEASE“ vom 25.09.2007, Seite 3 ff.
- [4] C. Hilker; “Evaluation: arguments supporting parametric release of sterile products”;  
Treffen der AG Analytik vom 28.03.2011

Dieses Positionspapier wurde in der Arbeitsgruppe Analytik der GSASA erarbeitet und von GSASA-Vorstand am 23.01.2013 genehmigt.

Mitglieder der Arbeitsgruppe: Markoulina Berger (Service de Pharmacie CHUV), Valia Humbert-Delaloye (Kantonsspital Sion), Christoph Hilker (Universitätsspital Basel), Vroni Huber (Inselsspital Bern), Michael Kaiser (Kantonsspital Luzern), Peter Kleindienst (Kantonsspital Aarau), Radmila Moudry (Kantonsspital Graubünden)