

Mehr als „Laborbuch schreiben“

GLP-Richtlinien und ihre neue Rolle
bei der Zulassung von Arzneimitteln
für neuartige Therapien (ATMPs)

Dr. Katja Schellenberg,
Translationszentrum für Regenerative Medizin, Leipzig, Deutschland

Bevor ein Arzneimittel für klinische Studien zugelassen wird, unterliegt es einem streng regulierten und behördlich überwachten Entwicklungsprozess. Aus gutem Grund – der Vorfall um den Wirkstoff Thalidomid sowie die von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) in den 70er Jahren aufgedeckten Betrügereien in toxikologischen Medikamentenprüfungen verlangten nach einem gesetzlichen Rahmen, der die Zuverlässigkeit und Anerkennung erhobener Ergebnisse gewährleistet.

Das ABC des GxP

Neben der pharmazeutischen Industrie unterliegen auch Unternehmen des Life-Science-Bereiches sowie der Lebensmittel-, Chemie- und Kosmetikindustrie den Richtlinien der sogenannten „guten Arbeitspraxis“ (Abkürzung GxP für Gute Praxis oder auch englisch Good Practice).

Die GxP-Richtlinien dienen der Qualitätssicherung und damit dem Schutz des Patienten bzw. Verbrauchers durch eine präventionsorientierte Verbesserung der Qualität von Produkten.

Zu den Anwendungsbereichen des GxP (Abb. 1) gehören u. a. die Gute Laborpraxis (GLP – Good Laboratory Practice), die Gute Klinische Praxis (GCP – Good Clinical Practice) sowie die Gute Herstellungspraxis (GMP – Good Manufacturing Practice). In der Europäischen Union garantieren diese Qualitätsmanagementsysteme von der Entwicklung und Zulassung bis hin zur Produktion eines Medikamentes nachvollziehbare Prozesse und

die Einhaltung höchster Qualitätsanforderungen: In präklinischen Studien muss zunächst die Sicherheit des Wirkstoffes nachgewiesen werden (unterliegt den Regularien der GLP), bevor das Medikament in einer klinischen Studie am Patienten geprüft werden kann (reguliert durch die GCP-Richtlinien). Die Produktion des zugelassenen Medikamentes unterliegt den Richtlinien der GMP.

Die Gute Laborpraxis (GLP)

Neben der Erhebung zulassungsrelevanter Sicherheitsdaten eines Medikamentenwirkstoffes finden die Richtlinien der Guten Laborpraxis Anwendung in nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen von Substanzen in Tierarzneimitteln, kosmetischen Produkten, Lebens- und Futtermittelzusatzstoffen sowie in Pflanzenschutzmitteln, Bioziden oder Industriechemikalien. Die Substanzen, in der GLP als Prüfgegenstand bezeichnet, können sowohl synthetisch-chemischen als auch natürlich-biologischen Ursprungs sein. Ziel der GLP-Prüfungen ist es, die Unbedenklichkeit der Prüfgegenstände für Mensch und Umwelt nachzuweisen. Die GLP-Richtlinien stellen dabei ein Qualitätssicherungssystem dar, welches ermöglicht, für jeden Schritt einer Sicherheitsprüfung nachvollziehbar zu machen, wer, was, wann, wie und womit durchgeführt.

Dabei ist GLP weit mehr als „ausführlich Laborbuch schreiben“. In den GLP-Grundsätzen, verankert im Chemikaliengesetz, Anhang I zu § 19a Abs. 1, werden personelle und räumliche Voraussetzungen, die Infrastruktur der Prüfeinrichtung, Angaben zur Planung, Durchführung und zum Bericht einer GLP-Prüfung, Anforderungen an die angewandten Geräte, Reagenzien und Materialien sowie Aufbewahrung und Archivierung aller prüfungsrelevanten Unterlagen und Prüfgegenstände definiert.

GAP	-	Good Agricultural Practice
GMP	-	Good Manufacturing Practice
GDP	-	Good Distribution Practice
GCP	-	Good Clinical Practice
GCLP	-	Good Clinical Laboratory Practice
GLP	-	Good Laboratory Practice
GAMP	-	Good Automated Manufacturing Practice
GDP	-	Good Documentation Practice
GEP	-	Good Engineering Practice
GPP	-	Good Pharmacovigilance Practice

Abb. 1 Weitere GxP-Varianten

Die GLP-Direktiven selbst werden vor allem durch die europäische EMA (European Medicines Agency) bzw. die amerikanische FDA festgelegt. In Deutschland werden sie durch Landesbehörden überwacht und geprüft.

GLP in der Anwendung

In der Praxis stellen die geforderten Richtlinien eine Herausforderung an die Wirtschaftlichkeit und Akzeptanz einer GLP-Prüfeinrichtung dar. Die personellen Anforderungen erscheinen zunächst sehr hoch, sind dennoch notwendig, da jede Funktion innerhalb der GLP stets ohne Einschränkung oder Überlappung der Funktionen ersetzbar sein muss. Vom GLP-Prüfleiter, welcher für die Planung, Umsetzung bis zum Abschlussbericht der GLP-Prüfungen zuständig ist und die Verantwortung für die Einhaltung der GLP-Richtlinien trägt, über das Prüfpersonal, welches die Prüfung durchführt und für die Qualität und Zuverlässigkeit der Daten verantwortlich ist, bis hin zur Qualitätssicherung, welche über die Einhaltung der GLP-konformen Durchführung einer Prüfung wacht, muss GLP-geschultes Personal inklusive jeweiliger Stellvertreter vorhanden sein (Abb. 2). Zudem gilt das Mehraugenprinzip: Arbeitsschritte oder Dokumente werden stets von mindestens zwei Personen durchgeführt bzw. freigegeben. Es müssen Standard-Arbeitsanweisungen (SOPs – Standard Operating Procedures) geschaffen werden, welche die Durchführung von Prüfungen, das Bedienen von Geräten sowie das Erstellen der SOPs selbst eindeutig beschreiben, sodass – auch wenn es innerhalb der GLP nicht erlaubt ist – Fachfremde in der Lage wären, die Anweisungen auszuführen. Hinzu können Formblätter und Checklisten kommen, mit denen durch datierte Unterschriften sichergestellt wird, dass die Arbeitsschritte tatsächlich entsprechend der SOPs durchgeführt wurden. Weiterhin müssen die in einer GLP-Prüfung angewandten Geräte kalibriert bzw. qualifiziert sein. Die Umweltbedingungen z.B. von Laborräumen, Kühllagern oder Inkubatoren müssen dokumentiert werden, um Abweichungen von vorgegebenen Bedingungen in SOPs ausschließen zu können.

Dieses Vorgehen ist essentiell, um die Transparenz der Durchführung und die Zuverlässigkeit erhobener Daten gewährleisten zu können. Im „normalen“, also unzertifizierten Laboralltag sind Abweichungen von über zehn Prozent der Zieltemperatur z.B. eines Thermocyclers (Abb. 3) in den einzelnen Kavitäten oder in einem Kühlgerät an

unterschiedlichen Ebenen keine Seltenheit. Der Einfluss dieser Abweichungen auf die Studienergebnisse (in GLP als Rohdaten bezeichnet) kann enorm sein.

ATMPs – eine neue Herausforderung an die GLP-Richtlinien

Zusätzlich zu den klassischen Arzneimitteln hat der Fortschritt der biomedizinischen Forschung eine neue Art

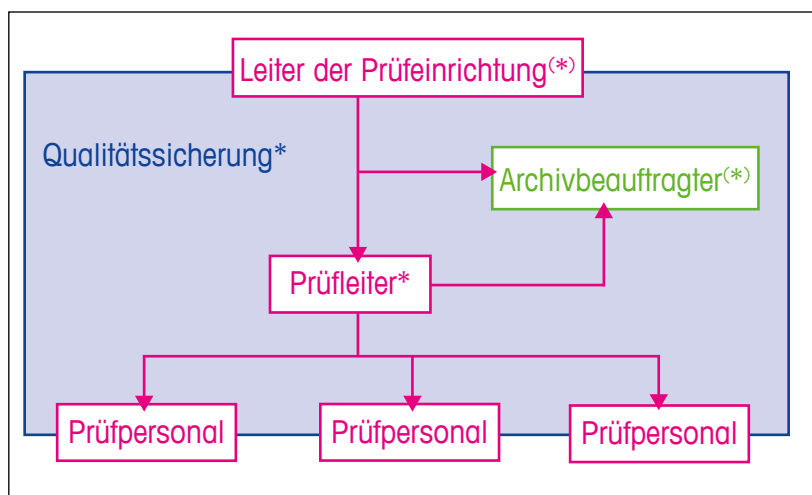


Abb. 2 Organigramm einer GLP-Prüfeinrichtung. GLP schreibt eine klare personelle Organisation inkl. Leitung der Prüfeinrichtung, Prüfleitung und Prüfpersonal vor. Die Qualitätssicherung und der Archivbeauftragte agieren als unabhängige Instanzen.* Eine zwingende Stellvertreterregelung ist für einige Positionen notwendig.



Abb. 3 Qualifizierung eines Thermocyclers. Unter GLP genutzte Geräte müssen kalibriert bzw. qualifiziert werden.



Katja Schellenberg, Jg. 1984, absolvierte ihren Bachelor of Science in Molekularer Biotechnologie an der Technischen Universität Dresden, bevor sie 2009 im internationalen Studiengang „Molecular Medicine“ der Charité Berlin mit dem Master of Science graduierte. Gefördert durch ein Charité-Stipendium erfolgte ihre Promotion an der Freien Universität und der Universitätsmedizin Charité in Berlin im Bereich der Molekularen Chronobiologie am Institut für Medizinische Immunologie. Gestützt durch fachliche Zusatzqualifikation in der „Guten Laborpraxis“ sowie ein Fernstudium im Bereich Qualitätsmanagement ist sie seit Januar 2014 Prüfleiterin für nicht-klinische Services und Sicherheitsprüfungen am Translationszentrum für Regenerative Medizin in Leipzig. Zu ihren Aufgaben gehören vor allem die Planung und Durchführung von Prüfungen nach GLP Grundsätzen sowie die Projektbetreuung und -koordination zur Durchführung forschungsnaher Dienstleistungen.

von Arzneimitteln hervorgebracht, die sogenannten „Arzneimittel für Neuartige Therapien“ (ATMPs, aus dem Englischen Advanced Therapy Medicinal Products). ATMPs lassen sich in drei Gruppen klassifizieren.

Die erste Gruppe sind Gentherapeutika, wobei der Wirkstoff eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder Nukleinsäuresequenz regulieren kann. Die Gruppen 2 und 3 umfassen Zellen oder Gewebe, welche für ihre klinische Anwendung substanziiell bearbeitet wurden oder deren Funktion im Empfänger nicht der Funktion im Spender entspricht. Während somatische Zelltherapeutika durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten dienen, können biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte zur Regeneration, Wiederherstellung bzw. als Ersatz menschlichen Gewebes dienen.

Mit der Verordnung 1394/2007 EG hat der Gesetzgeber ATMPs regulatorisch den klassischen Arzneimitteln



Abb. 4 Mitarbeiter der Prüfeinrichtung des Translationszentrums für Regenerative Medizin, Leipzig. GLP fordert eine abgesicherte Personaldecke.

gleichgestellt. Damit werden auch für gentherapeutische Produkte, somatische Zelltherapien und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte im Rahmen des Zulassungsverfahrens nicht-klinische Sicherheitsprüfungen erforderlich. Diese müssen entsprechend der Richtlinie 2001/83 EG dem Qualitätsstandard der Guten Laborpraxis entsprechen. Somit bedarf es einer Adaptierung der GLP-Richtlinien. Unter anderem Fragen zur Zellidentität und -reinheit, Zellmigration und In-vivo Stabilität sowie zum Potenzial der Tumorbildung müssen in GLP-konformen Prüfungen bestimmt werden und erfordern eine neue Generation von GLP-Prüfeinrichtungen.

Ein Beispiel dafür entsteht am Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM) am Standort Leipzig. Das TRM ist ein interdisziplinäres Forschungszentrum das neuartige Diagnostik- und Therapieverfahren für die regenerative Medizin entwickelt und in die medizinische Praxis überträgt.

Die interne Prüfeinrichtung, als elementarer Bestandteil für die Translation in die Praxis, steht kurz vor der Beantragung der GLP-Zertifizierung. Auf Grundlage des Zentrumsprofils wurde die Prüfeinrichtung in den letzten Monaten speziell auf die Durchführung GLP-konformer präklinischer Sicherheitsprüfungen von ATMPs ausgerichtet und bietet ihren Service neben internen Forschungsgruppen bereits erfolgreich externen Partnern an (Abb. 4). Zusätzlich zu In-vitro-Prüfungen werden zeitnah auch In-vivo-Studien am Klein- und Großtier entsprechend der GLP-Richtlinien zum Portfolio der Prüfeinrichtung gehören.

■ katja.schellenberg@trm.uni-leipzig.de

Literatur
Chemikaliengesetz
Broschüre „Arzneimittel für neuartige Therapien“ des Paul-Ehrlich-Instituts, Juni 2012
Whitepaper „Die ‚Gute Labor Praxis‘. Was steckt dahinter?“, Binder GmbH, August 2012
www.trm.uni-leipzig.de

Bild: © fotolia.com | Ekaterina Shilova