

Ungerechtfertigte Ethik

Über die Legitimität ethischer Guidelines und das Desiderat eines Menschenrechtspadigmas globaler Arzneimittelversuche
Mira Chang, Duncker & Humblot, Ethik und Recht Bd. 4, 2017, 391 S., ISBN 978-3-428-14815-8, Preis: 99,90 Euro

Die Verfasserin befasst sich mit den normativen Standards klinischer Versuche an Menschen in Entwicklungsländern, insbesondere den Ethik-Guidelines und deren Legitimität. Die Dissertation ist in 3 Teile gegliedert: *Arzneimittelversuche und Globalisierung; Arzneimittelversuche und Ethikguidelines; Arzneimittelversuche und Menschenrechte*. Dabei schildert die Verfasserin das Konzept des Informed Consent und die unterschiedlichen Auswirkungen – abhängig von dem Standort der klinischen Studie – sollten die Vorgaben nicht beachtet werden. Die rechtliche Auseinandersetzung mit der Legitimität der Ethik-Guidelines beleuchtet dabei gut das Dilemma, in dem sich die Verantwortlichen befinden. Das Ineinandergreifen von

völkerrechtlichen Rechtskonstrukten und nationaler, respektive europäischer Rechtsetzung gelingt der Verfasserin besonders gut und erlaubt so einen umfassenden Blick auf die rechtlichen Implikationen. Dabei achtet die Verfasserin durchweg auf eine eingängige Herleitung der juristischen Fragestellungen.

Die grundsätzliche Notwendigkeit von Forschung und Entwicklung in der Medizin und Pharmakologie nach wissenschaftlichen Grundsätzen und Methodiken zieht sich durch das gesamte Werk und determiniert somit auch die Auseinandersetzung mit den aufgeworfenen Fragen. Die Ethik-Guidelines werden dabei als funktional äquivalente Akte der internationalen öffentlichen Gewalt qualifiziert und als solche auch an den Legitimitätsanforderungen gemessen, z. B. Vertretungsgerechtigkeit in den entscheidenden Organen, Fairness der jeweiligen Verfahren etc. Die Zusammensetzung des Weltärztebunds und des Rats für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaften sowie das Verfahren für das Zustandekommen einer Deklaration werden dabei im Einzelnen dargestellt und von Frau

Chang bewertet. Die Effektivität der Problemlösung stets im Blick, deckt die Verfasserin Legitimitätsdefizite auf und bietet Lösungsansätze für den richtigen Umgang mit ihnen. Sie betrachtet die Bestimmungen der Arzneimittelforschung im Lichte der Menschenwürde und formuliert absolute Grenzen, jenseits welcher eine Abwägung der Risiken der Einzelnen gegenüber jedem Nutzen zu unterbleiben hat.

Frau Chang ist eine umfangreiche Erörterung der Fragestellungen gelungen, die eine Fülle interessanter ethischer und rechtlicher Fragen behandelt. Als Nachschlagewerk ist das vorliegende Werk mithin ein wirklich gelungener Begleiter. Es sollte deshalb in keiner gut sortierten Bibliothek derer fehlen, die Berührungspunkte mit klinischen Studien im weiteren Sinne haben. Wer eine umfassende, wissenschaftlich fundierte Analyse zu ethischen Grundsätzen von klinischen Versuchen sucht, dem ist die Lektüre dieses Werks zu empfehlen.

Prof. Dr. iur. Dr. med.
Alexander P. F. Ehlers
und RAin Eda Zhuleku,
Ehlers, Ehlers & Partner

Qualifizierung und Validierung aus Behördensicht

Dr. Michael Hiob, Qualifizierung und Validierung aus Behördensicht – GMP-konforme Umsetzung des Annex 15, Maas & Peither, 1. Aufl. 2018, 142 S., ISBN 978-3-95807-074-5, Preis: 85,49 Euro.

Was wissen Sie über DQ, IQ, OQ und PQ? Was über die Prozessvalidierung im Unterschied zu einer kontinuierlichen Verifikation? Können Sie einen Validierungs-Masterplan erstellen und kennen Sie die unterschiedlichen Anforderungen an die Reinigungsvalidierung der Europäischen Union, Deutschlands, der USA und sonstiger

Regelwerke wie etwa der PIC, ISPE, PDA oder APIC? Wenn Sie alle Fragen beantworten können, brauchen Sie nicht weiter zu lesen. Wenn nicht, empfiehlt sich ein Blick in Hiobs neues Buch über die Qualifizierung und Validierung aus Behördensicht. Sie wären dann auch vor Überraschungen bei Inspektionen gefeit. Wer will nicht wissen, wie die (Überwachungs-)Behörde „tickt“?

Der Autor gewährt einen fundierten Einblick in Denken und Erwartungen eines Pharma-Inspektors. Hiob ist als Ministerialreferent in Kiel u. a. für die Aufsicht der GMP-Überwachung zuständig. Über 10 Jahre leitete er die Expertenfachgruppe Qualifizierung/Validierung bei der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei

Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). Außerdem ist er Mit-Autor des Aid-Mémoire „Inspektion von Qualifizierung und Validierung in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle“ (VAW 071211). Hiobs Botschaft hat 4 Teile: Anforderungen an die Qualifizierung (S. 3–19), Anforderungen an die Prozessvalidierung (S. 20–70), Anforderungen an die Reinigungsvalidierung (S. 71–124) und die verwendeten Informationsquellen (S. 125–131).

Design-Qualifizierung (DQ, S. 10 f.), Installationsqualifizierung (IQ, S. 14 f.), Funktionsqualifizierung (OQ, Operational Qualification, S. 15 f.) und Leistungsqualifizierung (PQ, Performance Qualification, S. 17 f.) dienen alle dem Ziel, die Eignung der für die Herstel-

lung von Arzneimitteln eingesetzten Anlagen nachzuweisen. Die Dokumentation darüber sollte die Sachkundige Person beim Arzneimittelhersteller vorhalten können, wenn eine Inspektion ansteht (Hinweise gibt Hiob ab S. 67). Was darin enthalten sein muss, lässt sich anhand zahlreicher Abbildungen mit Übersichten und Grafiken, die der Verlag Maas & Peither einprägsam gestaltete, leicht nachvollziehen.

Bei der Prozessvalidierung gibt es Änderungen, die von einer traditionellen Vorgehensweise abbringen: Im Annex 15 zum EU-GMP-Leitfaden, der am 01.10.2015 in Kraft trat, wurde die Validierung als kontinuierliche Aufgabe erkannt, die sich auf den gesamten Lebenszyklus des Prozesses und des Produkts erstreckt. Hiob widmet dieser neuen lebenszyklusorientierten Validierung ein eigenes Kapitel (Hiob, S. 41–60). Instrumente, die sich aus diesem Lebenszyklus ergeben, enthält darüber hinaus der am 16.11.2017 veröffentlichte Entwurf der neuen ICH-Q12-Leitlinie „Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle“. Es handelt sich bei dieser Validierung im Produktlebenszyklus nicht um eine Momentaufnahme, um den Nachweis zu erbringen, eine bestimmte Anzahl spezifikationskonformer Validierungschargen herstellen zu können (Hiob, S. 21). Der

retrospektive Ansatz bei der Validierung wurde ausdrücklich aufgegeben und ist nicht mehr zulässig (vgl. die allgemeinen Eingangserwägungen des Annex 15, Satz 3 und Hiob, S. 49). Die Prozessvalidierung verfolgt einen kontinuierlichen und prospektiven Ansatz: Sie will sicherstellen, dass die angewandten Verfahren und Prozesse mit hoher Wahrscheinlichkeit zu spezifikationskonformen und damit fehlerfreien Produkten führen, die Prozesse also reproduzierbar sind (vgl. Hiob, S. 21). Das Ziel sind beherrschte Prozesse, die eine stabile und wiederholbare Verteilung der Merkmalswerte des Prozesses aufweisen und demzufolge frei von störenden systematischen Einflüssen sind (Hiob, S. 54). Ein alternativer Ansatz zur Validierung stellt die kontinuierliche Verifikation dar, bei der kontinuierlich Qualitätsattribute und kritische Prozessparameter überwacht werden (Hiob, S. 49 f.).

Ein besonderer Prozess ist die Reinigung. Die Reinigungsvalidierung soll den Nachweis erbringen, dass eine Anlage mittels eines bestimmten Reinigungsverfahrens mit hoher Wahrscheinlichkeit so gereinigt werden kann, dass Rückstände des Vorprodukts und des Reinigungsmittels unterhalb festgelegter Grenzwerte liegen (Hiob, S. 71). Auch hier verfolgt der Anhang 15 zum EU-GMP-Leitfa-

den ein Lebenszyklus-Konzept. Die Reinigungsergebnisse sind fortgesetzt zu verifizieren (Hiob, S. 73).

Dass die Bedienung der geeigneten Ausrüstung und die Durchführung der Prozesse durch ausreichend qualifiziertes Personal erfolgen muss, ist an sich selbstverständlich (Hiob, S. 23). Hiob verlangt indes keine „Personenvalidierung“ (Oechslein, Praxisbuch „GMP-Training“ desselben Verlags, 2009, S. 190, Ziff. 7.6.2), da sich nur Prozesse und nicht Personen validieren lassen. Gleichwohl müssen Schulungen wirksam sein, d. h., es ist deren Erfolg zu verifizieren (§ 4 Abs. 1 Satz 4 AMWHV).

Qualifizierung und Validierung beinhalten Kernbausteine zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln. Erst dadurch lassen sich Arzneimittel sicher herstellen und Fehler vermeiden. Auf diese Weise erfolgt die Herstellung von Arzneimitteln nach den höchsten Qualitätsstandards, die für die Produktion von Massengütern gelten. Alles mit dem Ziel, die Bevölkerung ordnungsgemäß mit Arzneimitteln zu versorgen (vgl. § 1 BApO). Den Hiob zur Qualifizierung und Validierung sollte darum jeder, der mit der Herstellung oder Prüfung von Arzneimitteln zu tun hat, gleichsam „unter dem Arm tragen“.

Dr. Martin Wesch
Wesch & Buchenroth