

Generischer Projektplan für Zell- und Gentherapieprodukte (CGT) vom Anlagenbau bis zur Herstellungserlaubnis

Claudia Papewalis¹; Berthold Dühorn²; Hans-Georg Eckert¹

¹ Valicare GmbH, Eschborner Landstr. 130-132, Frankfurt/Main, Deutschland, claudia.papewalis@valicare.com;
hans-georg.eckert@valicare.com

² Valicare GmbH und Syntegon GmbH, Blaufelder Str. 45, Crailsheim, Deutschland, berthold.duethorn@valicare.com

EINLEITUNG

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) spielen zunehmend eine wichtige Rolle in der personalisierten Medizin. Vor allem Zell- und Gentherapieprodukte (CGT) sind für diese Entwicklung von entscheidender Bedeutung. Einige sind bereits auf dem Markt, viele neue Produkte werden erwartet. Für die Neu- oder Weiterentwicklung solcher Therapeutika ist ein gut strukturierter Projektplan ein nützliches, wenn nicht sogar zwingend notwendiges Instrument zur Erlangung einer Herstellungserlaubnis. Dies gilt für die Planung, den Bau und die Inbetriebnahme der Räumlichkeiten wie auch für die Prozessentwicklung. Hierfür kann ein PM-Softwaretool verwendet werden, um alle Aufgaben zu definieren, die rechtzeitig berücksichtigt und bewertet werden müssen. Um die notwendigen Anforderungen unserer Kunden auszuarbeiten und anzupassen, stellt Valicare einen generischen Projektplan zur Verfügung, der individuell angepasst werden kann.

INDIVIDUALISIERTE THERAPIE

ATMPs bieten neue therapeutische Ansätze für bisher unbehandelbare Krankheiten. Von der Krebstherapie über die Behandlung von Autoimmunerkrankungen oder traumatischen Verletzungen können individualisierte Therapieansätze Linderung, und sogar Heilung bringen. ATMPs spielen dabei eine zentrale Rolle.

FORTSCHRITTLICHE MEDIZIN

Im Gegensatz zur konventionellen Medizin basiert die Entwicklung und Herstellung von ATMPs auf lebende Zellen oder deren Biomolekülen. ATMPs sind eine heterogene Gruppe von Produkten.

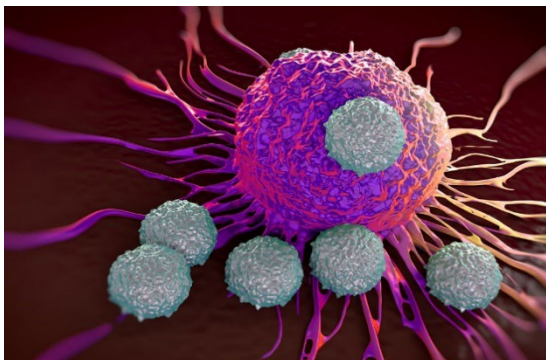


Abb. 1. T-Zellen erkennen eine Tumorzelle und greifen sie an.

Per Definition handelt es sich um Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder Gewebeprodukte, bei denen das Ausgangsmaterial erheblich verändert oder manipuliert wird. Gentherapeutika werden eingesetzt, um genetische Defekte oder angeborene Stoffwechselstörungen genetisch zu korrigieren. Für Zelltherapeutika werden aus Blut entsprechende Zellen isoliert, stimuliert, vermehrt und u.U. genetisch verändert. Das derzeit bekannteste Beispiel sind CAR-T-Zellen, die in der Therapie von Lymphomen und Leukämien eingesetzt werden (siehe Abb. 1).

DIE ENTWICKLUNG GEHT WEITER

Neben zahlreichen existierenden klinischen Studien geht die Entwicklung weiter, um ein breites therapeutisches Feld abzudecken, den Behandlungserfolg zu verbessern und die Nebenwirkungen zu verringern. Es ist daher zu erwarten, dass viele neue CGT-Prüfpräparate bald auf den Markt drängen werden.

Das Entwicklungspotenzial ist groß

Die Entwicklung von ATMPs findet in der Regel in F&E-Einrichtungen statt, insbesondere in klinischen Abteilungen oder Start-ups. Der hier gegebene Vorteil einer größtmöglichen Flexibilität stellt im Umkehrschluss aber vor die Herausforderung, dass für eine Herstellungserlaubnis Prozesse spezifiziert und validiert werden müssen. GMP-Anforderungen wie ein pharmazeutisches Qualitätssystem, qualifizierte Lieferanten, Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen erfüllt werden.

Die Produktionsfläche ist begrenzt

Qualifizierte Räumlichkeiten und Ausrüstung sind die Grundvoraussetzungen für die Erteilung einer Herstellungserlaubnis. Daher wenden sich viele Entwickler für die Herstellung der Prüfpräparate an externe Anbieter. Aufgrund des Booms in diesem neuen Therapiebereich und der enormen Anzahl klinischer Studien sind die Produktionskapazitäten jedoch knapp geworden. Infolgedessen steht oft die Überlegung im Raum, eine Anlage ganz neu aufzubauen.

Die Investition lohnt sich

Besonders bei vorgefertigten oder modularen Gebäuden können bereits kleinste Anlagen rentabel sein. Konsortien oder Start-ups können damit schnell zu einer eigenen Produktion übergehen und früher eine Rendite erzielen. Dies erfordert jedoch vor allem einen gut definierten Projektplan.

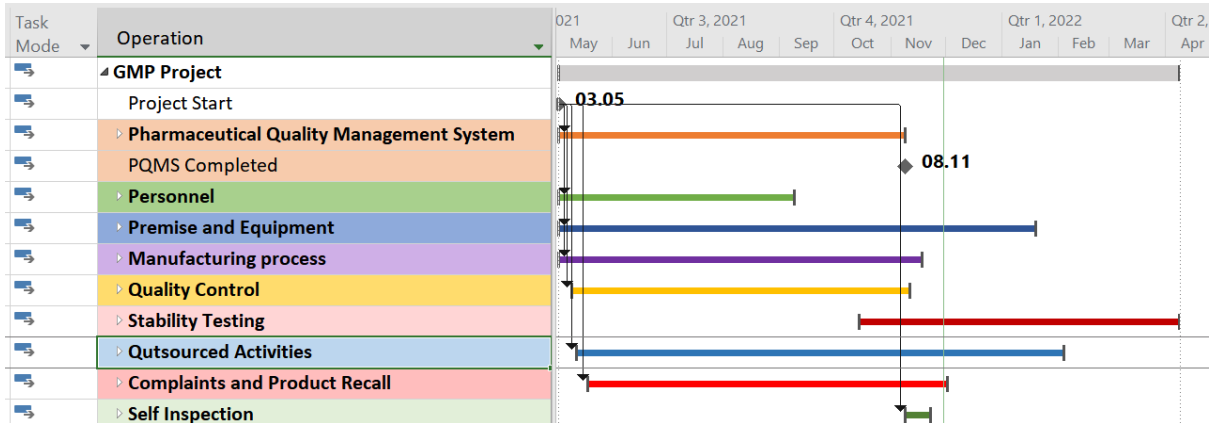


Abb. 2. Ein Projektplan zeigt die verschiedenen Aufgaben. Er ermöglicht es zu erkennen, welche Vorgänge parallel durchgeführt werden können und welche voneinander abhängig sind.

Vorteile eines Projektplans

Beim Bau einer Produktionsanlage sind vom Konzept bis zur Erteilung der Herstellungserlaubnis viele Aktivitäten zu berücksichtigen. Ein Projektplan hilft, den Prozess zu strukturieren. Er legt fest, welche Aktivitäten parallel durchgeführt werden können und schätzt den Aufwand ab (siehe Abb. 2, im Detail Abb. 3).

Der ATMP-GMP-Leitfaden legt die Bedingungen und Anforderungen fest, die erfüllt werden müssen. Ein pharmazeutisches Qualitätsmanagement wird als der Schlüssel zur Erfüllung dieser angesehen. Es trägt dazu bei, eine angemessene Prozessleistung für die pharmazeutische Entwicklung sicher zu stellen. Die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit wird durch diverse Managementinstrumente gesichert.

Eine GMP-konforme Einrichtung verfügt über qualifizierte Räumlichkeiten und Ausrüstung (siehe Abb. 4). Das Personal muss ausreichend qualifiziert und für GMP-Aufgaben geschult sein. Es müssen Verfahren zur Herstellung und Qualitätskontrolle entwickelt, umgesetzt und validiert werden, um stabile und reproduzierbare Produkte gemäß den Spezifikationen zu liefern. Bei Arzneimitteln muss die Haltbarkeit definiert und garantiert werden. Hierfür sind ein Konzept und ein strukturiertes Prüfprogramm erforderlich.

Werden Arbeiten ausgelagert, müssen die Zuständigkeiten abgegrenzt und die Qualität gesichert werden. Falls erforderlich, können auch die Verantwortlichkeiten des Sponsors festgelegt werden. Für Prüfpräparate sind die Anforderungen an Beanstandungen, Rückrufe und Rückgaben in Anhang 13 des EU-GMP-Leitfadens genau definiert.

Vorteile eines generischen Plans

Valicare verfügt über einen generischen Projektplan, basierend auf der Erfahrung vieler erfolgreich abgeschlossener Projekte. Bei neuen Projekten wird er an die jeweiligen Bedürfnisse angepasst.

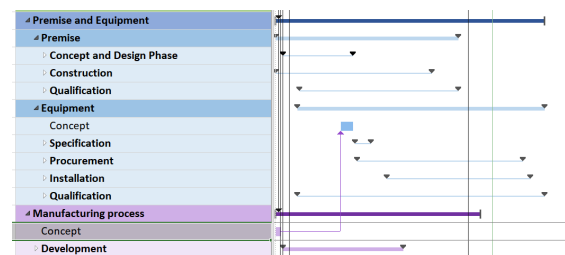


Abb. 3. Jede Aufgabe wird durch eine Aufschlüsselung von Anforderungen und Prozessabschnitten genau definiert.

Dies ermöglicht, alle Planungen, Bau und Qualifizierung der Anlage so zu koordinieren, dass die Prozesse sehr früh implementiert werden können. Das generische Design hilft, Arbeitspakete und Prozesse zu definieren, die parallel ablaufen können, externe Arbeitsgruppen zu integrieren und erforderliche Arbeitskapazität anzupassen.

Essenziell ist, dass technische und GMP-Aktivitäten parallel ablaufen. Ein sofortiger Transfer aus der Entwicklung an den Ort der späteren Produktion ist möglich. Dies spart Zeit und Geld. Die Produktion kann daher zeitgleich mit der Fertigstellung des Produktionsstandorts beginnen. Der dann folgende Zeitaufwand hängt ausschließlich von der Produktionszeit des ATMP selbst ab, bei der die aseptische Verarbeitung in qualifizierter Umgebung validiert wird.



Abb. 4. Eine Möglichkeit, eine Anlage neu aufzubauen: der cult.tainer®, eine Anfertigung von Valicare und Syntegon Technology GmbH.