

Entwurf „Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission“

aqpa Vereinstreffen

15.10.2014

Wolfgang Zauner

Guideline on Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in regulatory submissions

- Zusätzliche Guideline zu „Guideline on Process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions“, die „klassische, chemische Produkte“ beschreibt
- 7 Seiten Text über Validierung (total 11 Seiten)

Guideline on Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in regulatory submissions



- **Verschiedene Schritte:**
 - Process Development (nicht Teil der Validierung!)
 - Process Validation
 - Process Evaluation (auch Small Scale models)
 - Process Verification (full scale!)
 - Ongoing Process verification – continuous monitoring („state of control“)
- } Unterschied zu Process Validation Guideline!

Guideline on Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in regulatory submissions



- Upstream Process (vom Tauen der WCB bis letzte Ernte)
 - Evaluation („cell culture“): z. Bsp. Morphologie, Verdopplungszeit, Zellzahl, Viabilität, Marker, Glukose und/oder Sauerstoffverbrauch, aber auch Prozessparameter wie Rührgeschwindigkeit, Temperatur, Feed-Rate, etc) – Parameter sollten über Kritikalität (QRM?!) festgelegt werden
 - Verification of Upstream Process
 - General issues related to single use equipment (Daten zu leachables, extractables – data on full scale equipment expected and generally also different batches of single use equipment)
 - General issues related to multiple harvests (Daten zu z. Bsp. PTM, HCP, DNA, yield etc über den gesamten Zeitraum)

Guideline on Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in regulatory submissions



- Downstream Process (letzte Ernte bis API)
 - Evaluation (Kapazität und Stabilität des Reinigungsprozesses): z. Bsp. Entfernung von Verunreinigungen (inklusive notwendiger analytischer Methoden!), Säulenalter (, feed-back loops, „worst-case“ Experimente)
 - Verification
 - Reprocessing - hauptsächlich Re-filtration oder Re-konzentrierung; genaue Definition, wann erlaubt (Root Cause muss bekannt sein!)
 - Hold time, storage and transportation: „worst-case“ Experimente bezüglich Temperatur, pH, Transport)
- Multifacility Production

Zusammenfassung

- Unterschiede zur Validierungs-Guideline:
 - Keine Erwähnung eines „process validation life-cycle“
 - „Process Validation“ unterteilt in „process evaluation“ und „process verification“
- Einige neuere Konzepte eingebaut:
 - Verweise auf Q7, Q11 (Process Development), Q10, und CQAs, ongoing process verification
 - CPP, Design Space nur am Rande erwähnt
- Genauere Definition verschiedener Punkte, z. Bsp
 - Process Development wird nicht als Teil der Validierung gesehen (?!)
 - Erwartung einer prospektiven Validierung für Biotech-Produkte
 - Wie ist ein alternativer Prozess definiert
 - Wie ist mit „multiple harvests“ umzugehen
 - Welche Daten werden für eine zusätzliche Produktionsstätte erwartet

Links

- Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided for regulatory submission:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162136.pdf

- Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission

http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500165805&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc (comment page)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165805.pdf (document)