

AQPA Kommentare zum EU- GMP Guide - Annex 1 Draft

Gabriela Schallmeiner

16. Mai 2018

Annex 1 « Consultation Document December 2017 »

- Der Anhang, als die „**GMP-Bibel**“ für **Hersteller von sterile Arzneimitteln** bekannt, wurde nach fast 10 Jahren generalüberholt.
- Nach der **Ankündigung 2015** zur Revision wurde der **Entwurf** am **20. Dezember 2017** veröffentlicht.
- Das Annex 1 « **Consultation Document December 2017**« konnte bis zum **20. März 2018** kommentiert werden.
- hat jetzt **269 Artikel** gegenüber 127 Artikel aus der alten Version
- ca. **40 Artikel** der ursprünglichen 127 Artikel sind praktisch **unverändert**

Was hat sich verändert?

- **Anpassung an FDA Aseptic Guide** -> EU–US MRA of inspections (EMA/662403/2017)?!
- **Anwendbarkeit auf nicht sterile Produkte** (Raumklassen) und auf **Produkte in frühen Entwicklungsstadien** erweitert
- **Harmonisierung mit** der revidierten **EN ISO 14644-1** betreffend Klassifizierung von Reinräumen
- **Schwerpunkt** nun auf **Quality Risk Management** gelegt
- **Berücksichtigung neuer Technologien** -> Pharm.Eur. Monographie 0169 für WFI (Herstellung durch Umkehrosmose gekoppelt mit anderen Technologien)

Zusammenfassung der Gründe für die Überarbeitung

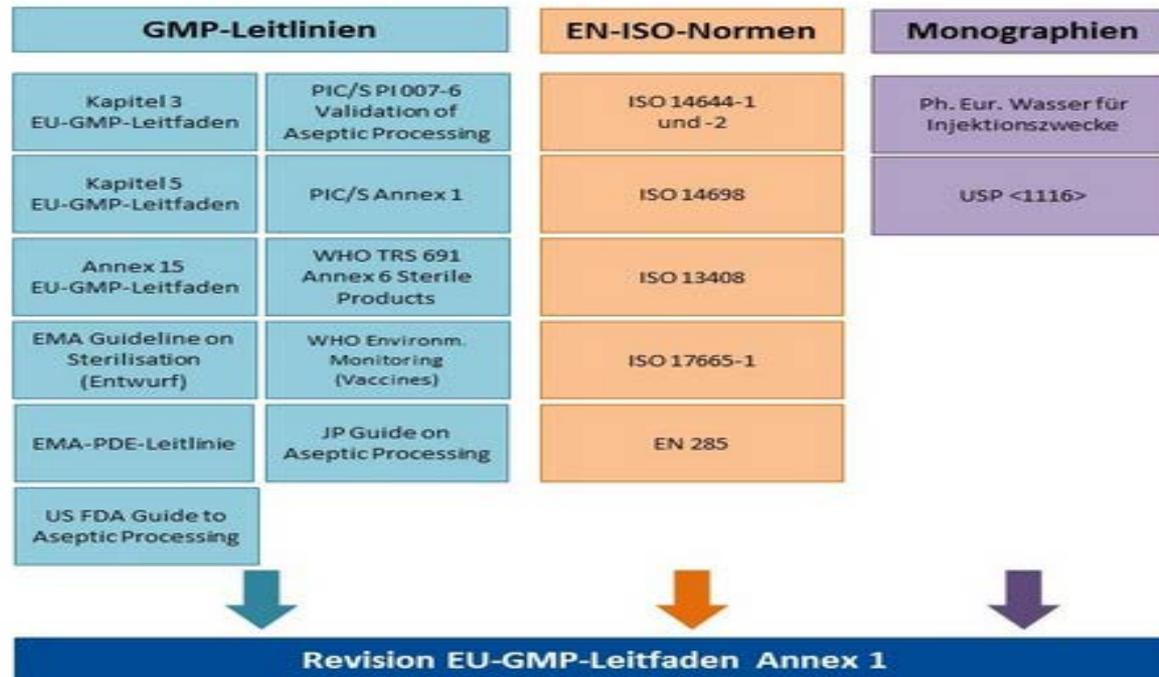


Abbildung 1: Richtlinieneinflüsse auf die Revision des Annex 1

AQPA Position



<3/13/2018>
¶
¶
• **Submission of comments on Annex 1 of the EudraLex – Volume 4**
¶

• Comments from:

AQPA (Austrian Qualified Person Association)

About **aqpa**: The Austrian Qualified Person Association (**aqpa**) was founded in 2008. Because of the unique responsibilities and tasks of a Qualified Person in Europe they need a forum to represent the Qualified Person in Austria. The **aqpa** provides Austrian Qualified Persons with a platform allowing them to exchange their experience, discuss the latest regulatory requirements, identify and address troubles and challenges and to support a harmonised European approach with a special focus on the specific Austrian national requirements. ¶

Today the Austrian Qualified Person Association is led by the following representatives from the industry: Georg **Göstl** (Chairman), QP, Shire; Gabriela Schallmeiner (dep. Chairwoman), QP, Inspection-Ready Consulting; Regine **Tomasits** (Secretary), QP, Boehringer Ingelheim; and Markus Thiel (Treasurer), QP and Managing Director, Roche Austria GmbH. ¶

Website: www.austria-qp.at ¶

The Austrian Qualified Person Association appreciates the opportunity from the European Commission to comment the Draft of Annex 1. ¶

Please note that these comments and the identity of the sender will be published unless a specific justified objection is received. ¶

When completed, this form should be sent to the European Medicines Agency electronically, in Word format (not PDF). ¶

- Wurde am **13. März 2018** an die EMA **übermittelt**.
- Das Positionspapier beinhaltet:
 - 7 generelle Anmerkungen zum Annex 1
 - ca. 36 Anmerkungen zu den spezifischen Themen aus dem Annex 1

https://www.austria-qp.at/qpaus_news_19-03-2018.html

Generelle Anmerkungen

- Die Umsetzung der neuen Anforderungen im vorliegenden Entwurf sieht **keine Übergangsfrist zur Umsetzung** vor.
 - ➔ Es wird eine **Übergangsfrist von mindestens 24 Monaten** gefordert
- Der vorliegende Entwurf ist **nicht auf** die Herstellung von **sterilen Produkten beschränkt**.
 - ➔ Der **Annex 1 sollte weiterhin nur auf** die Herstellung von **sterilen Produkten beschränkt sein**.
- Dem Entwurf **fehlt** es an **Homogenität**, was zu Verwirrung und Fehlinterpretation führen könnte.
 - ➔ Es wird empfohlen, das **gesamte Dokument** auf Konsistenz, Formulierungs- und Definitionsgenauigkeit hin zu **überprüfen**.

Generelle Anmerkungen (2)

- Der Begriff "**sollte**" kann von verschiedenen Behördeninspektoren als „muss" interpretiert werden.
 - ➔ Es wird empfohlen, die genaue Bedeutung des Begriffs „sollte“ in der jeweiligen Textpassage zu erläutern.
- Der Entwurf scheint seinen Schwerpunkt nun auf Qualitätskontrolltests statt auf Design-, Validierungs- und Sterilitätssicherungsprogramme zu legen.
 - ➔ Die detaillierten Anforderungen darin könnten die Implementierung neuer Methoden und Prozesse behindern.

Inkonsistente Verwendung nicht definierter Terminologie

Es gibt viele Beispiele im Text, bei denen die inkonsistente Verwendung von Begriffen oder Formulierungen zu Unklarheiten und Non- Compliance führen könnte:

- In der Zeile 188 (4. *Personnel*) heißt es: "*Alle Mitarbeiter. . . in solchen Bereichen sollten regelmäßig geschult werden,..*" aber es ist unklar, auf welche Bereiche sich dies bezieht.

Änderungsvorschlag : Das Personal, das in einem Reinraum der Klasse A/B arbeitet, ist für die Probenahme von Kontaktplatten und auf die Luftprobennahme geschult. Personal in "solchen Bereichen", das heißt in kritischen Produktionsbereichen, ist qualifiziert und geschult, aber nicht unbedingt nur auf die Probenahme für den Bioburden.

Es wird weiters empfohlen, konsistente Formulierungen zu verwenden (z. B. Kontaktplatten oder Handschuhabdrücke (z.B. wie in Tabelle 6), anstatt neue Begriffe wie "Bioburden des Operators" zu verwenden).

Inkonsistente Verwendung nicht definierter Terminologie (2)

- Der Reinraumklassenbereich „**Grade A / B**“, der im gesamten Dokument verwendet wird, ist nicht definiert.
- In Zeile 351 (5. Premesis) heißt es: „5.6 Materials liable to generate fibres should not be permitted in clean areas “

Änderungsvorschlag: Materialien, die Fasern erzeugen/abgeben können, sollten in A/B-Bereichen und in der Klasse C, in denen das offene Produkt der Umwelt ausgesetzt ist, nicht zugelassen werden.

➔ Es wird empfohlen das „wording“ anzupassen.

Inkonsistente Verwendung nicht definierter Terminologie (3)

- Von Zeile 948 – 951 (*8. Production –finishing of sterile products*) heißt es: „**8.29 Results of the inspection** should be **recorded** and **defect types and levels trended**. Reject rates for the various defect types should also be trended. Investigations should be performed as appropriate to address adverse trends or discovery of new defect types. Impact to product on the market should be assessed as part of this investigation. “

Kommentar: Bedeutet "level" auch "reject rate" oder sind dies zwei verschiedene Attribute?

Die Verwendung der Begriffe Fehler "level" wird auch in Abschnitt 8.26 (Zeile 927) diskutiert, und es ist nicht klar, ob dies auch gleichbedeutend oder austauschbar mit der "Ablehnungsrate" verwendet werden kann.

Wenn die „Fehlerrate“ und die „Ablehnungsrate“ synonym zu verwenden sind, dann ist Abschnitt 8.29 (Zeilen 949-950) in Bezug auf Trending und Untersuchungen zu Abschnitt 8.26 (Zeilen 922, 926-929) redundant.

➡ Es wird empfohlen das „wording“ anzupassen

Spezielle Anmerkungen- Beispiele

- Von Zeile 1835 – 1836 (*8.Production- Sterilization*) heißt es: „ 9.38....
Determining the representative sizes of container/closure combinations to be used for validation. **Bracketing or a matrix approach can be considered for initial validation of the same container/closure configuration. ...**”

Kommentar: Aussagen über Bracketing- oder Matrix-Ansätze sind nicht klar.

Der Bracketing- oder Matrix-Ansatz sollte nicht nur für die anfängliche Validierung, sondern auch für das routinemäßige Prozesssimulationsprogramm anwendbar sein. Es ist auch nicht klar, was mit der gleichen Behälter- / Verschlusskonfiguration gemeint ist, da ein Bracketing-Ansatz mehrere Behälter- / Verschlusskonfigurationen umfassen kann.

Spezielle Anmerkungen- Beispiele (2)

Änderungsvorschlag: Neuformulierung auf "Bracketing oder ein Matrix-Ansatz kann sowohl für die initiale Validierung als auch für das nachfolgende routinemäßige Prozesssimulationsprogramm in Betracht gezogen werden, und repräsentative Container/Verschluss-Kombinationen umfassen,,.

Spezielle Anmerkungen- Beispiele (3)

Im Entwurf wird ein Augenmerk auf Faktoren gelegt, welche die Sicherheit der Patienten oder die Sicherheit, Qualität oder Reinheit eines Arzneimittels über die festgelegte Anforderungen nicht erhöhen:

- Von Zeile 1331 -1334 (*8.Production –filtration*) heißt es: „8.84 The integrity of the sterilized filter assembly should be verified by testing before use, in case of damage and loss of integrity caused by processing, and should be verified by on line testing immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow, water intrusion or pressure hold test”

Kommentar: Hier fordert das Dokument eine Risikoanalyse zum Filter - Integritätstest einer bereits sterilisierten Filteranordnung vor der Verwendung und unmittelbar nach der Verwendung. Die Verwendung von Inline-Vorfiltration-Integritätstests kann in einigen speziellen Fällen das Risiko für die Unsterilität des Produkts aufgrund der erforderlichen Manipulationen erhöhen.

Spezielle Anmerkungen- Beispiele (4)

Um einen Filter auf Integrität zu testen, muss der Test bei Atmosphärendruck durchgeführt werden. Diese Vorgangsweise kann die Unversehrtheit des sterilisierten Filters beeinträchtigen und steht in direktem Konflikt mit dem letzten Satz von Abschnitt 8.63, in dem es heißt, dass, sobald ein System durch SIP sterilisiert wurde, es vor Gebrauch „unversehrt“ bleiben sollte. Darüber hinaus sind Abflüsse in Klasse A / B (Abschnitt 5.8) verboten, und daher sollte ein Inline-Sterilisationsfilter, nachdem er bereits sterilisiert wurde, nicht zu prüfen sein.

Änderungsvorschlag: Ein Filterintegritätstest vor der Verwendung wird empfohlen. In Fällen, in denen jedoch die Integrität des sterilisierten Filters durch die Durchführung eines Filterintegritätstests nach dem SIP (aufgrund von Designüberlegungen) gefährlich sein kann, sollte ein Pre-SIP-Filtertest zusammen mit dem Filter-Integritätstest nach der Verwendung möglich sein, um die Integrität des Filters zu testen.

Zusammenfassung

- Das Dokument gibt einen Überblick über die Herstellung steriler Produkte, die nicht unbedingt vergleichbar ist mit den Angaben in anderen Dokumenten:
 - > entsprechen nicht den Vorgaben der ISO 14644.
 - > Konflikte mit der aktuellen EMA-Guideline (z. B. das Q & A Papier zu WFI und zur Leitlinien für die gute Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien [ATMP]).
 - > etc.
 - Das Dokument bedarf einer neuerlichen gründlichen Überarbeitung, um globale Inhalte für die Herstellung und Kontrolle steriler Produkte genauer darzulegen und die zahlreichen Fehler zu beheben.
-  Neuerliche Veröffentlichung der Überarbeitung für eine öffentliche Stellungnahme wird empfohlen.

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

Kontaktdaten: Mag. Gabriela Schallmeiner: gabriela.schallmeiner@inspection-ready.com

Austrian Qualified Person Association (aqpa) : info@austria-gp.at