

Entwurf von Annex 15 („Qualification and Validation“) und Guidelines on „process validation for finished products“ und „process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances“

aqpa Vereinstreffen

15.05.2014

Wolfgang Zauner

Warum eine Revision des Annex 15?

- Einbau neuer relevanter Guidelines (Q8, Q9 (QRM), Q10 (QbD), Q11)
- Harmonisierung mit Guideline on process validation (gültig ab Ende August 2014)
- Stark erweiterter Umfang (von 11 auf 17 Seiten)
- In vielen Punkten höherer Detaillierungsgrad

Kommentierungsfrist des Annex 15 Entwurfs ist bis Ende Mai 2014.

Annex 15 – erweiterte Kapitel

1. Organising and Planning for Qualification and Validation:

- genauere Definitionen (Verweis auf PQS, Training, etc)
- Forderung eines QRM Ansatzes

2. Documentation including VMP:

- erweitert von 3 auf 9 Punkte, u.a.:
- Änderungen zum Plan bzw. Verfehlen eines Akzeptanzkriteriums sollen als Abweichung behandelt werden (bisher „documented and justified“)
- Ergebnisbeurteilung der Validierung verlangt
- Conditional Approval möglich (RA das folgende Schritte nicht beeinflusst werden)

Annex 15 – erweiterte Kapitel

3. Organising and Planning for Qualification and Validation:

- Forderung nach URS und FAT/SAT
- wenig Änderung bei IQ/OQ/PQ

4. Process Validation:

- Abschnitt stark erweitert (Punkte aus Q8 und Q11)
- retrospektive Validierung wird nicht mehr erwähnt – nur mehr „concurrent validation“
- zwei prinzipielle Ansätze (die auch gemischt werden können): Traditionell („3 aufeinanderfolgende Validierungschargen“) versus „continuous process verification“ (QbD)
- Definition von CPPs und CQAs notwendig
- process verification kann auch nach Prozessänderungen angewendet werden bei ausreichendem Prozessverständnis (auch wenn die ursprüngliche Validierung mit traditionellem Ansatz war)
- Forderung der On-going process verification
- Bracketing Ansätze sind unter gewissen Bedingungen erlaubt, müssen aber begründet werden

Annex 15 – erweiterte Kapitel

9. Cleaning Validation:

- stark erweitert und höherer Detailgrad
- „Visibly clean“ als einziges Reinheitskriterium ist nicht mehr akzeptabel
- Carry-over limits sollen auf Toxikologiedaten beruhen (PDEs) – kumulative Effekte sollen eingerechnet werden
- Forderung maximale Hold-times zu definieren („dirty“ and „clean“)
- Cleaning verification für IMPs oder selten hergestellte Produkte akzeptabel
- Falls keine effiziente Reinigung möglich -> dedicated equipment

10. Requalification (entspricht in etwa Revalidation der alten Version):

- Berücksichtigung von „incremental changes“ in der Entscheidung zur Requalifizierung erwartet
- Effektivität manueller Prozesse (z. Bsp. bei Reinigung) muss in vordefinierten Intervallen überprüft werden.

Annex 15 – erweiterte Kapitel

11. Change Control:

- etwas erweitert
- Einbeziehung von QbD (Design Space) und Q9/Q10 Forderungen (QRM, Lifecycle Approach)
- Erfolgskontrolle nach Änderung explizit erwähnt

Annex 15 – neue Kapitel

5. Verification of Transportation:

- es wird anerkannt, dass Transporte schwer zu validieren sind!
- Risikoevaluierung gefordert,
- Hinweis auf andere kritische Parameter ausser Temperatur (Erschütterung, Luftfeuchtigkeit, etc)
- Empfehlung kritische Parameter zu Überwachen

6. Validation of Packaging :

- Forderung nach Validierung des Verpackungsprozesses
- Maschineneinstellung der Extremwerte sollen qualifiziert werden

7. Validation of Utilities

8. Validation of Test Methods:

- hauptsächlich Verweis auf EU-GMP Part I

Bisherige Kommentare zu Annex 15 (Auszug)

- FAT/SAT sollte keine Muss-Anforderung sein (eher kommerzielles als GMP Risiko)
- Toxikologische Evaluierung bei Reinigungsvalidierung nur für Hochrisikosubstanzen
- Genauere Erklärung/Definition verschiedener Punkte, z. Bsp
 - Einfluss von Reinigungsmitteln (8.3)
 - „Ongoing process verification“ vs „continuous process verification“ vs „process verification“
 - Qualication vs Validation
 - Genauere Definition von „relevant concepts“ of Q8, Q10, and Q11

Weitere Kommentare/Verbesserungsvorschläge sind herzlich willkommen!!

Guideline on Process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions

- Ersetzt die frühere „Guidance on process validation“ (CPMP/QWP/848/96) von September 2001
- Stark erweitert: von 6 Seiten (2001) auf 15 Seiten (2014)
- Berücksichtigt (neue) ICH Guidelines:
 - Q7: GMP for Active Pharmaceutical Ingredients; Chapter 12 Validation
 - Q8: Pharmaceutical Development
 - Q9: Quality Risk Management
 - Q10: Pharmaceutical Quality System
 - Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)

Guideline on Process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions

- Inhalt komplett umgearbeitet
- Kapitel 3 der alten Guideline gelöscht (z. Teil in andere Teile eingearbeitet)
- Validierung (Kapitel 5) aufgeteilt auf
 - Traditionell (3 Chargen)
 - Continuous Process Verification
 - Hybrid Approaches
 - Design Space Verification

Guideline on Process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions

- Neues Kapitel 8 (standard vs non-standard Prozesse)
- Für non-standard Prozesse sind Validierungsdaten bei kommerzieller Chargengröße im Zulassungsantrag erwartet (nicht notwendigerweise 3)
- Neuer Annex II: Auflistung von „Non-Standard“ Prozessen, u.a.
 - Biological products
 - Aseptic processing – lyophilisation - microencapsulation
 - Special dosage forms (e.g. suspensions, parenteral depot preparations, dry powder inhalers, and others)

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

- **Verschiedene Schritte:**
 - Process Development
 - Process Validation
 - Process Evaluation (auch Small Scale models)
 - Process Verification
 - Ongoing Process verification
- **Zu Berücksichtigen**
 - Upstream Process (z. Bsp. single use Equipment, multiple Harvests)
 - Downstream Process (z. Bsp Säulenalter, feed-back loops, Hold-times, storage, transport, re-processing)
 - Multifacility Production

Zusammenfassung von Annex 15 und Process Validation Guidelines



- Neue Konzepte eingebaut:
 - Laufende Hinweise auf Q8, Q11, und Q10
 - CQA, CPP, Design Space, Continuous Process Verification
 - Unklar inwieweit diese bereits akzeptiert werden (eigener Kommentar!!)
- Starker Verweis auf Notwendigkeit von QRM
- Genauere Definition verschiedener Punkte, z. Bsp
 - Non-standard Prozesse (Validierungsguideline)
 - Transport, Verpackung, Utilities, Reinigung (Annex 15)
 - Neue Anforderungen (FAT/SAT; keine retrospektive Validierung mehr; Reinigungslimits basierend auf toxikologischen Daten, etc)

Links

- Annex 15

http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2014-02_pc_draft_gmp_annex.pdf

- 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)