

EU GMP Annex 15 zu Qualifizierung und Validierung

Gabriela Schallmeiner / Inspection-Ready Consulting

&

Wolfgang Zauner / AFFiRiS AG

aqpa Vereinstreffen

17. Juni 2015

Eckdaten

- Revision des EU GMP Annex 15 veröffentlicht - April 2015
- Gültig mit 1.10.2015!
- Im Vergleich zur ursprünglichen Version (11 Seiten) beinhaltet die neue Version erhebliche Änderungen (16 Seiten).
- Gründe für die Revision sind:
 1. Anpassungen an Änderungen zum Teil 1 des EU GMP-Leitfadens,
 2. Änderungen des Annex 11,
 3. Anpassungen an die ICH-Dokumente Q8-11,
- Kann sinngemäß als Leitlinie für die Wirkstoff-Industrie verwendet werden!

Überblick - Änderungen

- Im Vergleich zu den ursprünglich 11 Seiten des Annex 15 umfasst der Entwurf nun 17 Seiten.
- Im Mittelpunkt stehen Lebenszyklen von Produkten bzw. Prozessen, dies bezieht sich sowohl auf Geräte als auch auf Validierungen.
- Stärkeres Augenmerk auf das Risikomanagement
- **Keine retrospektive Validierung erlaubt!**
- Änderungen zum Inhalt des Validierungsmasterplans (VMP)
- Neuerungen bei Qualifizierung!
- Änderungen bei der Prozessvalidierung
- Deutliche Änderungen bei der Reinigungsvalidierung
- Neu ist die "Requalifizierung"
- Entfallen ist die „Altanlagenqualifizierung"

VMP

- Vorgaben zum Inhalte eines Validierungsmasterplans (VMP) erweitert.
 - Abweichungsmanagement soll im VMP beschrieben werden
 - Vorgaben zur Ermittlung von Akzeptanzkriterien
 - Vorgaben zur Organisationsstruktur.
- Im Vergleich zum Entwurf wurde
 - die Nennung einer "ongoing validation strategy"
 - die Forderung nach einer Benennung von Ressourcen und Qualität von verwendeten Materialien gestrichen.

Qualifizierung (I)

- Kombination von Qualifizierungsdokumenten (z. B. IQ und OQ) ist möglich
- Einbindung von Herstellerdokumenten möglich
- Vorläufige ("conditional") Freigaben im Bereich Qualifizierung möglich
- Neu -Forderung nach Nutzeranforderungen bzw. funktionale Spezifikation als Ausgangspunkt
- DQ (Designqualifizierung) ist nun der 2. Schritt
- Neu - Werksabnahme (Factory Acceptance Test [FAT]) und Inbetriebnahme (Site Acceptance Test [SAT])

Qualifizierung (II)

- Entschärfung – bei Gerätschaften mit neuer oder komplexer Technologie könnte ein FAT durchgeführt werden.
- Tests und Dokumentationsüberprüfungen, wenn als geeignet bewertet, können im FAT oder bei andern Schritten übernommen werden, ohne IQ/OQ zu wiederholen.
- Neu- die PQ kann in bestimmten Fällen mit der OQ oder Prozessvalidierung kombiniert werden.

Prozessvalidierung (I)

- Erweiterte Möglichkeiten
 - "traditionelle" Ansatz , also 3 Validierungschargen. Es können aber im Sinne einer "ongoing process verification" weitere Daten von den Folgechargen notwendig sein.
 - Neu -"continuous process verification" (siehe auch ICH Q8) -
 - Hybrid-Ansatz als Mischung aus den beiden vorher Genannten.
- Deutlicher Unterschied zur USA-FDA „Process Validation Guidance“, wo nur ein Ansatz genannt wird.
- Gleich wie in den USA- ein "Bracketing"-Ansatz hinsichtlich Anzahl der Läufe, Stärke, Chargengröße, Verpackungsgrößen und -arten ist möglich.

Prozessvalidierung (II)

- „Ongoing process verification„: die Produktqualität sollte während des Produktlebenszyklus überwacht werden, um zeigen zu können, dass der "state of control" eingehalten wird und Trends bewertet werden (siehe FDA "Continued Process Verification„).
- Neu - Das sollte auf einem Plan oder einem äquivalenten Dokumenten basieren und dokumentiert werden.
- Gestrichen - (regelmäßige) Revalidierung
- Neue -Transportverifizierung, Verpackungsvalidierung, Qualifizierung von Hilfssystemen und Validierung analytischer Methoden (Überblick).
- **Es wird ausdrücklich die Qualifizierung von Geräten zur Sekundärverpackung gefordert!**

Reinigungsvalidierung

- Deutliche Änderungen – die Anzahl der Unterpunkte hat sich mehr als verdoppelt.
- Das Akzeptanzkriterium "sichtbar sauber" ist nicht mehr akzeptabel.
- Limits für die Übertragbarkeit von Verunreinigungen sollte auf Basis einer toxikologischen Bewertung erfolgen (Referenz zur EMA Leitlinie zu Shared Facilities Die bisher üblichen Akzeptanzkriterien 1/1000-Dosis oder 10 ppm sind nicht erwähnt.
- Es sollen "dirty und clean-hold times" festgelegt werden.
- Gestrichen - beim Einsatz von Spülmethode soll das letzte Spülwasser der Reinigung als Probe dienen.
- Bestimmung der Wiederfindungsraten.
- Anzahl der Validierungsläufe soll risikobasiert bestimmt werden.
- Bei der IMP Fertigung kann eine Reinigungsverifizierung eine Reinigungsvalidierung ersetzen.
- Im Change Control soll eine Effizienzkontrolle der Implementierung der Änderung folgen (Angleichung an Kapitel 1, Teil I EU GMP Leitfaden)

Zusammenfassung (I)

- Einflüsse der ICH-Leitlinien ICH Q8, 9 und 10 sind deutlich zu sehen.
- Die Adressierung an die Wirkstoffhersteller als optionale Guideline irritiert etwas. Obwohl der neue Annex 15 deutliche Änderungen enthält, soll er keine neue Anforderungen im Wirkstoffbereich verursachen.
- Vergleichbar zu der FDA wird nun Prozessvalidierung auch als Lebenszyklus angesehen - obgleich der Zyklus nicht so klar, wie in der FDA Prozessvalidierungsleitlinie herausgearbeitet wird.
- Starker Fokus auf die Nutzeranforderungen im Qualifizierungsbereich wird auch den Anlagenbau betreffen. Schwieriger wird das Thema Prozessvalidierung zukünftig werden. Mit 3 möglichen Ansätzen gibt es hier auch deutliche Unterschiede zu den Amerikanern. Die Ongoing Process Verification bedeutet, vergleichbar in den USA, zukünftig mehr Aufwand.
- Keine ganz neuen Themen sind die Transportverifizierung, die Qualifizierung von Hilfssystemen sowie die Validierung der analytischen Methoden.

Zusammenfassung (II)

- Die Verpackungsvalidierung war bisher nicht im Fokus. Hier werden die Anstrengungen bei manchen Unternehmen steigen.
- Erhebliche Änderungen im Bereich der Reinigungsvalidierung. Vieles wurde an den Stand der Technik angepasst. Der strenge Fokus auf toxikologische Bewertungen als Akzeptanzkriterien wird bei Altprodukten wohl verunsichern.
- Alles in allem gibt es viele neue Anforderungen, die z.T. den Stand der Technik abbilden. Durch die Einbindung von ICH Q8-11 und des Lebenszyklus-Ansatzes wurde der Annex zwar "ganzheitlicher", aber auch schwammiger.
- Eine noch engere Abstimmung mit der FDA Leitlinie zur Prozessvalidierung wäre wünschenswert gewesen.
- Viele Änderungen des aqpa Kommentars wurden eingebaut!