

gmp-verlag.de

LOGFILE Leitartikel 31/2020 – Was ist neu im zweiten Entwurf des Annex 1? Teil 6

8-10 Minuten

In einer Reihe von LOGFILE-Artikeln stellen wir Ihnen die wichtigsten Änderungen im neuen Entwurf des Anhangs 1 zum EU-GMP Leitfaden vor. Im ersten Teil der Reihe hat unser Autor Ruven Brandes die neue Struktur des Annex 1, seinen erweiterten Anwendungsbereich sowie die besondere Betonung von Qualitätsrisikomanagement und Contamination Control Strategy erläutert ([LOGFILE 10/2020](#)).

Im zweiten Teil ging es um relevante Änderungen des Abschnittes „Grundsätze“. Weiterhin wurden Änderungen im Abschnitt 4 Räumlichkeiten vorgestellt ([LOGFILE 12/2020](#)).

Der dritte Teil drehte sich unter anderem um weitere Neuerungen im Abschnitt „Räumlichkeiten“. Es wurden Änderungen bezüglich der Luftgeschwindigkeit und zur Reinraumqualifizierung herausgestellt ([LOGFILE 14/2020](#)).

Im vierten Teil haben Sie alles über den Abschnitt „Ausrüstungen“ erfahren. Welche Änderungen der Abschnitt „Utilities“ mit sich gebracht hat und was beim Personal zu beachten ist.

Im fünften Teil erfahren Sie weitere interessante Neuerungen zum

Kapitel „*Personal*“. Die Kapitel „Spezifische Punkte im Zusammenhang mit der aseptischen Verarbeitung“ geführt und „Environmental Monitoring“ wurden ausführlich diskutiert ([LOGFILE 21/2020](#)).

Im sechsten und letzten Teil geht es um die Rolle der QP im Zusammengang mit dem zweiten Entwurf zum Annex 1. In der Zusammenfassung bewertet Ruven Brandes abschließend den zweiten Entwurf.

Die QP und der zweite Entwurf zum Annex 1

Personen, die für die Qualitätsfreigabe steriler Produkte verantwortlich sind, müssen angemessenen Zugang zu Herstellungs- und Qualitätsinformationen haben und müssen über ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen bei der Herstellung steriler Produkte und deren kritischen Qualitätsmerkmalen verfügen. Damit können diese Personen feststellen, dass die sterilen Produkte gemäß den registrierten Spezifikationen hergestellt wurden und von der erforderlichen Qualität sind. So definiert der zweite Entwurf zum Annex 1 die Rolle der QP. Damit verändert sich die Rolle der QP ein Stück weit. Dieser Prozess ist bemerkenswert, zumal kein anderer Anhang so explizit die Rolle der QP anspricht.

Der Sinn dahinter ist, dass Veränderungen in Bezug auf aktuelle Themen losgelöst von Änderungen des regulatorischen Hintergrunds überprüft werden und die Herstellung steriler Arzneimittelprodukte besser verstanden und ggf. angepasst werden kann. Im zweiten Entwurf wurde der Begriff Chargenfreigabe (batch release) durch den Begriff

Chargenzertifizierung (batch certification) ersetzt, was näher an den in Anhang 16 verwendeten Wortlaut herankommt.

Zusätzlich wird in verschiedenen Punkten des zweiten Entwurfes Bezug darauf genommen, die QP in Neu- und Umbauprojekte zu integrieren und den Kontakt zur Behörde zu stärken bzw. diesen dort zu verorten.

Die QP bekommt einen tieferen Einblick in die Herstellung und kann im Rahmen der Contamination Control Strategy (CCS) ihren Freigabeprozess erheblich verbessern. Dies (soll) durch vier Punkte erreicht werden:

- Innerhalb der Kontrollstrategie sollten moderne Methoden und der Prozess der kontinuierlichen Verbesserung berücksichtigt werden.
- Die pharmazeutischen Hersteller müssen die Branchentrends für die besten verfügbaren Technologien kontinuierlich analysieren und ggf. einsetzen.
- Die Effektivität der Untersuchungsergebnisse werden verbessert durch die regelmäßige Überprüfung der Trenddaten. Dabei sollten die Informationen aus den CCS-Systemen für die routinemäßige Chargenzertifizierung verwendet werden.
- In den Fällen, in denen eine parametrische Freigabe durchgeführt wird, sollte ein robustes System für die Produktlebenszyklus-Validierung und die routinemäßige Überwachung des Herstellungsprozesses angewendet werden. Dieses System sollte regelmäßig überprüft werden.

Zusammenfassung des zweiten Entwurfes zum Annex 1

Der Schwerpunkt bei der Erstellung von Standards durch die

Behörden lag bislang mehr in der Verhinderung von schlechten Praktiken, die der Behörde durch Inspektionen und Produktprobleme bekannt wurden, als in der Förderung neuer, fortschrittlicher Lösungen. Der zweite Entwurf zum Annex 1 ist jetzt durch die Annahme der „best practice“ anstelle des „worst-case“ geprägt. Dieser Ansatz stimmt mit den neuen wissenschafts- und risikobasierten regulatorischen Bestrebungen überein.

Der zweite Entwurf weist auf eine große Anzahl von Änderungen hin, die die Hersteller von sterilen Produkten berücksichtigen müssen. Es ist wieder eine umfassende Neufassung. Der Schwerpunkt liegt auf der Anwendung von QRM und Prozessqualifizierung. Den Einsatz moderner Barrieretechnik für die aseptische Herstellung als Stand der Technik zu bezeichnen und zu beschreiben, ist in diesem Entwurf sehr gut umgesetzt worden. Es gibt einige neue, ausgezeichnete Informationen zu einer breiten Palette von Technologien, die bisher gar nicht oder nur unvollständig abgedeckt wurden. Einige Unklarheiten, bzw. ungenaue Formulierungen aus der derzeitigen gültigen Version und aus dem ersten Entwurf wurden behoben. Leider sind nicht alle Unklarheiten beseitigt worden. Im Gegenteil, es sind sogar einige neue Unklarheiten dazu gekommen. Es wird sicherlich zu dem endgültigen Annex 1 Dokument ein Fragen und Antwortpapier entstehen, um die offenen Fragen zu klären. Ob dies der Königsweg sein wird, bleibt offen.

Der zweite Entwurf zum Annex 1 konzentriert sich auf vier große Änderungsmerkmale. Diese Änderungsmerkmale werden an verschiedenen Stellen im Dokument immer wieder reflektiert.

Diese vier Änderungsmerkmale sind:

- ICH Q9 (Qualitätsrisikomanagement) und ICH Q10 (Pharmazeutisches Qualitätssystem) spiegeln sich weiterhin nicht direkt im aktuellen Entwurf wider. Der zweite Entwurf enthält dafür zahlreiche Verweise auf das Qualitätsrisikomanagement (QRM) und den CCS. Wobei betont wird, dass QRM als proaktives Werkzeug verwendet werden sollte.
- Aufnahme von neuen Fertigungstechnologien in der Herstellung steriler Produkte -insbesondere bei RABS und Isolatoren. Mikrobiologische Schnellmethoden wurden präzisiert.
- In dem ersten Entwurf zum Annex 1 gab es massive Unklarheiten. Diese Unklarheiten wurden versucht zu korrigieren oder aufzulösen.
- Der zweite Entwurf zum Annex 1 geht eindeutiger über die sterile Herstellung hinaus und zeigt zusätzliche Aspekte zur nicht sterilen Herstellung auf. Damit gibt es eine Handlungsanweisung für Hersteller von nicht sterilen Arzneimitteln.

Neben den vier Grundsatzänderungen, kommt noch die erweiterte Forderung nach einer formalen, ganzheitlichen Kontaminationskontrollstrategie hinzu. Die Erwartungshaltung ist es, ein formales Dokument zu erstellen, das die standortweite Strategie zur Kontaminationskontrolle in Bezug auf die sterile Herstellung widerspiegelt.

Autor



Ruven Brandes

Dipl.-Ing. (FH), Bioverfahrenstechnik

Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (WDT),

Garbsen

E-Mail: brandes@wdt.de

[LOGFILE Leitartikel 31/2020 – Was ist neu im zweiten Entwurf des Annex 1? Teil 6](#)



NEU

GMP:talk

Webinar:
Annex 1 - Entwurf Februar 2020



[Webinar: Annex 1 – Entwurf Februar 2020 \(Aufzeichnung\)](#)

Die sterile und aseptische Herstellung ist ein kritischer Bereich der Pharmaindustrie. Der neue **Entwurf des Annex 1 Manufacture of Sterile Products vom Februar 2020** ist der letzte Schritt zur

finalen Fassung.

Was müssen Sie nun beachten? Worauf können Sie sich schon heute vorbereiten? Warum sollten Sie sich bereits jetzt mit diesem Dokument beschäftigen?

Das nehmen Sie aus diesem Webinar mit:

- Der Annex 1 wird nicht nur die sterile und aseptische Herstellung betreffen, sondern wird auch Auswirkung auf nicht-sterile Bereiche haben.
- Sie informieren sich aus erster Hand durch die Einschätzung der Experten.
- Klären Sie Ihre Fragen gerne im Anschluss per E-Mail.
- Nach dem Webinar wird Ihnen die Präsentation zur Verfügung gestellt.