

EFG 10 stellt neue Version des Aide mémoire „Inspektion von Qualifizierung/Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“ vor

Von
Dr. Michael Hiob



Gut fünf Jahre nach der Erstellung der Version 4 des Aide mémoires „Inspektion von Qualifizierung/Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“ hat die für den Bereich Qualifizierung/Validierung zuständige Expertenfachgruppe 10 bei der ZLG nun eine überarbeitete Version herausgegeben. Auch diese neue Version wendet sich ausschließlich an die Überwachungsbehörden, d.h. an die GMP-Inspektoren der Länder, für die es eine Hilfestellung bei der Inspektion im Bereich der Qualifizierung/Validierung sein soll. Eine rechtliche Bindungswirkung entfaltet das Dokument weder im Hinblick auf die Behörden, noch auf die pharmazeutischen Hersteller. Für letztere dürfte es aber für die eigene Vorbereitung auf Behördeninspektionen auch von Interesse sein.

In den zurückliegenden fünf Jahren sind zahlreiche neue Regelwerke und Änderungen des EU-GMP-Leitfadens publiziert worden, die auch von entscheidender Bedeutung für das Gebiet der Qualifizierung/Validierung sind:

- Seit Januar 2006 müssen gemäß Kapitel 1.4 des EU-GMP-Leitfadens Hersteller und Zulassungsinhaber jährliche Produktqualitätsüberprüfungen vornehmen, bei denen auch der Validierungsstatus der Herstellungsprozesse sowie der Qualifizierungsstatus der Ausrüstung zu bewerten sind.

- Im Mai 2006 trat der ICH Leitfaden Q8 über die Pharmazeutische Entwicklung von Arzneimitteln in Kraft und wurde als Note for Guidance durch die EMA veröffentlicht. Das Dokument verfolgt das Prinzip „Quality by Design“, d.h. dass auch die Geeignetheit von Prozessen durch das Design des Prozesses selbst gewährleistet werden muss und nicht durch eine Validierung „hineingeprüft“ werden kann. Die Schaffung eines geeigneten Prozessdesigns ist eine wesentliche Aufgabe der pharmazeutischen Entwicklung und muss bei einem Antrag auf Zulassung eines neuen Arzneimittels im Zulassungsdossier beschrieben werden. Ein vertieftes Verständnis über den Prozess und seine Wechselwirkung mit den Qualitätsattributen der Ausgangsstoffe ist eine wesentliche Voraussetzung um ein geeignetes Prozessdesign festlegen und aufrechterhalten zu können. Hierzu können Werkzeuge, wie Risikoanalysen, prozessanalytische Technologien, multivariate Datenanalysen und statistische Prozesskontrollen herangezogen werden. Erstmals wird durch das Dokument ICH Q8 auch das Erfordernis einer kontinuierlichen Prozessverifikation betont.
- Pharmazeutische Hersteller müssen seit März 2008 ein Qualitätsrisikomanagementsystem entsprechend Art und Umfang ihrer Tätigkeiten betreiben. Das ICH Dokument Q9 zum Thema Qualitätsrisikomanagement wurde als Anhang 20 zum GMP-Leitfaden aufgenommen. Der Anhang 15 zum GMP-Leitfaden hatte bereits 2001 auf die Notwendigkeit einer Risikobewertung hingewiesen, um Ausmaß und Tiefe der erforderlichen Validierungsaktivitäten bestimmen zu können. Annex 20 enthält nun eine Sammlung von Methoden und Beispielen, nach denen Risikomanagement umgesetzt werden kann und stellt damit eine praktische Hilfestellung auch für den Bereich der Qualifizierung/Validierung dar.
- Sowohl die FDA wie auch die EMA haben in verschiedenen Publikationen darauf hingewiesen, dass der Hersteller nicht zwingend drei Validierungschar-

gen zum Nachweis einer prospektiven Validierung herstellen muss, wenn er alternativ durch kontinuierliche Prozessuntersuchungen und –bewertungen nachweisen kann, dass der Prozess unter Kontrolle ist.

Die neue Version des Aide mémoires trägt diesen Entwicklungen Rechnung.

Auf folgende Neuerungen im Aide mémoire sei insbesondere hingewiesen:

- In der Einleitung wird klargestellt, dass die retrospektive Validierung nicht mehr dem Stand der Technik entspricht.
- Der Vorteil des Führens von Regelkarten zur statistischen Prozesskontrolle wird herausgestellt.
- Das Kapitel „Risikoanalyse/-bewertung“ wurde stark verkürzt. Für diesen Bereich ist ein gesonderter Leitfaden in Vorbereitung, der eine Hilfestellung bei der Inspektion von Risikomanagementsystemen werden soll.
- Die Bedeutung prozessanalytischer Technologien für die Schaffung von Prozessverständnis wird betont.
- In Bezug auf die Reinigungsvalidierung wird auf die Notwendigkeit der reinigungsgerechten Gestaltung des Anlagendesigns („Hygienic Design“) als Voraussetzung für adäquate Reinigungsverfahren hingewiesen. Für manuelle und automatische Reinigungsverfahren werden ergänzende Hinweise gegeben. Ein Unterkapitel über unspezifische Bestimmungsverfahren (z.B. Leitfähigkeitsuntersuchungen, TOC, Bestimmung der Oberflächenspannung) wurde hinzugefügt.
- Im Kapitel „Inspektion von Änderungskontrollsystemen“ wird nun besonders auf die Voraussetzungen des Transfers von Prozessen und Methoden eingegangen.

Die Expertenfachgruppe 10 hofft, dass auch diese Version wieder so gut aufgenommen wird, wie die Vorgängerversion und bei Inspektionen eine tatsächliche Hilfestellung darstellt. Kommentare und Anregungen sind ausdrücklich erwünscht und können über die ZLG an die Expertenfachgruppe gesendet werden.

Autor

Dr. Michael Hiob

Ministerium für Soziales, Gesundheit,
Familie, Jugend und Senioren
des Landes Schleswig-Holstein
Adolf-Westphal-Straße 4
24143 Kiel