

Neue FDA Guidance: PROCESS VALIDATION 2010



Author:
Thomas Peither

Es war früh am Morgen während einer Breakfast Session als Grace McNally den aktuellen Stand zur Process Validation Guidance verkündete. Auch letztes Jahr hatte die FDA versprochen, noch im laufenden Jahr die Richtlinie zu veröffentlichen. Nun scheint es allerdings konkret zu werden, denn die Referentin gab erstmals einen Einblick in Veränderungen gegenüber der Entwurfsversion von 2008.

Uncontrolled variation is the enemy of quality

Zunächst betonte Grace McNally, dass der Life Cycle Approach nichts Neues sei und zitierte die PV Richtlinie von 1987

“Assurance of product quality is derived from careful attention to a number of factors including selection of quality parts and materials, adequate product and process design, control of the process, and in-process and end-product testing.”

Nur hat diese über zwanzig Jahre alten Richtlinien bislang niemand so ausgelegt. Und das zog sich auch als Roter Faden durch den Vortrag: Es ist alles eine Frage der Interpretation. Die Vorgehensweisen haben sich im Laufe der letzten Jahre verändert. Daher muss auch die FDA ihre Interpretation anpassen, auch wenn die Grundlagen in Gesetzen schon niedergelegt sind.

Wichtiges Thema im Entwurf der PV Guideline waren die Variabilitäten (Verständnis, Erkennung, Reaktion und Steuerung). Grace McNally brachte dies mit folgendem Zitat von Dr. W. Edwards Deming auf den Punkt:

“Uncontrolled variation is the enemy of quality.”

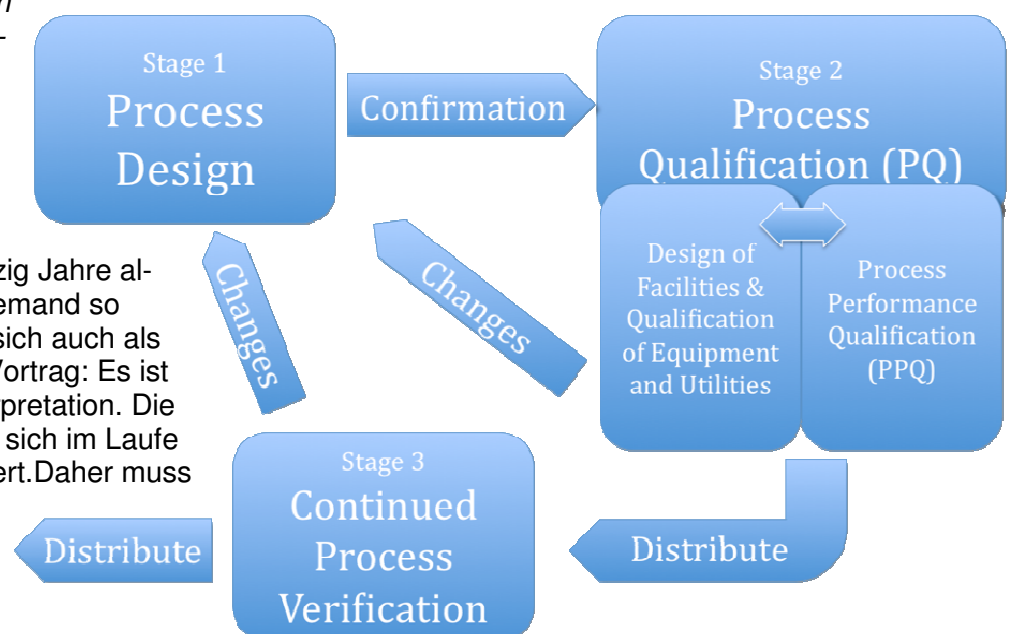
PPQ - Process Performance Qualification

Neu wird in der Endversion der Begriff PPQ oder Process Performance Qualification sein. Gegen die bisherige Version Process Performance Qualification gab zu viele Einwände, so dass man die Phase 2 Process Qualification nun in zwei Bereiche unterteilt.

1. Design of Facilities & Qualification of Equipment and Utilities
2. Process Performance Qualification (PPQ)

Eingebettet bleibt dies alles in die bisherige Vorgehensweise der drei Phasen

1. Process Design
2. Process Qualification
3. Continued Process Verification



Grace McNally zeigte auch die Ziele auf, die mit den verschiedenen Phasen verfolgt werden:

- Phase 1 Verständnis bzgl. der funktionalen Zusammenhänge von Parametern (Material und Prozess) und Qualitätsattributen entwickeln.
- Phase 2: Wissenschaftlich messbare Beweise erbringen, dass die Produkte die Spezifikationen beständig erfüllen, die Prozessparameter die Akzeptanzkriterien erfüllen und die Schwankungen objektiv gemessen werden.
- Phase 3: Überwachen und Verbessern der Steuerung und Reduzieren der Produkt- und Prozessschwankungen.

Folgende Begriffe sind in der neuen PV Guidance nicht enthalten:

- Prospective Validation
- Retrospective Validation
- Concurrent Validation
- IQ or OQ
- Tech Transfer
- Critical Quality Attribute
- Critical Process Parameter
- Worst Case

Statistische Verfahren für die Prozess Validierung

Sehr detailliert wurde auf das Thema Statistik eingegangen. Insbesondere zeigte die Referentin auf, dass dies nicht eine neue Forderung ist, sondern verwies auf den 21CFR 211.110(b)

*“Valid in-process specifications for such characteristics shall be consistent with drug product final specifications and shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of **suitable statistical procedures** where appropriate. Examination and testing of samples shall assure that the drug product and in-process material conform to specification.”*

Damit wird die Forderung nach dem erweiterten Einsatz statistischer Methoden begründet. Da die FDA in einem „Warning Letter“ nur auf gesetzliche Grundlagen

referenzieren darf, wird dieser Paragraph 21 CFR 211.110(b) in Zukunft wohl noch oft zu lesen sein. Ebenso verweist sie auf die CFR Präambel von 1978, in der folgendes nachzulesen ist:

*“Further, after product histories are developed, the Commissioner encourages manufacturers to **perform statistical analyses on their products and processes with a view to controlling batch-to-batch variability to the maximum extent possible.**”*

Nun sei es an der Zeit, diese Forderung von 1978 in der Praxis umgesetzt zu sehen, so Grace McNally. Im Weiteren ging sie darauf ein, dass während einer PPQ eine erhöhte Bemusterungsrate und Monitoring erwartet würde. Darauf basierend könnte dann im Verlauf der kommerziellen Herstellung weniger Daten erhoben werden. Die Datenreduktion müsse aber wiederum wissenschaftlich begründet sein und spezifisch für den Prozess ermittelt werden.

Concurrent release

Dieser Punkt in der Draft Guidance wurde wohl auch häufig falsch interpretiert. Folgendes kann man dazu zusammenfassen:

- Der Begriff bezieht sich ausschließlich auf die PPQ Studiendurchführung. Er bezieht sich dabei auf die vorzeitige Freigabe einer Charge während der Studie bevor diese beendet ist, die Daten vollständig gesammelt und analysiert bzw. Schlussfolgerungen gezogen wurden.
- Unter normalen Umständen entscheidet sich eine Firma, mit der kommerziellen Distribution zu beginnen nachdem ein hoher Grad an Sicherheit besteht.
- Auch wenn für bestimmte Produktklassen spezielle Umstände gelten, ist dies noch lange kein Grund Produkte auszuliefern, bevor dieser hohe Sicherheitslevel erreicht wurde. In solchen Situationen muss der Vorteil einer frühzeitigen Auslieferung sehr genau gegenüber einem niedrigeren Sicherheitslevel abgewogen werden.

– Unbestritten, können während einer PPQ Erkenntnisse gewonnen werden, die als gut klassifizierte Chargen in ihrer Qualität in Frage stellen. Wenn diese allerdings bereits im Rahmen einer Concurrent Validation ausgeliefert wurden, folgen daraus schwer abzuschätzende Maßnahmen. Es ist Aufgabe der PPQ einen hohen Grad der Reproduzierbarkeit nachzuweisen. Sobald dieser Nachweis erbracht wurde, ist es unproblematisch mit der Auslieferung zu beginnen. Vorher bleibt es ein großes Risiko.

PV Guidance 2010 macht kaum Aussagen zur Anlagenqualifizierung

Die FDA stellt richtigerweise klar, dass es für die Anlagenqualifizierung gute und bewährte Methoden gibt, die zum Teil auch auf Normen beruhen wie der ASTM E2500-07 „Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment“. Da dies alles *best practice* in der Industrie ist, muss keine weitergehende Interpretation von Seiten der FDA vorgenommen werden. Das ist zunächst eine gute Nachricht für alle, die im Bereich Qualifizierung tätig sind. Dennoch wird das Einbinden der Qualifizierung in den Life-Cycle Prozess der Prozessvalidierung Auswirkungen auf die Vorgehensweisen haben. Die Anforderungen an die Qualifizierung technischer Anlagen wird sich über die nächsten Jahre dahingehend verändern, dass wir das Entstehen integrierter Qualitätssicherungssysteme beobachten werden.

Anzahl der Validation Batches

Das Beste hatte sich Nancy McNally natürlich bis zum Schluss aufgehoben. Die Diskussion der Anzahl der Validation Batches nahm auch in Washington breiten Raum ein. Auch hier stieg die Rednerin mit einem Zitat aus der 1987er PV Guidance ein:

“It is important that the manufacturer prepare a written validation protocol which specifies the procedures (and tests) to be

*conducted and the data to be collected. The purpose for which data are collected must be clear, the data must reflect facts and be collected carefully and accurately. The protocol **should specify a sufficient number of replicate process runs to demonstrate reproducibility and provide an accurate measure of variability among successive runs.**”*

Und es wurde betont: *“2008 Draft does not, nor will final guidance, state that the number of batches be specified in the PPQ protocol. The guidance speaks in terms of “reproducible commercial manufacture, “consistently” “intra and inter batch variability” comparisons.“*

Das bedeutet, dass man selbst in einem PV-Plan nicht ohne Weiteres die Anzahl der Validation Batches bereits vorab festlegen kann. Letztendlich sollte man den Verlauf der PPQ berücksichtigen und erst nach Erreichen eines hohen Sicherheitslevels während der PV die PPQ beenden.

Grace McNally wörtlich: *„Firms make rational decisions versus checklist, one-size-fits all approach“*. Entscheidungen sollen also stärker auf den Prozess bezogen werden und nicht mehr wie so häufig einem unspezifischen Checklistenansatz folgen.

Am Ende ihres Vortags äußerte die FDA-Vertreterin, dass die PV Guidance 2010 nicht mit allen FDA-Richtlinien abgeglichen wurde. Ebenso wenig wie mit Richtlinien anderer Behörden zum Thema Prozessvalidierung. Es kann also zu Unstimmigkeiten führen. Aber auch dann gilt die Prämisse, dass man mit einem wissenschaftlichen Ansatz zu einer Lösung kommen sollte, die dem Prozess am besten gerecht wird.

Schlussfolgerungen

Nun werden sich viele fragen, welche Auswirkungen konkret zu erwarten sind. Einige Dinge lassen sich sicherlich prognostizieren:

– Risikoanalysen für die Prozessvalidierung müssen sich in Zukunft daran

messen inwieweit sie kritische Parameter identifizieren.

- Die Anzahl der Validierungschargen wird tendenziell solange steigen, bis belastbare Daten vorliegen, mit denen man die Anzahl der Chargen wieder reduzieren kann. Dies wird aber mehrere Jahre in Anspruch nehmen.
- Die Abstimmung zwischen Anlagenqualifizierung und PPQ wird sich intensivieren. Da die Anlagenqualifizierung Bestandteil der PV wird, ist ein integrierter Ansatz sehr wahrscheinlich.
- Die Vorgehensweise der FDA wird von anderen Behörden übernommen oder zumindest gutgeheißen werden. Es ist ein rational überzeugender Ansatz, den man schwerlich wegdiskutieren kann. Da die Inspektionsbehörden einen immer näheren Schulterschluss suchen, wird sich der FDA-Ansatz aller Voraussicht nach durchsetzen. Dies schon alleine deshalb, weil viele Pharmabetriebe versuchen werden, dem FDA Ansatz zu entsprechen. Die Veröffentlichung des Concept Paper der EMA zur Prozessvalidierung im Februar 2010 war dazu ein erster Schritt.
- Natürlich werden viele Betriebe die Prozessvalidierung innerhalb der nächsten zwei Jahre unter die Lupe nehmen und entsprechend verändern. Bestehende Prozessvalidierungen werden in Phase 3 „Continued Process Verification“ übergeführt und der Annual Product Review und Product Quality Report in diese Strategie integriert.
- Das Thema Knowledge-Management (ICHQ10) wird an Bedeutung gewinnen, da für die Prozessbeherrschung Wissen notwendig ist.
- Dies sind nur wenige offensichtliche Auswirkungen. Beeindruckender wird es sein, wenn sich dadurch Qualitätskulturen in den Unternehmen verändern. 2011 wird deshalb ein Jahr der Experimente sein und 2012 werden sich Vorgehensweisen etablieren. Auch wenn sich der Return-on-Investment in Bezug auf die Veränderungskosten erst mittelfristig einstellt, wird er gewaltig sein.

Quellen:

Grace E. McNally; Process Validation; Presentation at PDA/FDA Joint Regulatory Conference 2010; September 2010

EMA; Concept Paper on the Revision of the Guideline on Process Validation (EMA/CHMP/CVMP/QWP/809114/2009); 25 February 2010;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500075029.pdf

Schopfheim, 15 Oktober 2010
Thomas Peither

Kontakt:

Thomas Peither

Maas & Peither AG
Karlstrasse 2
79650 Schopfheim, Germany
thomas.peither@gmp-publishing.com
+49 7622 666 86-70

Halfmann Goetsch Peither AG
St. Alban-Vorstadt 94
4052 Basel, Switzerland
thomas.peither@hgp.ag
+41 61 5440 003