

Ein Anhang mit Tücken

Kurzbericht über aktuelle Expertendiskussionen des neuen Annex 1 zum EU-GMP-Leitfaden



Dr. Doris Borchert,
Maas & Peither AG – GMP-
Verlag

Der überarbeitete Anhang 1 „Herstellung steriler Arzneimittel“ ist zum 1. März 2009 in Kraft getreten. Die wichtigsten Inhalte der Revision betreffen:

- Reinraumklassifizierung und -monitoring
- Verbördeln von Vials
- Nährmediensimulation
- Kontrolle der mikrobiologischen Grundbelastung (Bioburden)

Hintergrund

Die Veröffentlichung des überarbeiteten Anhangs 1 im Februar 2008 war das Ergebnis eines langen und mitunter schwierigen Prozesses mit dem Ziel, sowohl den gegenwärtigen Stand von Wissenschaft und Technik abzubilden, als auch eine bessere Harmonisierung zwischen ISO-Standards, europäischen und US-amerikanischen Vorschriften zu erreichen.

Ein erster Entwurf mit vorgeschlagenen Änderungen wurde bereits Ende 2005 auf der Homepage der EU veröffentlicht und der Industrie zur Kommentierung überlassen. Diskussionen über diesen Entwurf zogen sich über das Folgejahr hin und führten zur Veröffentlichung eines abschließenden Entwurfs im ersten Halbjahr 2007, der jedoch nicht von allen EU-Mitgliedsstaaten akzeptiert wurde. So ging ein weiteres Jahr mit Diskussionen ins Land, bevor die Revision des Anhangs 1 veröffentlicht werden konnte.

An diesen Diskussionen beteiligt waren neben der

Artikel auf Grundlage der Veröffentlichung des International Pharmaceutical Quality Vol. 3, No.1, January/February 2009

Den Artikel finden Sie auch unter <http://www.gmp-verlag.de/neues>

EMEA eine Expertenarbeitsgruppe der EFPIA, der Europäische Ausschuss für Standardisierung (SEN), Mitglieder des ISO Reinraum-Ausschusses und die PDA.

Die Revision des Anhangs 1 gewinnt zusätzliche Bedeutung durch die Tatsache, dass die EU-GMP-Richtlinien von der PIC/S übernommen werden und dadurch auch in Mitgliedsstaaten außerhalb Europas Anwendung finden.

Die wichtigsten Neuerungen

Klassifizierung und Monitoring

- Unterscheidung zwischen Anforderungen für Klassifizierung und Monitoring (z.B. in Bezug auf Probenvolumen und Probenahmefrequenz)
- Klarstellung der Anforderungen für die Klassifizierung im Ruhezustand (at rest) und im Betriebszustand (in operation) sowie für das Routinemonitoring im Betriebszustand (in operation)
- Abgleich der Klassifizierungskategorien (Klasse A-D) und der Anforderungen an Probengröße und Probenahmeort mit ISO 14644
- Anhebung des Grenzwertes für 5 µm-Partikel unter Berücksichtigung der messtechnischen Grenzen und zum besseren Abgleich mit der ISO 14644
- fordert für Reinraumklasse A ein Partikelmonitoring für die gesamte Dauer kritischer Prozesse inklusive des Einrüstens der Anlage (d.h. kontinuierliches Monitoring), erlaubt für Reinraumklasse B eine Reduzierung der Probenahmefrequenz, und für die Reinraumklassen C/D ein risikobasiertes Monitoring
- sieht das Monitoring von 5-µm-Partikeln als wichtiges diagnostisches Werkzeug an und fordert die Untersuchung von regelmäßigen oder aufeinander folgenden Partikelzählraten
- stellt klare Anforderungen an das automatisierte Partikelmonitoring in Reinraumklasse A und B, und fordert die Verwendung isokinetischer Probenahmesonden

Verbördeln von Vials

- ↪ Teilweise verschlossene Behältnisse, wie sie beim Gefriertrocknen verwendet werden, sollten so lange unter Klasse A-Bedingungen gehalten werden, bis der Stopfen vollständig eingeführt ist.
- ↪ Das Verbördeln der Kappen kann in einem aseptischen Bereich der Zone A/B erfolgen oder auch außerhalb dieser Zone als reiner Prozess, der durch eine Klasse A-Luftversorgung geschützt wird.
- ↪ Die Anlage zum Verbördeln der Kappen sollte an einem separaten Platz aufgestellt werden, da bei diesem Vorgang Partikel erzeugt werden.
- ↪ Das Verschlusssystem für aseptisch abgefüllte Behältnisse ist nicht vollständig, bis die Kappe verbördelt ist.
- ↪ Behältnisse mit fehlenden oder nicht richtig sitzenden Stopfen sollten vor dem Verbördeln aussortiert werden, dabei sind geeignete Technologien einem Eingriff durch Menschen vorzuziehen.
- ↪ Der Einsatz von Isolatoren oder RABS für den Verschlussvorgang wird als vorteilhaft angesehen.

Nährmediensimulation

- ↪ Die Anforderungen bezüglich der Nährmediensimulation wurden an die FDA-Leitlinie zur Aseptischen Herstellung aus dem Jahr 2004 angeglichen.
- ↪ Die Untersuchung grober Fehler sollte auch Chargen einbeziehen, die seit der letzten erfolgreichen Nährmediensimulation hergestellt wurden.

Mikrobiologische Grundbelastung

- ↪ Eine Untersuchung der mikrobiologischen Grundbelastung sollte bei jeder Charge durchgeführt werden, sowohl für endsterilisierte als auch für steril filtrierte Produkte. Diese Forderung ist in Übereinstimmung mit einer EU-Verfügung aus dem Jahr 1996 und der gängigen Inspektionspraxis.
- ↪ Sofern Overkill-Sterilisationsbedingungen gewählt werden, kann das Monitoring in „angemessenen Abständen“ durchgeführt werden.
- ↪ Für Systeme mit parametrischer Freigabe ist die Untersuchung der

mikrobiologischen Grundbelastung als In-Prozess-Kontrolle zulässig.

Diskussionsthemen

Die Auswirkungen des überarbeiteten Anhangs 1 standen in letzter Zeit im Mittelpunkt zahlreicher internationaler Konferenzen und Workshops. Eines der wiederkehrenden Themen war die Frage, wie viel Vertrauen Pharmazeutische Hersteller in ihre eigenen wissenschafts- und risikobasierten Bewertungen zu setzen bereit sind, wenn diese zu Ergebnissen führen, die von den Vorgaben des Anhangs 1 und/oder anderer Standards abweichen. Dabei ging es nicht nur darum, wie gut das firmeneigene Verständnis der Prozesssteuerung ist, sondern auch um die Fähigkeit von Behördeninspektoren, diese Bewertungen nachzuvollziehen und eine QRM-basierte Flexibilität anstelle der veröffentlichten Maßstäbe zuzulassen.

Ein weiterer Punkt in den Diskussionen zum Anhang 1 war die Frage, welche Rolle behördliche Vorgaben bei der Unterstützung der Industrie in ihrem Bestreben nach Verbesserung und Risikominderung spielen können und sollen. Einer dringenden Abhilfe bedarf die angespannte Situation zwischen verbindlichen Gesetzen einerseits und dem Vertrauen in wissenschafts- und risikobasierte Entscheidungen andererseits, das gegenwärtig behördliche Initiativen in USA wie auch Europa prägt und international durch die ICH vertreten wird. Diese Entwicklung soll dazu beitragen, ein regulatorisches Umfeld zu schaffen, das aufgeschlossener ist gegenüber kontinuierlichen Verbesserungsprozessen und dem Einsatz neuer Technologien.

Die anspruchsvolle Herstellungstechnologie und die gravierenden Fehlerauswirkungen, die mit der aseptischen Herstellung verbunden sind, verstärken diese Diskrepanz umso mehr.

Neben diesen grundlegenden Themen wurden auch zahlreiche technische Fragen diskutiert.

Klassifizierung und Monitoring

Von Seiten der Industrie wurde übereinstimmend geäußert, dass die Neuerungen des Anhangs 1 größtenteils dazu beitragen, die Compliance-Anforderungen der EMEA darzustellen und zu erklären und gleichzeitig genügend Spielraum

lassen, um auch Anforderungen unter abweichenden Herstellungsbedingungen genügen zu können und andere Technologien anzuwenden.

Große Anerkennung fand die klare Abgrenzung und Beschreibung der Anforderungen an Klassifizierung und Monitoring von Reinräumen im Betriebs- und Ruhezustand. Ebenso begrüßt wurde die Angleichung der Partikelgrenzwerte, Probengrößen und Probenahmestellen für das Zonenkonzept der EU an die ISO-Klassifizierung, wodurch die in der Vorgängerversion enthaltenen Widersprüchlichkeiten eliminiert werden konnten. Allerdings wurde in den Diskussionen auch auf mögliche Konflikte bei der Interpretation und Umsetzung hingewiesen, und die Grundlagen für verschiedene Anforderungen ließen Bedenken laut werden. Es stellt sich die Frage, ob diese Vorschriften, wenn auch umsetzbar, einer wissenschafts- und risikobasierten Analyse standhalten, und ob dadurch wertvolle Ressourcen tatsächlich für die wichtigsten Aufgaben eingesetzt werden.

Im Mittelpunkt der Diskussion standen insbesondere

- die Aussagekraft der Festlegung des Partikelgrenzwertes für Klasse A auf den Wert 20
- die Notwendigkeit eines 5 µm-Monitorings zusätzlich zum 0,5 µm-Monitoring
- die Auswirkungen eines kontinuierlichen Monitorings in Klasse A-Bereichen, insbesondere während des Einrüstens
- die Interpretation des empfohlenen Grenzwertes für das mikrobiologische Monitoring und die Bedeutung eines „Mittelwertes“ in diesem Zusammenhang
- die Festlegung der Warngrenzen für das mikrobiologische Monitoring

Verbördeln von Vials

Heftige Diskussionen entstanden rund um das Thema Verbördeln von Vials und die Aussagen des Anhangs 1 zu den speziellen Bedingungen und Auflagen beim Umgang mit Vials während des Einsetzens der Stopfen und des Verschließens der Bördelkappen.

Die Debatte um die Bördelkappenthematik brachte die Probleme bei der Interpretation und Umsetzung von verbindlichen Behördenvorgaben und die Diskrepanz zu einer an Wissenschaft und Artikel auf Grundlage der Veröffentlichung des

Den Artikel finden Sie auch unter <http://www.gmp-verlag.de/neues>

Qualitätsrisikomanagement orientierten Vorgehensweise in vollem Umfang ans Tageslicht. Im Mittelpunkt der Diskussion standen insbesondere

- die Begründung für die Aussage, dass das Behälter-Verschlussystem erst vollständig ist, wenn die Bördelkappe verschlossen ist
- die Vorschriften für das Verbördeln

Leitlinie versus Gesetz

Die Diskussionen über spezielle Vorschriften des Anhangs 1, insbesondere diejenigen zum Thema Verbördeln, führten zu einem ausgedehnten Dialog über qualitätsbezogene Behördenvorgaben – wie sie entwickelt werden sollten, und was damit erreicht oder nicht erreicht werden sollte.

Paul Hargreaves, MHRA Principal Medicines Inspector und Mitglied der EMEA Arbeitsgruppe, die den Entwurf für die Revision des Anhangs 1 erstellt hat, wies ausdrücklich darauf hin, dass der Anhang 1, wie auch die übrigen EU-GMP-Richtlinien, nicht als verbindliches Gesetz, sondern als Anleitung geschrieben ist. So gesehen ist es wichtig für Unternehmen, die dort vertretenen Prinzipien zu verstehen und sie so auszulegen und anzuwenden, wie es am besten zu den eigenen Qualitätssystemen und Prozessen passt. Das grundlegende Prinzip des Anhangs 1 sei dabei die Minimierung des Kontaminationsrisikos durch Keime, Partikel und Endotoxine.

Obwohl die Angaben im EU-GMP-Leitfaden allgemein genehmigte Vorgehensweisen beschreiben, werden auch alternative Ansätze akzeptiert, wenn gezeigt werden kann, dass sie den Ausführungen in der Leitlinie mindestens gleichwertig sind. Diese alternativen Ansätze müssen wissenschaftlich, logisch begründbar, dokumentiert und durch geeignete Daten und Informationen belegt sein.

Vorschriften versus Harmonisierung

Ein weiteres Diskussionsthema war die Diskrepanz zwischen Vorschriften in Leitlinien einerseits und dem Streben nach internationaler Harmonisierung andererseits. Detaillierte Anforderungen finden oftmals keine Übereinstimmung zwischen den einzelnen Zulassungsbehörden. Daher sind Leitlinien mit eher prinzipieller Ausrichtung für den Harmonisierungsprozess förderlicher als solche mit genauen Ausführungsbestimmungen, wie der ICH-Prozess gezeigt hat.

International Pharmaceutical Quality Vol. 3, No.1,

Der Anhang 1 ist nur eine von weltweit vielen Vorschriften zur Herstellung steriler Arzneimittel, inklusive der US-Leitlinie und ähnlicher Dokumente in Japan, Kanada und Australien sowie der WHO, die eigene GMP-Richtlinien und einen äquivalenten Anhang 1 herausgegeben hat.

Harmonisierung ist daher eine wichtige Aufgabe, der sich die internationale Gemeinschaft in den kommenden Jahren stellen muss. Die Philosophie ist die gleiche – wir alle wollen Gesundheit, Sicherheit und Wohlergehen der Patienten gewährleisten. Wie wir das im Einzelnen tun, ist dabei oftmals unterschiedlich.

Vom „worst case“ zu einer QRM-basierten Leitlinie

Ein wesentlicher Aspekt der Harmonisierung ist die Frage, wie man von einer durch Vorschriftencharakter und Worst-case-Annahmen geprägten Haltung, wie sie der Anhang 1 und andere Behördenstandards darstellen, zu einer flexibleren, auf Qualitätsrisikomanagement und kontinuierlicher Verbesserung beruhenden Orientierung gelangt, durch die eine Harmonisierung leichter erreicht werden kann.

Der Schwerpunkt bei der Aufstellung von Standards durch die Behörde lag bislang mehr in der Verhinderung schlechter Praktiken, die der Behörde durch Inspektionen und Produktprobleme bekannt wurden, als in der Förderung neuer, fortschrittlicher Lösungen. Die Initiativen der ICH fördern einen weniger verordnenden, mehr risikobasierten Ansatz, und damit gehen auch die GMP-Richtlinien in eine Richtung, die mehr Freiheiten zulässt.

Leider ist der überarbeitete Anhang 1 immer noch durch die Annahme des „worst-case“ anstelle der „best practice“ geprägt. Dieser Ansatz stimmt nicht mit den neuen wissenschafts- und risikobasierten regulatorischen Bestrebungen überein und behindert letztendlich diejenigen Firmen, die diese umsetzen wollen und können

Kontakt:

Dr. Doris Borchert

Tel.: 07646/915006

Email: Borchert@gmp-verlag.de

Tipp:

EU-GMP-Leitfaden



Engl./dt. im Ringordner + CD

als Loseblattsammlung mit Aktualisierungsservice

Der EG-GMP Leitfaden ist das wichtigste und detaillierteste GMP-Regelwerk für alle, die in Europa mit der Herstellung von Arzneimitteln oder Wirkstoffen direkt oder indirekt befasst sind.

→ Inhalt

- EU-Richtlinien
- EU-GMP-Leitfaden
 - Teil I für Arzneimittel
 - Teil II für Wirkstoffe
- Anhänge 1 - 20

→ Alle Dokumente sind englisch/deutsch in zwei Spalten gegenübergestellt.

→ Stichwortverzeichnis mit über 6000 Begriffen, englisch und deutsch

→ übergeordnetes Glossar mit allen offiziellen Begriffsbestimmungen

→ mit Volltextrecherche und Suchfunktion über das

Stichwortverzeichnis, alle Texte zum Ausdrucken und elektronischen Kopieren

→ mit Aktualisierungsservice bei offiziellen Änderungen

Preis (zzgl. MwSt. und Versand)

98,00 Euro

Einfach bestellen unter www.gmp-verlag.de