

LOGFILE Leitartikel 10/2020 – Was ist neu im zweiten Entwurf des Annex 1?

7-8 Minuten

In einer Reihe von LOGFILE-Artikeln stellen wir Ihnen die wichtigsten Änderungen vor. Im ersten Teil der Reihe erläutert unser Autor Ruven Brandes die neue Struktur des Annex 1, seinen erweiterten Anwendungsbereich sowie die besondere Betonung von Qualitätsrisikomanagement und Contamination Control Strategy.

Im Februar 2020 wurde der zweite Entwurf des überarbeiteten EU-GMP-Anhangs 1 zur Herstellung steriler Arzneimittel veröffentlicht. Dieser steht bis zum 20.05.2020 zur Konsultation. Ausgewählte Organisationen und Interessenträger können anhand eines Fragenkataloges den aktuellen Entwurf kommentieren. Eine öffentliche Kommentierung ist grundsätzlich nicht geplant. Anfragen dazu können aber an die EMA gestellt werden und müssen im Einzelfall genehmigt werden.

Das aktuelle Dokument enthält eine Vielzahl von Änderungen gegenüber dem Entwurf aus 2017 und umfasst nun etwas mehr als 50 Seiten, die in 11 Abschnitte unterteilt sind:

Inhalt

1. **Anwendungsbereich** - Enthält zusätzliche Bereiche, in denen die allgemeinen Grundsätze des Anhangs angewandt werden können.
2. **Grundsatz** - Allgemeine Grundsätze für die Herstellung steriler Erzeugnisse.
3. **Pharmazeutisches Qualitätssystem (PQS)** - Hebt die spezifischen Anforderungen des PQS bei Anwendung auf sterile Produkte hervor.
4. **Räumlichkeiten** - Allgemeine Leitlinien für die spezifischen Anforderungen an die Räume und Leitlinien für die Qualifizierung von Räumlichkeiten, einschließlich der Verwendung von Barrieretechnologien. Im Rahmen der CCS-Betrachtung ist es jetzt möglich eine Verbindung zum Thema Isolatoren und RABS herzustellen. Neu ist das das Thema des Transfers von Materialien und Ausrüstungen, in den Unterabschnitten 4.10 und 4.11.
5. **Ausrüstung** - Allgemeine Anleitung zur Konstruktion und zum Betrieb von Ausrüstung.
6. **Utilities** - Anleitung in Bezug auf die besonderen Anforderungen für Wasser, Gas und Vakuum.
7. **Personal** - Anleitung zu den Anforderungen an spezifische

Ausbildung, Kenntnisse und Fähigkeiten. Gleichzeitig wird eine Anleitung für die Qualifikation des Personals gegeben.

8. **Produktion und spezifische Technologien** - Erläutert die Ansätze, die im Hinblick auf aseptische und terminale Sterilisationsprozesse zu verfolgen sind.
9. **Umfeld- und Prozessüberwachung** - Dieser Abschnitt unterscheidet sich von den Vorgaben in Abschnitt 4. Hier werden die Vorgaben für die laufende routinemäßige Überwachung in Bezug auf die Auslegung von Systemen und die Festlegung von Aktionsgrenzwerten gegeben.
10. **Qualitätskontrolle (QC)** – Es gibt Hinweise zu einigen spezifischen Qualitätskontrollanforderungen in Bezug auf sterile Produkte.
11. **Glossar** - Erläuterung spezifischer Terminologie.

Grundsätzliche Anwendung

Die vielleicht bedeutendste Änderung steht bereits in der Einleitung. In der früheren Fassung hieß es, dass sich dieser Anhang auf sterile Arzneimittel und Wirkstoffe bezieht, während es nun heißt, dass er **für alle sterilen Produkte**, z. B. auch für Hilfsstoffe und Packmittel, gilt: *"The manufacture of sterile products covers a wide range of sterile product types (active substance, sterile excipient, primary packaging material and finished dosage form), packed sizes (single unit to multiple units), processes (from highly automated systems to manual processes) and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing and closed systems). This Annex provides general guidance that should be used for the manufacture of all sterile products ..."*

Aber auch auf **weitere, nicht-sterile Produkte**, wie Flüssigkeiten und Salben, sollen die Grundprinzipien des Anhangs angewendet werden. Dies war auch bereits im ersten Entwurf erwähnt: *„The intent of the Annex is to provide guidance for the manufacture of sterile products. However, some of the principles and guidance, such as contamination control strategy, design of premises, cleanroom classification, qualification, monitoring and personnel gowning, may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be sterile such as certain liquids, creams, ointments and low bioburden biological intermediates but where the control and reduction of microbial, particulate and pyrogen contamination is considered important.“*

Beide Aspekte erweitern den Anwendungsbereich des Anhangs deutlich.

Die Bedeutung des **Qualitätsrisikomanagements (QRM)** wird viel ausführlicher hervorgehoben als in der Version aus dem Jahr 2017. Das QRM soll auch als Grundlage für die Rechtfertigung bei einer notwendigen Abweichung von den vorgegebenen Anforderungen dienen.

Im Hinblick auf die Kontaminationskontrollstrategie, wird der Begriff **"Contamination Control Strategy (CCS)"**, der erstmals im Entwurf von 2017 auftauchte, weiter stärker betont. Dieses Prinzip

über den gesamten Herstellungsprozess und auf die Überwachungsmaßnahmen anzuwenden, ist jetzt obligat. Da dieses System ein dynamisches sein soll, ist eine kontinuierliche Aktualisierung erforderlich.

Weitere Analysen folgen in den LOGFILE-Ausgaben der kommenden Wochen, nach Thema oder Abschnitt des Anhangs geordnet.

Autoren

Ruven Brandes

Dipl.-Ing. (FH), Bioverfahrenstechnik
Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (WDT),
Garbsen
E-Mail: brandes@wdt.de



[Webinar: Annex 1 – Entwurf Februar 2020 | 25. März 2020, 15:30 - 17:00 Uhr](#)

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 – nach der Gesprächsrunde haben Sie die Gelegenheit dazu. Selbstverständlich können Sie Ihre Fragen anonym stellen.
- Nach dem Webinar wird Ihnen Zusatzmaterial zur Verfügung gestellt.