

LOGFILE Leitartikel 12/2020 –Was ist neu im zweiten Entwurf des Annex 1? Teil 2

9-11 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 geht es um relevante Änderungen des Abschnittes „Grundsätze“. Diese wurden bereits im ersten Teil kurz angesprochen. Weiterhin werden Änderungen im Abschnitt 4 „Räumlichkeiten“ vorgestellt.

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.

Grundsätze und Contamination Control Strategy

Eine der Änderungen, mit der man besonders zufrieden sein kann, ist ein Satz, der in der ersten Revision nicht enthalten war:

“QRM priorities should include good design of the facility, equipment and process in the first instance, then implementation of well-designed procedures, with monitoring systems as the final element that demonstrate that the design and procedures have been correctly implemented and continue to perform in line with expectations. Exclusively monitoring or testing does not give assurance of sterility.”

In vielen Firmen mit nahezu perfekten Prozessverfahren fehlt ein solides Prozessverständnis, damit richtige Entscheidungen während der Validierung getroffen werden und damit die Risikoanalyse auch dazu genutzt wird, wozu sie angelegt wurde! Auch wenn dieser Absatz das Problem nicht beheben wird, zeigt er doch auf, dass die Behörden aktiv ein tiefes Maß an Prozessverständnis fördern und fordern, wenn es um Anlagen, Ausrüstung und Prozesse geht.

Die "Contamination Control Strategy" wurde in der ersten Revision nicht abgekürzt. Jetzt hat sie ihre eigene Abkürzung erhalten - CCS. Die Strategie wird im Absatz "Grundsätze" eingeführt und anschließend im gesamten Dokument verwendet. Im ersten Entwurf wurde die Thematik 19-mal verwendet, im neuen Entwurf wird die „Strategie“ 43-mal genannt. Dies verdeutlicht sehr anschaulich die besondere Bedeutung der CCS.

Die zweite Revision hält auch noch eine neue, zusätzliche Anforderung für die CCS bereit:

„The CCS (Contamination Control Strategy) should be actively updated and should drive continuous improvement of the manufacturing and control methods.“

Diese Betonung führt dazu, dass die Qualitätssicherung innerhalb eines pharmazeutischen Unternehmers mehr Aufgaben erhält und diese überwachen muss. Eine Angliederung des CCS an eine andere Abteilung ist nach Auffassung des Autors nicht möglich. Die einzelnen Punkte innerhalb des CCS erfordern es, den Überblick innerhalb des pharmazeutischen Unternehmers zu behalten. Diesen Überblick kann nur die Qualitätssicherung übernehmen!

In den nachfolgenden Absätzen wurden geringfügige Änderungen vorgenommen, nämlich:

- Im ersten Entwurf wurde der Begriff "Ausrüstung und Ausstattung" verwendet. Dieser wurde aktualisiert, um die gebräuchlichere GMP-Terminologie widerzuspiegeln: "Räumlichkeiten und Ausrüstung".
- Einwegsysteme (Single Use Systems) haben eine eigene Abkürzung erhalten: SUS.
- Es wurde ein Satz hinzugefügt, der darauf hinweist, dass alle Aspekte der CCS und des Lebenszyklus (mit laufender und regelmäßiger Überprüfung) gegebenenfalls zu Aktualisierungen innerhalb des Qualitätssystems führen sollten.

Die folgenden beiden Anmerkungen aus dem ersten Entwurf sind in der aktuellen Fassung nicht mehr enthalten:

- „This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces etc. Reference should be made to other documents such as the EN/ISO Standards and Pharmacopoeial monographs for more detailed guidance.“
- „Where national legislation permits, additional guidance regarding the preparation of unlicensed sterile medicinal products normally performed by healthcare establishments for direct supply to patients, reference may be made to the Annex 1: “Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products” of the PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments, PE 010.“

Die Entfernung dieser beiden Absätze war folgerichtig. Im ersten Entwurf führten diese beiden Absätze zu Verwirrung, da auf Normen und Richtlinien verwiesen wurde, welche nicht ständig aktuell gehalten werden können und somit zu Differenzen bzgl. der Aktualität führen würde.

Räumlichkeiten

Der Abschnitt, der jetzt "Premises" (Abschnitt 4) ist, war in der vorherigen Revision "Personal". Hier sehen wir ebenfalls eine weitere Ausrichtung auf die GMP-Terminologie und die Erwartungen, die wir in anderen Anhängen des EU-GMP Leitfadens ebenfalls sehen. In der ersten Revision wird erwähnt, dass sterile Produkte in "sauberen Bereichen" hergestellt werden sollten. In der Revision zwei wird darauf hingewiesen, dass sterile Produkte in Reinräumen hergestellt werden sollten.

Der Abschnitt beginnt direkt mit einer wesentlichen Änderung. Es wird erläutert, wie Personal und Material in Reinräume geschleust werden sollten.

Revision eins:

"5.1 The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas, entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency."

Revision zwei:

"4.1 The manufacture of sterile products should be carried out in appropriate cleanrooms, entry to which should be through changing rooms that act as airlocks for personnel and airlocks for equipment and materials. Cleanrooms should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency. Controls and monitoring should be scientifically justified and capable of evaluating the state of environmental conditions for cleanrooms, airlocks and pass-throughs used for material and equipment transfer."

Damit wird der Interpretationsspielraum entfernt und klargestellt, wie die Überwachung bzw. deren Strategie zu erfolgen hat.

Im Rahmen der CCS-Betrachtung erfolgt der Bogenschluss zu Isolatoren und zum RABS-System. Bereits hier sind diese zwei Systeme in einem Unterpunkt ergänzt worden. Es wird betont, dass diese nützlich bei der Sicherstellung der erforderlichen Bedingungen und Minimierung der mikrobiellen Kontamination sind. Deshalb mussten diese beiden Systeme unbedingt im CCS berücksichtigt werden. Die große Bedeutung des CCS wird an dieser Stelle nochmals sehr deutlich.

„4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) and isolators are beneficial in assuring the required conditions and minimizing the microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.“

Lesen Sie in einer der kommenden LOGFILE-Ausgaben im dritten Teil weitere Analysen zum Abschnitt 4 Räumlichkeiten und zum Abschnitt 5 Ausrüstungen.

Autor



Ruven Brandes

Dipl.-Ing. (FH), Bioverfahrenstechnik

Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (WDT),
Garbsen

E-Mail: brandes@wdt.de

NEU

GMP:talk

Webinar:
Annex 1 - Entwurf Februar 2020
[● LIVE]

[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.