

Vortrag – Qualifizierung & Validierung im Wandel

Annex 15 – Lebenszyklus

neue Philosophie und Aufwand sparen?

Wolfgang Hänel
Geschäftsführer Testo IS Schweiz
Senior Consultant GMP & QM Systeme
whaehnel@testotis.ch

Vortrag am 14.04.2016 im Rahmen des
10. SCC Event in Pratteln

Tel: +41 (0) 43 277 10 39

Willkommen bei der
Testo Industrial Services AG



• Unternehmen Testo Industrial Services

1. Dienstleistungstochter-Gesellschaft der Testo AG, einem Hersteller von tragbaren und stationären Messsystemen
2. Infos über Testo Industrial Services - Konzern
 - a) Hauptsitz in Kirchzarten bei Freiburg
 - b) 4 Tochtergesellschaften (Spanien, Schweiz, Frankreich, Österreich)
 - c) Europaweit mehr als 650 Mitarbeiter
 - d) Umsatz: ca. 55 Mio. EUR
3. Dienstleistungstochter-Gesellschaft am Standort Egg / Schweiz (Gründung: 2007)
 - a) ca. 45 Mitarbeiter und 3 Standorte
 - Egg (Hauptsitz Schweiz)
 - Kaiseraugst (Service Center Onsite)
 - St. Gallen (Beratungs- und QM/GMP Office)

Dienstleistungen im Bereich Kalibrierung & PMM (Labor und vor Ort)

1. DAkkS-Akkreditierungen für mehr als 190 Messverfahren
2. herstellerunabhängige Labor- und vor Ort-Kalibrierungen (Geräte und Anlagen) verschiedenster Messgrößen für die Industrie, u.a.:
3. Eigenes Prüfmittelmanagementsystem inkl. IT-Lösung, Logistik und Dokumentationskonzept

GMP Dienstleistungen

Beratungen, Qualifizierungen und Validierungen für die GxP-regulierte Industrie:

- ganzheitliche Beratung zum Aufbau und Optimierung von GMP- und QM Systemen
- zur Verfügung Stellung von FvP und QMB Funktionen
- Reinraum-Qualifizierung
- Qualifizierung von Produktions- und Laborausrüstungen (DQ/IQ/OQ/PQ)
- Reinigungsvalidierung
- Mappings für verschiedenste Messgrößen und Anwendungsfälle
- IT-Validierung
- Prozessvalidierung, Transportvalidierung
- GAP Analysen, Lieferantenaudits und Mock-Inspektionen
- Erstellung von QM Dokumenten und übergeordneten Plänen (z.B. VMP, SMF, HMP)
- Erstellung und Moderation von Risikoanalysen
- individuelle Dokumentationserstellung (hersteller- und kundenunabhängig)

neuer Annex 15

aber was wird sich konkret beim Annex 15 ändern,



und was ist aber schon Realität, wird schon lange umgesetzt...?

„SCC Event“ – neuer Annex 15 - Änderungen bei Q&V

Wesentliche Änderungen sind:

- Als Gründe für Überarbeitung werden genannt:
 - Anpassungen an Änderungen zum Teil 1 des EU GMP-Leitfadens,
 - Änderungen des Annex 11, Anpassungen an die ICH-Dokumente Q8-11,
 - den EMA-Entwurf zur Prozessvalidierung und Änderungen in Technologien.
- Kapitel zur Planung und Dokumentation bei der Qualifizierung und Validierung
- Zusätzliche Informationen zu den Qualifizierungsschritten für Ausrüstung, Räume und Betriebsmittel
- Deutliche Überarbeitung der Abschnitte zu Prozess- und Reinigungsvalidierung
- Neue Abschnitte:
 - Laufende Prozessverifizierung während des Lebenszyklus
 - Transportverifizierung, Verpackungsvalidierung
 - Qualifizierung von Medien- und Hilfs-/Betriebsmitteln
 - Validierung der Testmethoden

Planung Validierung

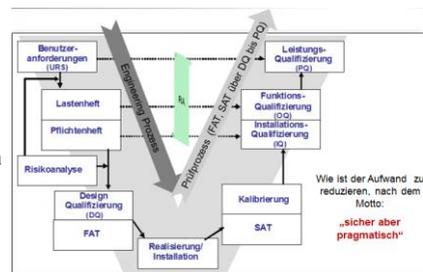
Was ist neu?

- **Weitere wichtige Änderungen im Vergleich zur aktuell gültigen Version:**
- Kapitel „*Organisation und Planung von Q&V*“:
 - Im alten Annex 15 wird bei der Planung nur der VMP erwähnt
 - ✓ • Im neuen Anhang sollen aber alle Stufen der Q&V berücksichtigt werden
 - Effektiv. Projektmanagement → Good Engineering Practice
 - ✓ • Dennoch ist der VMP wichtigstes Planungsdokument für die Behörden:
 - ✓ • Änderungen vom genehmigten Plan/Protokoll müssen als Abweichung gesehen werden und begründet (wissenschaftlich)
 - ✓ • Neuer Stellenwert bei Abweichungsmanagement – nicht im alten Annex 15 → erfassen, beschreiben, begründen und nachverfolgen
 - ✓ • Im Bericht sollten neu
 - nicht nur Ergebnisse der Validierung aufgezeigt werden,
 - sondern auch die Gegenüberstellung zu den Akzeptanzkriterien
 - ✓ • Gut ist die Erwähnung von vorläufigen Freigaben, bei z. B. Abweichungen, für eine nächste (Validierungs-/Qualifizierungs-)Stufe

Qualifizierung

Wohin geht der Weg?

- **Weitere wichtige Änderungen im Vergleich zur aktuell gültigen Version:**
- Kapitel „Qualifizierungsschritte für Ausrüstung, Gebäude und Betriebsmittel“:
 - ✓ • Expliziter Hinweis, dass Q&V über den gesamten Lebenszyklus des Herstellprozesses durchgeführt werden sollen – bis zum Ende der Nutzung von Ausrüstungen → Abschlussqualifizierung inkl. Kalibrierung
 - ✓ • Angaben zur Altanlagenqualifizierung sind vollkommen entfallen.
 - ✓ • Neu ist, dass die Beschreibung der Qualifizierung und die 4 Phasen (DQ-PQ) erweitert wurde:
 - URS
 - FAT/SAT
 - ➔ Ist aber schon gelebte Praxis...
 - ➔ wobei Detailtiefe/ Umfang von Firma zu Firma zu sehr unterschiedlich sein können...
 - ➔ Ziel ist die Vermeidung von doppelten/dreifachen Prüfungen



Prozessvalidierung

Was sind die neuen Herausforderungen?

- **Weitere wichtige Änderungen im Vergleich zur aktuell gültigen Version:**
- Kapitel „*Prozess Validierung*“:
 - Die EMA Guideline zur Prozessvalidierung sollte berücksichtigt werden
 - ✓ • Gefordert wird eine prospektive PV – eine begleitende Validierung (concurrent) nur Ausnahme und muss gut begründet sein (z.B. Nutzen für Patienten überwiegen zu den Risiken...)
 - ✓ • Eine retrospektive Validierung ist nicht mehr möglich.
 - Vorhandene Verfahren, welche noch nicht validiert sind, müssen prospektive/begleitend validiert werden.
 - Der Begriff Revalidierung ist komplett entfallen.
 - Validierung wird zukünftig mit der PQ nicht abgeschlossen sein (ongoing process verification oder continued process verification (CPV) - diese ersetzt die Revalidierung
 - ✓ • Die Einstufung kritischer Prozessparameter (CPPs) sowie kritischer Qualitätsattribute (CQAs) sollte mittels einer Risikobetrachtung erfolgen.
 - ✓ • Chargengrößen sollten mit denen für die Herstellung identisch sein.
 - Begründete Abweichungen sind möglich, z. B. bei kontinuierlicher Fertigung

- Kapitel „Prozess Validierung“: - allgemeine Anforderungen und Ausführungen
 - In der Prozessvalidierung gibt es nun 2 unterschiedliche Ansätze, einen (modernen) "continuous verification"-Ansatz und einen traditionellen Ansatz.
 - Wichtig ist – egal welcher Ansatz – es muss die Robustheit aufgezeigt werden
 - ✓ • Letzterer fußt noch sehr auf den klassischen 3 Validierungsläufen.
 - Etwas "nebulös" bleibt ein Hybridansatz zwischen continuous verification und traditionellem Prozessvalidierungsansatz
 - CPV kann auch genutzt werden,
 - nach Änderungen oder während der fortlaufenden Prozessverifizierung,
 - auch wenn das Produkt mittels traditionellem Ansatz validiert worden ist.
 - Auch im Product Quality Review (PQR) sollte die fortlaufende Prozessverifizierung berücksichtigt werden
 - ✓ • Eine eindeutige Beschreibung im neuen Annex, dass bei neuen Produkten
 - jede Stärke und jeden Herstellungsort validiert werden müssen.
 - Bracketing"-Ansätze in der Prozessvalidierung sind nun - begründet – möglich
 - Und einige weitere Änderungen...

Neue Validierungsaktivitäten

Sind sie wirklich neu?

• Weitere wichtige Änderungen im Vergleich zur aktuell gültigen Version:

- Komplet neu sind die Nennung von
 - ✓ ➤ Transportverifizierung → ist aus politischen Gründen nicht Validierung genannt,
 - ✓ ➤ Verpackungsvalidierung,
 - ✓ ➤ Qualifizierung von Medien- und Hilfssystemen
 - ✓ ➤ Validierung der analytischen Methoden

Auch hier ist es so, dass die Regularien den tatsächlichen Stand des Wissens und der Technik eingeholt und beschrieben haben...

Reinigungsvalidierung

Was sind die neuen Vorgaben?

• **Weitere wichtige Änderungen im Vergleich zur aktuell gültigen Version:**

- Kapitel „Reinigungs-Validierung“: - allgemeine Anforderungen
 - Abschnitt zur Reinigungsvalidierung ist deutlich ausführlicher geworden...
 - Er berücksichtigt weitere Aspekte, wie z.B.
 - ✓ • Anwendung von Qualitätsrisikobewertung
 - ✓ • toxikologische Evaluation
 - ✓ • automatisierte Reinigungsprozesse.
 - ✓ • Die visuelle Kontrolle der Reinheit wird als wichtiges Akzeptanzkriterium nun explizit genannt.
 - ✓ • Aber, das "sichtbar sauber" Kriterium als alleiniges Akzeptanzkriterium ist nicht mehr als akzeptabel
 - ✓ • Es wird anerkannt, dass die Reinigungsvalidierung einen längere Zeit in Anspruch nehmen kann und dass eine fortlaufende Verifizierung über einen gewissen Zeitraum notwendig sein kann, um ausreichend Daten zu sammeln.

• Kapitel „Reinigungs-Validierung“: - automatisierte Prozesse

- ✓ • Die Validierung sollte den Automatisierungsgrad des Reinigungsprozesses berücksichtigen.
- Bei automatisierten Prozessen sollte die spezifizierte Bandbreite der Mediensysteme und Betriebsmittel validiert werden.
- Bei manuellen Prozessen sollten die variablen Faktoren, die die Reinigung beeinflussen können, wie z. B.
 - ✓ • Mitarbeiter,
 - ✓ • der Detaillierungsgrad der Abläufe, wie Spülzeiten, etc.,bestimmt werden.
- ✓ • Worst-Case-Bedingungen sollten als Basis für die Validierungsstudien zu den variablen Faktoren genommen werden.

- Kapitel „Reinigungs-Validierung“: - Akzeptanzkriterien...
 - Grenzwerte für die Akzeptanz von Rückständen aus dem Vorprodukt sollten mittels einer toxikologischen Bewertung unter Berücksichtigung des produktspezifischen, täglichen Expositionswerts (permitted daily exposure, PDE) bestimmt werden.
 - Selbst Behördenvertreter haben hier ihre Schwierigkeiten mit diesem Punkt in der Praxis – was bedeutet es denn...?
 - Zentrale Datenbanken ggf. notwendig
 - Das Wissen über PDE Werte nur sehr begrenzt bzw. gar nicht vorhanden
 - Diese neue Anforderung spiegelt sich auch in den neuen Kapiteln 3 (Gebäude und EQ) und 5 (Produktion) des EU-GMP-Leitfadens hinsichtlich der Herstellung in „dedicated facilities“ - toxikologische Bewertung Produkte
 - Der PDE-Wert sollte mit einer dokumentierten Risikobewertung, die auch unterstützende Referenzen listet, begründet werden.
- ✓ • Auch die (erfolgreiche) Entfernung von Reinigungsmitteln sollte bestätigt werden.

Einige weitere Änderungen hinsichtlich der RV sind noch im Annex 15 enthalten, welche aber diesen Rahmen sprengen würden...

Zusammenfassung Änderung Annex 15

- Es geht auf den Life Cycle Ansatz (kontinuierliche Verifizierung) und die Anlagen- sowie Prozesskenntnis hinaus
- Viele Forderungen waren schon „state of the art“ und werden bzw. wurden schon angewandt!!
- „Qualitäts-Risikomanagement“ spielt eine immer entscheidendere Rolle.
- Die Vorgaben sind zwar umfangreicher geworden, dennoch fehlt es nach wie vor an präzisen Angaben (weiter Spielraum vorhanden)
- Entscheidend ist, dass alle Prozesse gut entwickelt, beschrieben, abgesichert, dokumentiert und überwacht sind → das man sie kennt und beherrscht....
- Nichts wovor man sich fürchten oder Angstschweiss haben müsste...



Kenntnis, Robustheit und Kontinuität bei Technik & Prozess gewährleisten



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Diskussion & Fragen

Wolfgang Hähnel
Geschäftsführer Testo IS Schweiz
whaehnel@testotis.ch

Testo Industrial Services AG
www.testotis.ch
info@testotis.ch