

## ***Real Time Vrijgavetesten en Parametrische Vrijgave***

### **1. Beginsel**

- 1.1. Geneesmiddelen dienen aan hun goedgekeurde specificaties te voldoen en indien in overeenstemming met GMP, kunnen zij normaliter op de markt worden gebracht door een volledige reeks testen op actieve substanties en/of eindproducten uit te voeren zoals gedefinieerd in de vergunning voor het in de handel brengen of de vergunning voor klinische proeven. In specifieke omstandigheden, en wanneer toegestaan, kan de vrijgave van partijen worden gebaseerd op informatie die tijdens het vervaardigingsproces is verzameld in plaats van op het testen van het afgewerkte product, indien deze gebaseerd is op productkennis en inzicht in het proces. Elke afzonderlijke activiteit die vereist is voor deze vorm van vrijgave van partijen dient in het farmaceutische kwaliteitssysteem te worden geïntegreerd.

### **2. Toepassingsgebied**

- 2.1. Dit document is bedoeld om de eisen vast te leggen voor de toepassing van real time vrijgavetesten (Real Time Release Testing - RTRT) en parametrische vrijgave, waarbij de controle van kritische parameters en relevante materiaalkenmerken toegestaan wordt als alternatief voor routinetesten van eindproducten van geneesmiddelen en actieve substanties. Het hoofddoel van deze richtlijn is de toepassing van RTRT in alle fasen van het productieproces en op alle soorten eindproducten en actieve substanties, inclusief hun tussenproducten.

### **3. Real time vrijgavetesten (RTRT)**

- 3.1. In het kader van RTRT kan, indien toegestaan, een combinatie van in-procesbewaking en -controles als vervanging dienen voor het uitvoeren van testen op het eindproduct als onderdeel van de batch release beslissing.  
Interactie met alle relevante regelgevende instanties voor en tijdens het beoordelingsproces, voorafgaand aan regulatoire goedkeuring, is vereist. De mate van interactie hangt af van de mate van complexiteit van de ter plaatse toegepaste RTRT-controleprocedure.
- 3.2. Bij het ontwerpen van de RTRT-strategie wordt verwacht dat aan de volgende minimumcriteria worden voldaan:
  - i. Real time meting en controle van relevante in-proces materiaalkenmerken en procesparameters dienen nauwkeurige voorspellers te zijn van de corresponderende kenmerken van het eindproduct.
  - ii. De geldige combinatie van relevante beoordeelde materiaalkenmerken en procescontroles om de kenmerken van het eindproduct te vervangen dient wetenschappelijk te worden bewezen op basis van materiaal-, product- en proceskennis.
  - iii. De gecombineerde procesmetingen (procesparameters en materiaalkenmerken) en alle andere testgegevens die tijdens het vervaardigingsproces zijn

gegenereerd, dienen een robuuste basis te vormen voor RTRT en de vrijgavebeslissing van de batch.

- 3.3. Een RTRT-strategie dient geïntegreerd en beheerd te worden via het PQS. Dit dient op zijn minst het volgende te omvatten of ernaar te verwijzen:
- kwaliteitsrisicobeheer, met inbegrip van een volledige procesgerelateerde risicobeoordeling overeenkomstig Eudralex Volume 4, Deel I Hoofdstuk 1 en Deel II Hoofdstuk 2
  - een wijzigingsbeheerprogramma;
  - een controlestrategie;
  - een programma voor de opleiding van personeel;
  - een programma voor kwalificatie en validatie;
  - een systeem voor deviaties en CAPA's
  - een noodprocedure in geval van een storing in een processensor/-uitrusting;
  - een periodiek evaluatie-/beoordelingsprogramma om de effectiviteit van het RTRT-plan te meten om de productkwaliteit te blijven waarborgen
- 3.4. Overeenkomstig de beginselen zoals beschreven in Eudralex Volume 4 Deel I Hoofdstuk 1, Deel II Hoofdstuk 13 en Annex 15 vormt het wijzigingsbeheerprogramma een belangrijk onderdeel van de benadering van het real time vrijgave-testplan. Elke wijziging die een impact kan hebben op de fabricage of het testen, of op de gevalideerde status van faciliteiten, systemen, uitrusting of processen, dient te worden beoordeeld op risico's voor de productkwaliteit en op de reproduceerbaarheid van het productieproces. Elke wijziging dient gerechtvaardigd te worden door een degelijke toepassing van de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer en volledig gedocumenteerd. Na de implementatie van de verandering dient er een evaluatie te worden uitgevoerd om aan te tonen dat er geen ongewenste of nadelige impact is op de kwaliteit van het product.
- 3.5. Een controlestrategie dient er niet alleen op gericht zijn om het proces te bewaken, maar ook om een staat van controle te handhaven en te garanderen dat een product van de vereiste kwaliteit consequent wordt geproduceerd. De controlestrategie dient de geselecteerde in-proces controles, materiaalkenmerken en procesparameters te beschrijven en te rechtvaardigen, die routinematig dienen te worden opgevolgd en dienen gebaseerd te zijn op inzicht in het product, de formulatie en het proces. De controlestrategie is dynamisch en kan gedurende de levenscyclus van het product veranderen, waarbij het gebruik van een benadering van kwaliteitsrisicobeheer en kennismanagement vereist is. In de controlestrategie dienen ook het staalnameplan en de aanvaardings-/afkeuringscriteria te worden beschreven.
- 3.6. Het personeel dient een specifieke opleiding te krijgen over de RTRT-technologieën, -beginselen en -procedures. Stafpersoneel dient aan te kunnen tonen dat het over gepaste ervaring, kennis van en inzicht in producten en processen beschikt. Voor een succesvolle implementatie van RTRT is de inbreng vereist van een cross-functioneel/multidisciplinair team met relevante ervaring op specifieke gebieden, zoals techniek, analyses, chemometrische modellen of statistiek.
- 3.7. Belangrijke onderdelen van het RTRT-strategie zijn de kwalificatie en validatie strategie, met in het bijzonder geavanceerde analysemethoden. Er dient met name aandacht te worden besteed aan de kwalificatie, validatie en het beheer van in-line en on-line-analysemethoden, waarbij de staalnamesonde in de productieapparatuur wordt geplaatst.

- 3.8. Elke afwijking of procesverstoring dient grondig te worden onderzocht en iedere negatieve trend die wijst op een verandering in de staat van controle dient op gepaste wijze te worden opgevolgd.
- 3.9. Continu leren door het verzamelen en analyseren van gegevens gedurende de levenscyclus van een product, is belangrijk en dient deel uit te maken van het farmaceutisch kwaliteitssysteem. Door technologische evoluties kunnen bepaalde trends op het vlak van gegevens die inherent zijn aan een momenteel aanvaardbaar proces, worden waargenomen. Fabrikanten dienen deze gegevens wetenschappelijk te evalueren, eventueel in samenspraak met regulatoire overheden, om te bepalen hoe of indien dergelijke trends kunnen wijzen op mogelijkheden om de kwaliteit en/or reproduceerbaarheid te verbeteren?
- 3.10. Wanneer RTRT wordt goedgekeurd, dient deze benadering op routinematige basis gebruikt te worden voor batch release. Indien de resultaten van RTRT niet conform zijn, of neigen naar niet-conformiteit, kan de RTR-benadering niet vervangen worden door testen op het afgewerkte product. Elk niet-conform resultaat dient grondig te worden onderzocht en overwogen te worden bij de beslissing over lotvrijgave, afhankelijk van de resultaten van dit onderzoek, en dienen in overeenstemming te zijn met de VHB en GMP. Tendensen dienen gepast opgevolgd te worden.
- 3.11. Kenmerken (bvb. uniformiteit van inhoud) die indirect gecontroleerd worden door goedgekeurde RTRT, dienen op het Analysecertificaat van de batch te worden vermeld. De goedgekeurde methode voor testen op het eindproduct dient vermeld te worden en de resultaten dienen vermeld te worden als "Conform indien getest" met een voetnoot "Gecontroleerd door goedgekeurde Real Time Vrijgave Testen".

#### **4. Parametrische vrijgave**

- 4.1. Deze sectie geeft de richtsnoeren weer voor de parametrische vrijgave, wat gedefinieerd wordt als de vrijgave van een partij terminaal gesteriliseerde producten op basis van een beoordeling van een reeks kritische procesparameters in plaats van de vereiste dat het eindproduct op steriliteit wordt getest.
- 4.2. Met een test op steriliteit van het eindproduct kan slechts beperkt besmetting worden opgespoord aangezien bij deze test slechts gebruik wordt gemaakt van een klein aantal monsters in verhouding tot de totale partijgrootte, en ten tweede omdat het mogelijk kan zijn dat cultuurmedia alleen de groei van sommige, maar niet van alle, micro-organismen stimuleren. Daarom biedt een steriliteitstest van het eindproduct slechts de mogelijkheid om ernstige tekortkomingen van het steriliteitsborgingssysteem op te sporen (d.w.z. een storing die leidt tot besmetting van een groot aantal producteenheden en/of besmetting door de specifieke micro-organismen waarvan de groei wordt ondersteund door de voorgeschreven media). Daarentegen kunnen gegevens uit in-proces controles (bvb. microbiologische belasting voorafgaand aan de sterilisatie, of omgevingsmonitoring) en uit de monitoring van relevante sterilisatieparameters nauwkeuriger informatie over het steriliteit van het product.
- 4.3. Parametrische vrijgave kan alleen worden toegepast op producten die in hun uiteindelijke container zijn gesteriliseerd met behulp van stoom, droge warmte of ioniserende straling (dosimetrische vrijgave), overeenkomstig de vereisten van de Europese Farmacopee.

- 4.4. Om deze aanpak te kunnen toepassen, dient de fabrikant over een historiek te beschikken van een aanvaardbare overeenstemming met GMP-voorschriften, en over een robuust steriliteitsborgingsprogramma te beschikken om consistente procescontrole en proceskennis aan te tonen.
- 4.5. Het steriliteitsborgingsprogramma dient gedocumenteerd te zijn en ten minste de identificatie en monitoring van de kritische procesparameters te omvatten, de ontwikkeling en validatie van de sterilisatiecycli, beheersing van microbiologische belasting, programma voor omgevingsmonitoring, productscheidingsplan, uitrusting, diensten en programma voor het ontwerpen en kwalificeren van faciliteiten, veranderingsbeheersingsprogramma's, opleiding van personeel en een aanpak voor kwaliteitsrisicobeheer in te houden.
- 4.6. Risicobeheersing is een essentiële vereiste voor parametrische vrijgave en dient gericht zijn op het beperken van de factoren die het risico vergroten dat de steriliteit niet in elke eenheid van elke partij wordt bereikt. Als een nieuw product of proces in overweging wordt genomen voor parametrische vrijgave, dient tijdens de procesontwikkeling een risicobeoordeling worden uitgevoerd, inclusief een evaluatie van productie gerelateerde data van bestaande producten indien van toepassing. Indien een bestaand product of proces in overweging wordt genomen, dient de risicobeoordeling een evaluatie van alle historische gegevens te omvatten.
- 4.7. Personeel dat betrokken is bij het parametrische vrijgaveproces, dient ervaring te hebben in de volgende domeinen: microbiologie, steriliteitsborging, techniek, productie en sterilisatie. De kwalificatie, ervaring, competentie en opleiding van al het personeel dat bij de parametrische vrijgave betrokken is, dienen te worden gedocumenteerd.
- 4.8. Elke voorgestelde wijziging die van invloed zou kunnen zijn op de steriliteitsborging dient te worden opgenomen in het wijzigingsbeheerssysteem en geëvalueerd te worden door geschikt personeel met kwalificaties en ervaring in steriliteitsborging.
- 4.9. Een opvolgingsprogramma voor de microbiologische belasting van het product en de componenten voorafgaand aan de sterilisatie, dient te worden ontwikkeld ter ondersteuning van de parametrische vrijgave. De microbiologische belasting dient te worden bepaald voor elke partij. De locaties waar afgevlude monsters voorafgaand aan de sterilisatie genomen worden, dienen gebaseerd te zijn op een slechtst denkbare aanpak, en dienen representatief te zijn voor de ganse partij. Alle organismen die bij het bepalen van de microbiologische belasting worden aangetroffen, dienen te worden geïdentificeerd om te bevestigen dat zij geen sporen vormen die resistenter zijn tegen het sterilisatieproces.
- 4.10. Microbiologische belasting van het product dient minimaal gehouden te worden door een gepast ontwerp van de productieomgeving en het vervaardigingsproces:
  - Goed ontwerp van uitrusting en installaties voor een doeltreffende reiniging, desinfectie en ontsmetting;
  - beschikbaarheid van gedetailleerde en doeltreffende procedures voor reiniging, desinfectie en ontsmetting;
  - gebruik van microbiële retentiefilters waar mogelijk;
  - beschikbaarheid van operationele praktijken en procedures die personeelshygiëne promoten en een gepast kledijbeheer opleggen;
  - definiëren van gepaste microbiologische specificaties voor grondstoffen, tussenproducten en proceshulpmiddelen (bvb. gassen).

- 4.11. Voor waterige of anderszins microbiologisch instabiele producten dient de tijd tussen het oplossen van de chemische grondstoffen, de vloeistoffiltratie van het product en de sterilisatie te worden bepaald om de ontwikkeling van microbiologische belasting en endotoxinen (indien van toepassing) tot een minimum te beperken.

### **Het sterilisatieproces**

- 4.12. Kwalificatie en validatie zijn van cruciaal belang om ervoor te zorgen dat de sterilisatieapparatuur consequent de operationele parameters van de cyclus kan realiseren en dat de controleapparatuur kan zorgen voor de verificatie van het sterilisatieproces.
- 4.13. De periodieke herkwalificatie van apparatuur en hervalidatie van processen dienen te worden gepland en gemotiveerd in overeenstemming met de vereisten van Bijlage 1 en Bijlage 15.
- 4.14. Een geschikte meting van de kritische procesparameters tijdens sterilisatie is een kritische vereiste van een parametrisch vrijgaveprogramma. De normen die worden gebruikt voor de procesmeetinstrumenten dienen te worden gespecificeerd en de ijking dient herleidbaar te zijn naar nationale of internationale standaarden.
- 4.15. Kritische procesparameters dienen te worden vastgesteld, gedefinieerd en periodiek gerevalueerd. Het operationele bereik dient te worden ontwikkeld op basis van het sterilisatieproces, de procescapaciteit, de ijktolerantielimieten en de criticiteit van de parameter.
- 4.16. Routinematige monitoring van de sterilisator dient aan te tonen dat de gevalideerde condities die nodig zijn om het gespecificeerde proces in elke cyclus te realiseren, worden bereikt. Kritische processen dienen specifiek te worden gemonitord, vooral tijdens de sterilisatiefase.
- 4.17. Het sterilisatierapport dient alle kritische procesparameters te bevatten. De sterilisatierapporten dienen door ten minste twee onafhankelijke systemen te worden gecontroleerd om na te gaan of ze aan de specificaties voldoen. Deze systemen kunnen bestaan uit twee personen of een gevalideerd computersysteem plus een persoon.
- 4.18. Zodra de regelgevende instanties de parametrische vrijgave hebben goedgekeurd, dienen besluiten tot vrijgave of afkeuring van een partij gebaseerd te zijn op de goedgekeurde specificaties en de evaluatie van kritische procesbeheersingsgegevens. Routinecontroles van de sterilisator, wijzigingen, afwijkingen, ongeplande en routinematige onderhoudswerkzaamheden dienen te worden geregistreerd, beoordeeld en goedgekeurd voordat de producten op de markt worden gebracht. Niet-overeenstemming met de specificatie voor parametrische vrijgave kan niet worden geïnvallideerd als het eindproduct met goed gevolg op steriliteit wordt getest.

## 5. Glossarium

### **Controlestrategie:**

Een geplande reeks controles, afgeleid van de huidige product- en proceskennis waarmee de procesprestaties en de productkwaliteit wordt gegarandeerd. De controles kunnen parameters en kenmerken met betrekking tot actieve substanties en afgewerkte producten en componenten, operationele omstandigheden van de faciliteit en toestellen, in-proces controles, eindproductspecificaties en de bijbehorende methodes en de frequentie van monitoring omvatten.

### **Kritische procesparameters (Critical Process Parameter):**

Een procesparameter waarvan de variabiliteit van invloed is op een kritisch kwaliteitskenmerk en daarom dient te worden opgevolgd of gestuurd om ervoor te zorgen dat het proces de gewenste kwaliteit oplevert. (ICH Q8 (R2))

### **Kritisch kwaliteitskenmerk (Critical Quality Attribute):**

Een fysisch(e), chemisch(e), biologisch(e) of microbiologisch(e) eigenschap of kenmerk die/dat binnen een goedgekeurde limiet, bereik of verdeling dient te liggen om de gewenste productkwaliteit te waarborgen. (ICH Q8 (R2))

### **Parametrische vrijgave:**

Een vorm van RTRT. Parametrische vrijgave van een terminaal gesteriliseerd product is gebaseerd op de beoordeling van documentatie over procesmonitoring (bvb. temperatuur, druk, tijd voor terminale sterilisatie) in plaats van het testen van een monster voor een specifiek kenmerk (ICH Q8 Q&A). (Samen met de naleving van specifieke voorschriften inzake GMP met betrekking tot parametrische vrijgave biedt dit de gewenste garantie voor de kwaliteit van het product.) (EMA-richtsnoer inzake testen voor real time vrijgave)

### **Real time vrijgavetesten:**

Het vermogen om de kwaliteit van in-proces en/of het eindproduct te evalueren en te waarborgen op basis van procesgegevens, die doorgaans een geldige combinatie van gemeten materiaaleigenschappen en procescontroles omvatten. (ICH Q8)

### **Staat van controle:**

Een toestand waarbij de set van controles consequent zekerheid geeft over continue procesprestaties en productkwaliteit. (ICH Q10)