



I più recenti requisiti di GMP e Quality Compliance nella fabbricazione di medicinali

*Alessandro Regola
Quality Unit
Bayer HealthCare Manufacturing
Garbagnate & Segrate, Italy*

Aschimfarma, 2 Maggio 2018





Novità normative - Agenda

- Data Integrity (MHRA, FDA, EMA, WHO, PIC/S)
- MRA EMA – FDA (ispezioni e test di rilascio)
- FDA – Contract Manufacturing QAA guideline
- EMA – Manufacture of finished dosage forms
- EU – Regolamento IMP 2017/1569 e Direttiva DP 2017/1572
- EMA – Reflection paper su metodi statistici
- EU GMP – draft annex 1 «Manufacture of sterile products»
- EU GMP – parte IV «Terapie avanzate»

Data Integrity Guidances



MHRA	GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry	March 2015
WHO	Good Data and Record Management Practices – (Technical Report Series No. 996, Annex 5, 2016)	2016
FDA	Q&A : Data Integrity and Compliance with cGMP – draft	Apr 2016
PIC/S	Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments – (PI041-1, draft 2)	Aug 2016
EMA	Q&A : Good Manufacturing Guidance to Ensure the Integrity of Data	Aug 2016
MHRA	GxP Data Integrity Guidance and Definitions	March 2018



Data Integrity

Hot topics

IT systems

- Segregation of duties (SOD)
- Common passwords
- Audit trail review

Paper based systems

- Uncontrolled paper formsheets / logbooks



MRA EMA – FDA (ispezioni e test di rilascio)

Decision no 1/2017 of the Joint Committee established under Article 14 of the Agreement on Mutual Recognition between the European Community and the United States of America of 1 March 2017 amending the Sectorial Annex for Pharmaceutical Good Manufacturing Practices (Attachment A)

- Purpose : exchange of official GMPs documents between the Parties
- Scope : post- and pre-approval inspection carried out in and outside the territory of the Parties
- Product coverage (appendix 3) : marketed finished pharmaceuticals, marketed biological products, in process materials / intermediates, active pharmaceutical ingredients, investigational products, veterinary products (July 2019), vaccines and plasma derived products (July 2022)
- Assessment :
 - EU to complete assessment of FDA by 1 July 2017
 - FDA to complete assessment of EU Members between 1 November 2017 and 15 July 2019



MRA EMA – FDA (ispezioni e test di rilascio)

Decision no 1/2017 of the Joint Committee

What is in place now (EMA Q&A 1 March 2018, EMA/112354/2018) :

- FDA confirmed capability of 12 EU Member States :
 - Austria, Croatia, France, Italy, Malta, Spain, Sweden, UK (1 November 2017)
 - Czech Republic, Greece, Hungary, Romania (1 March 2018)

- Batch Release (article 9) : in the EU the Qualified Person will be relieved of responsibility for carrying out the controls laid down in article 51 of Directive 2001/83/EC provided that these controls have been carried out in the United States and that each batch / lot is accompanied by a batch certificate issued by the manufacturer certifying that the product complies with requirements of the marketing authorization (will enter into force by July 2019)



FDA – Contract Manufacturing QAA guideline

Contract Manufacturing Arrangements for Drugs : Quality Agreements FDA Guidance for Industry (November 2016)

- Defining, establishing and documenting manufacturing activities of the parties involved in contract drug manufacturing
- Manufacturing : processing, packing, holding, labeling, testing and quality unit operations
- «Owners» and «Contract facilities»
- The «Owners Quality Unit» is legally responsible for approving or rejecting drug products manufactured by the contract facility
- Approved «written agreements» (QAA) that define the manufacturing responsibilities in detail, including the quality measures, of each party
- FDA recommends that Quality Agreements be separate documents from commercial contracts



FDA – Contract Manufacturing QAA guideline

Contract Manufacturing Arrangements for Drugs : Quality Agreements

FDA Guidance for Industry (November 2016)

- Most important elements are Quality and Change Control
- Manufacturing activities to be specified : quality unit activities (in particular product release), facilities and equipment, materials management (e.g. specifications, management of suppliers, storage and transport), product specific considerations (e.g. specifications, batch numbering, process validation), laboratory controls (e.g. analytical methods transfer, sampling, communication of test results, investigations in OOS results and deviations), documentation (e.g. revisions of SOPs and instructions, archiving)
- Change control associated with manufacturing activities (including reporting to FDA)
- Knowledge transfer between the parties (all along the lifecycle of the agreement)
- Communication between the parties, including contact persons
- Communication about audits and inspections (FDA) observations and findings
- Illustrative scenarios



EMA – Manufacture of finished products

Guideline on the manufacture of finished dosage forms (EMA/CHMP/QWP/245074/2015)

- In vigore da Gennaio 2018
- Tipo e livello di informazioni da includere nel CTD, Modulo 3, per il metodo di fabbricazione
- Produttore, Formula del Lotto, Descrizione del Processo di Fabbricazione e Controlli in Processo
- Previsto il «Continuous manufacturing» e un approccio QbD (Control Strategy, Design Space, RTRT)
- Annex con esempio di documentazione da presentare per forma farmaceutica solida



EMA – Manufacture of finished products

Guideline on the manufacture of finished dosage forms (EMA/CHMP/QWP/245074/2015)

- Controllo delle fasi critiche del processo e degli intermedi (CPP e CQA)
- Conservazione e holding time intermedi (aspetto GMP) e prodotto sfuso (da descrivere nel CTD)
- «Prolonged storage time» da giustificare (> 30 giorni per solidi; > 24 ore per soluzioni sterili)
- «Technical adaptations» vs «Alternative manufacturing methods»
 - // Granulazione a umido vs a secco («alternative granulation methods»)
 - // Granulazione a letto fluido vs «high shear» («technical adaptations» di granulazione a umido)
 - // «Technical adaptations» sono permesse
 - // «Alternative manufacturing methods» non sono permessi nello stesso CTD



EU – Regolamento IMP 2017/1569 e Direttiva DP 2017/1572

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) 2017/1569 DELLA COMMISSIONE

del 23 maggio 2017 che integra il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio precisando i principi e le linee guida relativi alle **buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano** nonché **le modalità di ispezione**

- **Accordo tecnico fra fabbricante e promotore (quando diversi)** . Scambio dei verbali di ispezione e di informazioni su questioni inerenti alla qualità
- **Importazione** nell'Unione di medicinali sperimentali fabbricati applicando norme di qualità almeno equivalenti a quelle dell'Unione
- Efficace **sistema di garanzia della qualità** delle operazioni di fabbricazione o di importazione
- Applicazione delle disposizioni in materia di buone prassi di fabbricazione ai medicinali sperimentali per **terapie avanzate**, con adeguamento basato sul rischio.
- Disposizioni riguardanti le **ispezioni delle autorità** competenti degli Stati membri (Capo III)



EU – Regolamento IMP 2017/1569 e Direttiva DP 2017/1572

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) 2017/1569 DELLA COMMISSIONE

Articoli Capo II – Buone Prassi di Fabbricazione

- Conformità alle BPF (art.3), Conformità all'autorizzazione alla sperimentazione clinica (art.4), Sistema di Qualità Farmaceutica (art. 5)
- Personale (art. 6), Locali e attrezzature (art. 7), Documentazione (art.8), Produzione (art.9), Controllo Qualità (art. 10), Conservazione Campioni (art. 11)
- Responsabilità della Persona Qualificata (art.12)
- Operazioni esternalizzate (art.13)
- Reclami, richiami ed apertura del cieco in condizioni di emergenza (art.14)
- Autoispezioni (art. 15)
- Medicinali sperimentali per terapie avanzate (art.16)



EU – Regolamento IMP 2017/1569 e Direttiva DP 2017/1572

DIRETTIVA (UE) 2017/1572 DELLA COMMISSIONE

del 15 settembre 2017 che integra la direttiva (UE) n. 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto concerne i principi e le linee guida relativi alle **buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano**

- Definizione di **sistema di qualità farmaceutica**
- **Accordo tecnico** fra **fabbricante** e **titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (quando diversi)**
- Integrazione fra **buone prassi di fabbricazione** e **gestione dei rischi** attinenti alla qualità
- **Importazione** nell'Unione di medicinali fabbricati applicando norme di qualità almeno equivalenti a quelle dell'Unione
- Applicazione delle disposizioni in materia di buone prassi di fabbricazione ai medicinali per **terapie avanzate**, con adeguamento basato sul rischio.
- Abrogazione della direttiva (UE) n. 2003/94/CE



EU – Regolamento IMP 2017/1569 e Direttiva DP 2017/1572

DIRETTIVA (UE) 2017/1572 DELLA COMMISSIONE

Articoli «chiave»

- Ispezioni (art. 3)
- Conformità alle BPF (art.4), Conformità all'immissione in commercio (art.5), Sistema di Qualità Farmaceutica (art.6)
- Personale (art. 7), Locali e attrezzature (art. 8), Documentazione (art.9), Produzione (art.10), Controllo Qualità (art. 11)
- Operazioni esternalizzate (art.12)
- Reclami e richiamo dei prodotti (art.13)
- Autoispezioni (art. 14)



EMA – Reflection paper su metodi statistici

Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development (EMA/CHMP/138502/2017)

- Aspetti metodologici per il confronto statistico di dati relativi alla qualità dei prodotti
- 3 aree di applicazione :
 - modifiche pre – post approval (scale up, scale down, transfer, modifiche di processo, materie prime e formulazione)
 - sviluppo di Biosimilari
 - sviluppo di Generici
- Obiettivi :
 - stabilire un linguaggio comune fra gli esperti per migliorare la comprensione reciproca
 - stimolare una discussione sulla dimostrazione della «similarità a livello di qualità»



EMA – Reflection paper su metodi statistici

Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development (EMA/CHMP/138502/2017)

- Definizione dell'obiettivo dello studio
- Scelta degli attributi di qualità e dell'approccio statistico
- Comprensione delle fonti di variabilità degli attributi di qualità
- Approccio al campionamento e sperimentale
- Criteri di accettazione (intervalli statistici per il confronto degli attributi di qualità)
- Definizione e giustificazione di equivalenza / similarità



EU GMP – draft annex 1

- Scope (.. additional areas other than sterile medicinal products)
- Principle (key areas, Quality Assurance, Risk Management, Contamination Control Strategy)
- Pharmaceutical Quality System (Risk Management, Knowledge & Expertise, Investigations in deviations and Root Cause Analysis)
- Personnel (expertise, training, qualification, hygiene, gowning per specific clean room grade)
- Premises (clean room grades A, B, C, D characteristics and lay-out, airlocks, pressure differentials and air flow patterns, alarms)
 - Barrier Technology (Isolators and Restricted Access Barrier Systems / RABS)
 - Clean room and clean air devices qualification (particle and microbial contamination)
 - Disinfection (efficacy, monitoring of disinfectants microbial contamination / sterility)
- Equipment (maintenance, cleaning, sanitization / sterilization, alarms)
- Utilities (Water systems, Steam for sterilization, Compressed gases and vacuum systems, Cooling systems)



EU GMP – draft annex 1

- Production and Specific Technologies
 - Aseptic preparation (operations vs clean room grades A, B, C, D, aseptic manipulations, holding times)
 - Finishing of sterile products (capping of partially stoppered vials or syringes, container – closure integrity, final individual inspection)
 - Sterilization (general requirements)
 - Sterilization by heat
 - Moist heat sterilization
 - Dry heat sterilization
 - Sterilization by radiation
 - Sterilization with ethylene oxide
 - Filtration of medicinal products that cannot be sterilized in their final container (adsorption / extraction / leaching studies, validation, filters integrity testing before and after use)



EU GMP – draft annex 1

- Production and Specific Technologies (ctd)
 - Form - Fill – Seal
 - Blow – Fill – Seal Technology
 - Lyophilization (sterilization, air leakage, loading and unloading)
 - Closed systems (sterility of product contact surfaces, system integrity tests)
 - Single use systems (adsorption, extractables / leachables, particulate contamination)
- Viable and non-viable environment & process monitoring
 - General (monitoring and aseptic process simulation, part of the control strategy)
 - Environmental monitoring (based on risk assessment, at rest and in operation, alert and action limits, results relevant for batch release)
 - Non viable monitoring ($\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ and $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ particles, at rest and in operation, in class A for the full duration of the process and continuously, risk assessment for B, C and D)



EU GMP – draft annex 1

- Viable and non-viable environment & process monitoring (ctd)
 - Viable monitoring (settle plates, volumetric air, glove print and surface sampling, continuous monitoring in class A and B, rapid microbiological methods possible, zero contamination expected in class A, identification to species level for all microorganisms detected in class A and B)
 - Aseptic process simulation (APS) (simulation of all routine operations including all critical steps, routine and corrective interventions during processing, list of allowed interventions, protocol based on risk assessment, frequency per process and per operator, conditions for revalidation, target zero contamination, contaminated units should be investigated for root cause and CAPA implemented, 3 consecutive successful APSs expected)
- Quality Control (microbial contamination of raw materials, bioburden of solutions before sterilization, sampling for sterility test, growth promotion of media, evaluation of environmental monitoring, rapid microbiological methods)



EU GMP – draft annex 1

Principali commenti industria (Favorevoli) :

- Adeguamento a ICH Q8-Q9-Q10 (Sistema di Qualità, Quality Risk Management, Control Strategy)
- Tecnologie innovative di produzione (Disposable, isolatori, RABS)
- Metodi microbiologici alternativi e rapidi (per monitoraggi, materiali e prodotto finito)



EU GMP – draft annex 1

Principali commenti industria (Sfavorevoli) :

- Estensione a produzioni non sterili
- PUPSIT (PreUse Post Sterilization Integrity Test) (rischio di contaminazione)
- Riquilificazione Clean Rooms (frequenza definita e non basata su QRM)
- Sterilizzazione liostati prima di ogni carico (frequenza non basata su QRM)
- WFI (produzione da acqua purificata)
- Contaparticellare «non viable» (large particles)



EU GMP – parte IV Terapie avanzate (Novembre 2017)

- In vigore da Maggio 2018
- Quality Risk Management
- Interazione ospedale – produttore – ospedale (dal prelievo alla somministrazione)
- Impianti dedicati o multiprodotto (GMO e vettori virali richiedono impianti dedicati) (chapter 4)
- Media fill (con terreno di coltura cellulare)
- Materie prime (variabilità) (chapter 7)
- Formazione «trasversale» produttore – utilizzatore
- Formazione su ricostituzione prima della somministrazione (chapter 16)



Thank you!

