

IL CONTENIMENTO NELLA LAVORAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE ED ALTAMENTE ATTIVE

ASCHIMFARMA - AFI 17 APRILE 2012

Il contenimento e le norme GMP

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Le norme GMP puntano alla qualità del farmaco

“GMP is that part of quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization”

Rif : Quality assurance of pharmaceuticals .A compendium of guidelines and related materials *Volume 2, 2nd updated edition* Good manufacturing practices and inspection, World Health Organization 2007

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

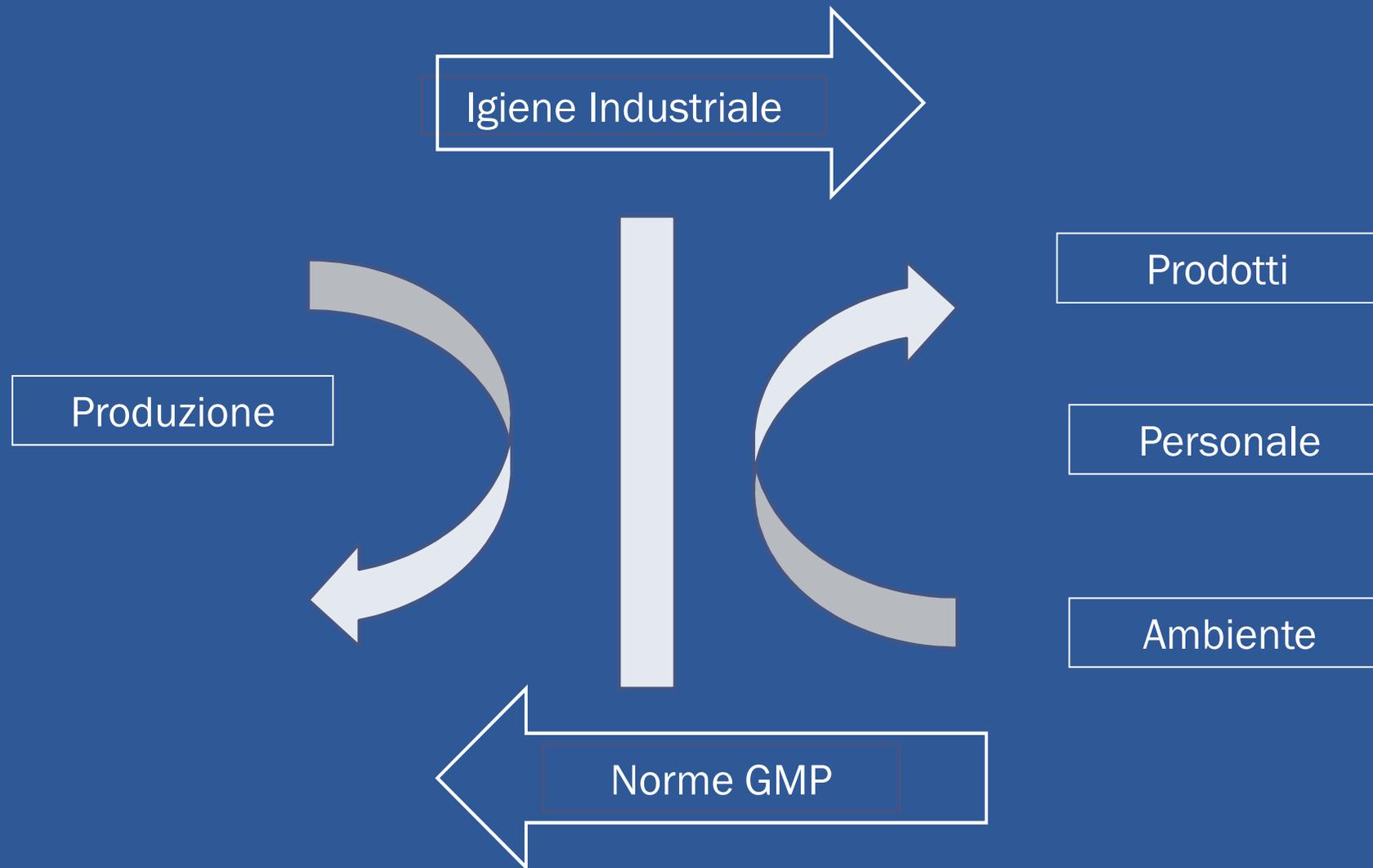
La qualità del farmaco , in ambito GMP, passa attraverso il controllo del rischio di contaminazioni (mix-up, cross -contamination)

“GMP are aimed primarily at diminishing the risks inherent in any pharmaceutical production.

Such risks are essentially of two types: cross contamination (in particular of unexpected contaminants) and mix-ups (confusion)”

Rif : Quality assurance of pharmaceuticals .A compendium of guidelines and related materials *Volume 2, 2nd updated edition* Good manufacturing practices and inspection, World Health Organization 2007

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP



IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

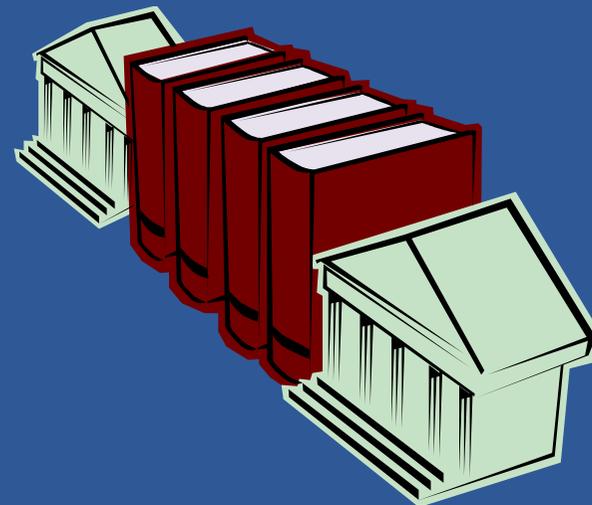
Il mondo GMP



IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Leggi e norme GMP

- Norme e leggi USA
- Norme e leggi Europee



IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Norme GMP USA

- **Federal Food, Drug and Cosmetic Act**

La sezione 501(a) (2)(B) dell'Act definisce come adulterato, e pertanto da rigettare, qualunque farmaco che non sia stato prodotto, controllato, confezionato e stoccato nel rispetto delle GMP

- **Code of Federal Regulations (CFR)**

- 50 titoli

- Title 21 : Food and Drugs

- Part 210 CGMP general

- Part 211 CGMP for Finished Pharmaceuticals

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

US CFR 21-211 Sec. 211.42 & 211.46

➤ Segregazione per produzione di Penicillina

...Operations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.

.....Air-handling systems for the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be completely separate from those for other drug products for human use.

CFR 21 Part 211.46 & 211.42

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

US CFR 21-211 Sec. 211.176

➤ Controllo dei residui eventuali di Penicillina

.....If a reasonable possibility exists that a non-penicillin drug product has been exposed to cross-contamination with penicillin, the non-penicillin drug product shall be tested for the presence of penicillin.

.....Such drug product shall not be marketed if detectable levels are found

CFR 21 Part 211.176

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

US CFR 21-211

In generale

- mantenere sotto controllo il rischio di contaminazione del farmaco
- il contenimento, o altri sistemi di controllo alternativi, sono in funzione di questa necessità

....Operations shall be performed within specifically defined areas of adequate size.

There shall be separate or defined areas or such other control systems for the firm's operations as are necessary to prevent contamination or mix-ups during the course of the following procedures : [.....]

CFR 21 Part 211.42

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Le norme GMP Europee

- Direttiva 2003/94/CE.
- Eudralex Vol. 4



IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Eudralex Vol. 4

Prevenire e controllare la cross-contaminazione

Con appropriate tecniche di contenimento o adeguate misure procedurali (produzione a campagna, procedure di cleaning ...)

....Cross-contamination should be avoided by appropriate technical or organisational measures, for example: production in segregated areas....., or by campaign (separation in time) followed by appropriate cleaning;...(Eudralex Vol. 4 Parte I Cap 5.19)

...Appropriate measures should be established and implemented to prevent cross contamination from personnel, materials, etc. moving from one dedicated area to another. (Eudralex Vol. 4 Parte II Cap. 4.4)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Eudralex Vol. 4 parte I

- Segregazione per la produzione di materiali altamente sensibilizzanti e preparazioni biologiche

.....dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as highly sensitising materials (e.g. penicillin) or biological preparations (e.g. from live micro-organisms). (Eudralex Vol.4 Parte I Cap.3.6)

.... production in segregated areas (required for products such as penicillin, live vaccines, live bacterial preparations and some other biologicals)..... (Eudralex Vol. 4 Parte I Cap 5.19)

.

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Eudralex Vol. 4 parte I

- Certi antibiotici, certi ormoni, certi citotossici, certi prodotti ad alta attività dovrebbero essere prodotti in impianti dedicati .
- Eccezionalmente in impianti multi-prodotto ma a campagna e con adeguate precauzioni.

*.....The production of certain additional products, such as certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxic, certain highly active drugs and non-medicinal products should not be conducted in the same facilities. For those products, in exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations are made.
(Eudralex Vol.4 Parte I Cap.3.6)*

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Eudralex Vol. 4 parte II

- Obbligo di utilizzare impianti dedicati per la produzione di principi attivi sensibilizzanti, come penicilline e cefalosporine,.

...4.40 Dedicated production areas, which can include facilities, air handling equipment and/or process equipment, should be employed in the production of highly sensitizing materials, such as penicillin or cephalosporin.

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Eudralex Vol. 4 parte II

- Nella produzione di prodotti ad alta attività o tossicità o in caso di utilizzo di materiali a natura infettiva
 - preferenza per impianti dedicati
 - salvo la dimostrata possibilità di cleaning ed inattivazione.

.....4.41 Dedicated production areas should also be considered when material of an infectious nature or high pharmacological activity or toxicity is involved (e.g., certain steroids or cytotoxic anti-cancer agents) unless validated inactivation and/or cleaning procedures are established and maintained.

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Il punto di vista degli Enti Regolatori

- Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)



IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

L'indirizzo di Food & Drug Administration (FDA)

La petizione Foley & Lardner

Nel Gennaio 2010 la Foley and Lardner LLP ha presentato ad FDA una petizione relativa alla produzione di farmaci ad alta attività effettuati in impianti multi-prodotto.

In particolare chiedeva:

- esame approfondito della documentazione per NDA/ANDA, con particolare riguardo alla prevenzione di contaminazione sugli altri farmaci prodotti nell'impianto, sugli operatori addetti e sull'ambiente
- l'emanazione di specifiche linee guida dedicate
- l'istituzione di una lista ufficiale dei farmaci ritenuti ad alta attività

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

L'indirizzo di Food & Drug Administration (FDA)

La risposta FDA (Luglio 2010)

il “corpus” di leggi, di normative GMP e di linee guida esistenti è in generale sufficiente a regolamentare anche la produzione di farmaci ad alta attività.

.....FDA agrees that the consequences of cross-contamination can be significant, and that some drugs pose a greater risk than others to patients if they contaminate other drugs, even in small amounts.

However, existing FDA laws and regulations are generally adequate to address the concerns regarding cross-contamination raised by the petition.(FDA 2010-P-0069)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

L'indirizzo di Food & Drug Administration (FDA)

La risposta FDA (Luglio 2010)

I farmaci ad alta attività non sono tutti da produrre in impianti dedicati

Certi farmaci ad alta attività possono essere prodotti in impianti multi-prodotto,se gli impianti sono adeguatamente strutturati e la produzione è sostenuta da procedure adeguate

.....With respect to dedicated facilities, we note that dedicated facilities may be necessary for the manufacture of some, but not all, highly potent pharmaceutical products. In some instances, it may be possible to have appropriate facility design and procedures in place to consistently manufacture a safe product in a multiproduct facility. (FDA 2010-P-0069)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

L'indirizzo di Food & Drug Administration (FDA)

La risposta FDA (Luglio 2010)

Sta al produttore, di qualsiasi farmaco...

- effettuare una valutazione scientifica del pericolo di contaminazione e delle conseguenze insite nella eventualità che tale pericolo si realizzi.
- Valutare la necessità e decidere la tipologia di contenimento da adottare

.....manufacturers are required to consider scientific data to determine whether dedicated equipment or facilities are necessary to ensure that particular product meets quality standards. (FDA 2010-P-0069)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

L'indirizzo di Food & Drug Administration (FDA)

La risposta FDA (Luglio 2010)

La protezione degli addetti alla produzione e dell'ambiente non riguarda FDA ma altri Enti

.....we note that the Occupational Safety and Health Administration (OSHA), not FDA, bears the responsibility for the protection of workers in the United States, including workers at facilities manufacturing drug products or their components. (FDA 2010-P-0069)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

L'indirizzo di European Medicines Agency (EMA)

- Concept Paper dealing with the need for updated GMP Guidance concerning dedicate manufacturing facilities in the manufacture of certain Medicinal Products.(London, 2005 EMEA 152688/04)
- Patient Health Protection: Update on revision of Chapters 3 and 5 of the GMP Guide: "Dedicated facilities" (EMA/INS/GMP/809387/2009)
- Concept Paper on the development of toxicological guidance for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities” (EMA/CHMP/SWP/598303/2011)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Concept paper Ref. EMEA 152688/04

Riconosce la necessità di :

- fornire maggiori indicazioni sulle produzioni riguardanti farmaci definiti ad “alto rischio”
- emendare di conseguenza i capitoli 3 e 5 di Eudralex vol. 4 parte I
- emanare, se necessario, linee guida dedicate tenendo conto delle procedure di gestione del rischio riportate sulla linea guida ICH/Q9 a quel tempo in stesura

La novità sta nel concetto di valutazione del rischio visto come procedura scientifica per arrivare a definire i limiti del contenimento da adottare.

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Patient Health Protection EMA/INS/GMP/809387/2009

- Impianti dedicati nella produzione di farmaci contenenti antibiotici beta-lattamici e nelle produzioni in cui siano coinvolti organismi patogeni vivi.
- Valutazione del rischio che includa una specifica valutazione tossicologica prima di inserire un nuovo farmaco in impianto multi- prodotto.
- Nel caso in cui sia noto un potenziale effetto sensibilizzante o il farmaco risulti molto potente o tossico le Autorità Regolatorie devono essere preliminarmente consultate per concordare le adatte misure di mitigazione del rischio di contaminazione.

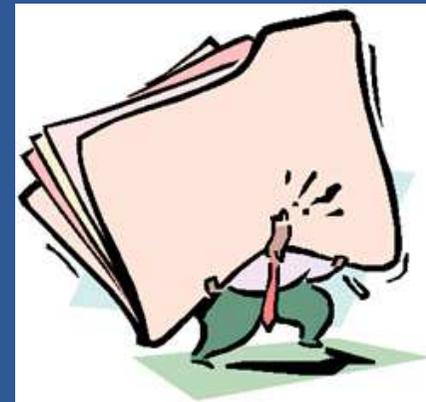
IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Concept paper EMA/CHMP/SWP/598303/2011

- Nuove produzioni in impianto multi-prodotto vanno subordinate alla preliminare valutazione del rischio ed ad una indagine tossicologica del prodotto.
- EMA evidenzia difficoltà nel definire il rischio tossicologico e, conseguentemente, a definire il limite di contaminazione accettabile tra farmaco e farmaco.
- Stabilisce di emettere una nuova linea guida relativa alle procedure di indagine tossicologica da utilizzare nella identificazione del rischio. (Draft 2012, End 2013).

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Le linee guida



IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

FDA “Guidance for Industry Non Penicillin beta-lactam Risk
Assesment : a CGMP Framework”
(draft, March 2011)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Linea guida FDA

FDA raccomanda

- Compartimentazione nella produzione di farmaci contenenti antibiotici beta lattamici non penicillinici, analogamente alla penicillina
- Attuare sistemi di separazione e di controllo tali da evitare la contaminazione
 - Dei beta lattamici verso altri farmaci
 - Delle diverse classi di beta lattamici tra di loro

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Risk MaPP

Risk-based Manufacture of Pharmaceutical Products

ISPE Sept 2010



ISPE = International Society for Pharmaceutical Engineering

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

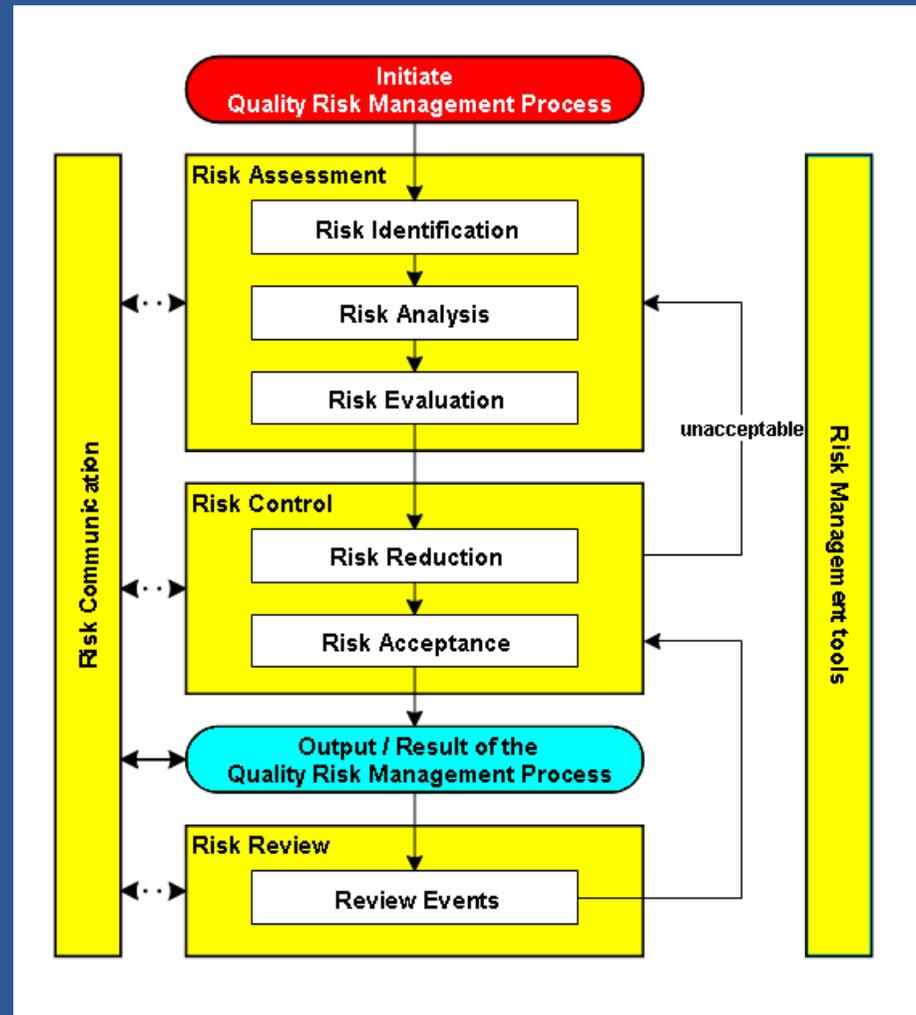
La Risk MaPP

- Fornisce un approccio scientifico basato sulla valutazione del rischio (ICH/Q9) per definire :
 - I livelli di cross-contaminazione
 - I limiti di accettazione del cleaning
- Il mantenimento dei livelli di rischio considerati accettabili , determinano il controllo da adottare caso per caso per mantenere il controllo della qualità
- La possibilità o meno di inserire un nuovo prodotto nel ciclo di produzione di un impianto multi-prodotto dipende dalla possibilità di mantenere il rischio per la qualità di tutta la produzione al livello di rischio giudicato accettabile

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Risk-MaPP

Procedura di valutazione
da linea guida ICH/Q9



IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Risk MaPP

Risk Identification

Identificazione dei potenziali pericoli associati al processo produttivo

Individuare per ogni prodotto :

- Quantità in gioco
- Frequenza di produzione
- N.ro di step di produzione
- Flusso del personale
- Flusso dei materiali
- Attrezzature ed ausiliari utilizzati

Focalizzandosi su :

- Frammischiamento (mix-up)
- Ritenzione (superfici di contatto)
- Trasporto meccanico
- Trasporto aeriforme

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Risk MaPP

Risk Analysis

Stima del rischio associato con i pericoli potenziali identificati

$$\text{Rischio} = f(\text{Pericolo} \times \text{Potenziale Esposizione})$$

Valutazione del Pericolo = Acceptable Daily Exposure (ADE)

Valutazione della Esposizione = Frequenza del pericolo
+ Facilità di Identificazione

La valutazione dell'Esposizione è di solito effettuata con strumenti che permettono una valutazione quantitativa (Es. FMEA, ICH/Q9)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Risk MaPP

Acceptable Daily Exposure :

La dose massima del prodotto che un individuo può assumere tutti i giorni senza probabili effetti avversi

$$\text{ADE (mg/day)} = \frac{\text{NOAEL (mg/kg/day)} \times \text{BW (kg)}}{\text{UFC} \times \text{MF}}$$

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level

BW = peso corporeo (kg 50)

UFC = Composite Uncertainty Factor (fattori tossicologici)

MF = Modifying Factor (fattori farmaco-cinetici)

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Risk MaPP

Acceptable Daily Exposure :

- Combinato con la valutazione quantitativa dell'Esposizione permette il calcolo quantitativo del rischio associato ad ogni situazione di pericolo individuata
- Utilizzato come base per il calcolo del limite di residuo accettabile nelle procedure di cleaning

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Risk MaPP

Risk Evaluation

Individuazione delle operazioni di processo associate ad un alto rischio per la qualità, attraverso il confronto tra la valutazione quantitativa del rischio ed un criterio di accettazione predefinito

da 0 a x = basso rischio per la qualità

da x a y = rischio da valutare

da y a z = rischio inaccettabile

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

La Risk MaPP

Risk Control

Riduzione del rischio a livello accettabile per tutte quelle operazioni associate ad una valutazione di alto rischio

- Definizione ed esecuzione di un Piano di Riduzione del Rischio
- Iterazione sul Risk Assessment
- Cambi di processo e/o introduzione di nuovi prodotti in base al risultato

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Le linee guida sulle Impurezze genotossiche

EMA :

- EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 “Guideline on the limits of genotoxic impurities”
- EMEA/CHMP/SWP/431994/2007 : “ Q&A on the Guideline on the Limits of genotoxic impurities “

FDA

- “ Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products : recommended approaches “ (Draft) 2008

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Impurezze genotossiche

Per le impurezze per le quali non è possibile calcolare una dose-soglia per gli effetti tossicologici

- Viene definito un limite di soglia (TTC = threshold toxicological concern) basato sulla valutazione del rischio (aumento del rischio di morbidità oncologica $< 1/100.000$)

TTC calcolato pari a $1.5 \mu\text{g/day}$

Utilizzo di TTC per calcolo di ADE ???

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Conclusioni

- Il contenimento come mezzo per prevenire la cross-contamination
- La sua applicazione basata sempre più non sulla attività farmacologica quanto sulla effettiva valutazione del rischio per la qualità

IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Conclusioni



IL CONTENIMENTO E LE NORME GMP

Grazie per l'attenzione !

rpighi@yahoo.it