

40ª REUNIÃO ANUAL DO  
COLÉGIO DE INDÚSTRIA

(RE)SHAPING PHARMA FUTURE  
IN CHALLENGING TIMES



# New Version of EU GMP's Annex 1

Challenges and Impacts

**Leonel Monteiro da Silva**

Fresenius Kabi

**RACI**  
GUIMARÃES 2022

1

Introdução

2

Anexo 1 – Conteúdo Geral

3

Anexo 1 – Impacto e Desafios

4

Próximos Passos

1

**Introdução**

2

Anexo 1 – Conteúdo Geral

3

Anexo 1 – Impacto e Desafios

4

Próximos Passos

# A Nova Versão do Anexo 1

## Introdução

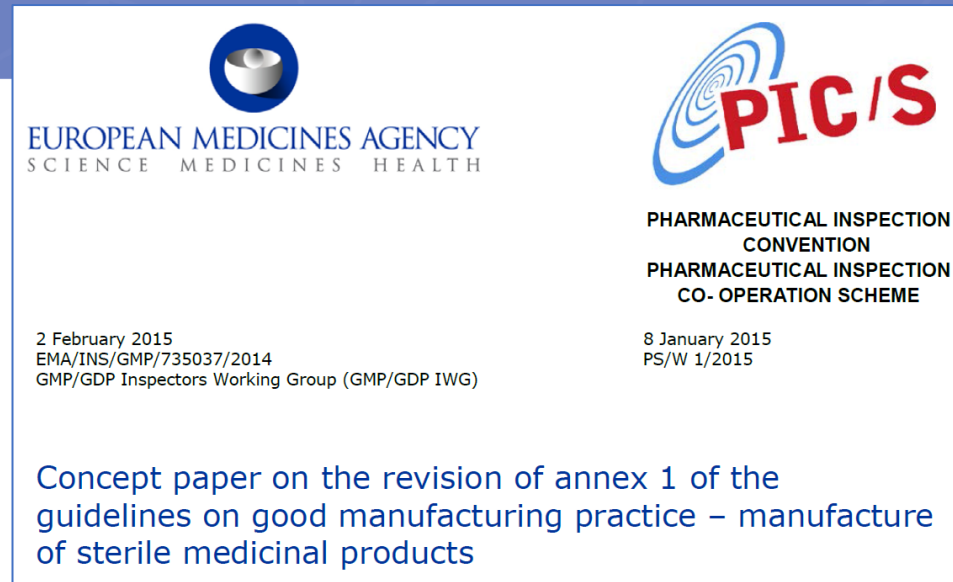
- Publicada a 25 de Agosto de 2022 após um ciclo de revisão que se alargou por 5 anos (primeiro draft em 2017)
- 1 ano para implementação (25 AGO 23), com excepção do ponto §8.123 (*frequency of lyophilizer sterilization*) cuja implementação deve acontecer até 25 AGO 24.
- Existem algumas, mas não muitas, diferenças relativamente à V12.
- Não é ainda claro como e se a US FDA (enquanto membro do PIC/S) assim como a Autoridade Chinesa NMPA (submeteu pre-assessment ao PIC/S em SET 21) e os Países aderentes às guidelines da OMS irão abordar o novo anexo.

LIST OF PIC/S PARTICIPATING AUTHORITIES



# A Nova Versão do Anexo 1

## Introdução



The current guideline does not reflect the advances in the manufacture of sterile medicinal products; the revised guideline will **embrace the use of new technologies** to prevent detrimental impact on product and also to encourage the introduction of new technologies that are not currently covered.

The current guideline contains historical inaccuracies and areas of ambiguity, the revised guideline will correct the inaccuracies and offer more detail to remove ambiguity and to **give clearer interpretation** of GMP expectations.

**No adverse impact on industry with respect to either resources or costs is foreseen**, although clarification of the use of new systems may lead to the requirement for some facilities, equipment and processes to be modified over a period of time.

1

Introdução

**2**

**Anexo 1 – Conteúdo Geral**

3

Anexo 1 – Impacto e Desafios

4

Próximos Passos

# A Nova Versão

Conteúdo Geral



## Alguns números:

- 16 páginas > 52 páginas + 6 de glossário

## Tabela de conteúdos:

Section		Pages	Gap items	High impact
1	Scope	0,5	0	0
2	Principle	2	2	0
3	Pharmaceutical Quality Sytem (PQS)	1	2	0
4	Premises	8,5	13	2
5	Equipment	1	2	1
6	Utilities	2,5	6	1
7	Personnel	3	5	2
8	Production and specific technologies	21	30	5
9	Environmental and process monitoring	10	18	3
10	Quality Control (QC)	1,5	2	0
	Glossary	6	1	0

### Mais alguns números:

	<b>Termos Chave</b>	<b>Rev 2018</b>	<b>Rev 2022</b>
<b>“mais do mesmo”</b>	<i>sterile</i>	21	106
	<i>validated</i>	11	65
<b>flexibilidade</b>	<i>sufficient</i>	5	13
	<i>appropriate</i>	28	123
	<i>adequate</i>	2	9
	<i>based on risk</i>	0	9
	<i>justified</i>	1	33
<b>enfoque nas novas tecnologias</b>	<i>RABS</i>	0	27
	<i>isolator</i>	15	48
	<i>automated</i>	2	10



- Existe uma clara pressão no sentido do uso de *RABS* & Isoladores permitindo inclusivé aos inspectors a identificação directa de deficiências no que respeita a linhas de fabrico asséptico “abertas” de acordo com §2.2, § 8.9 e §8.126.
- Anecessidade de implementação e documentação de uma *Contamination Control Strategy (CCS)* é um facto e será seguramente solicitada em inspecções futuras.
- Existem alguns requisitos ambíguos que podem conduzir a discussões com as autoridades locais, como por exemplo §10.6

Note: Where the manufacturing process results in sub-batches (e.g. for terminally sterilised products) then **sterility samples from each sub-batch should be taken and a sterility test for each sub-batch performed.** Consideration should also be given to performing separate testing for other finished product tests.

- Algumas organizações definem “*Sterility testing*” como um único teste onde são agrupadas e incluídas amostras dos diversos sub-lotes; outras, por seu lado, implementam testes de esterilidade independentes por sub-lote.

**De notar:** o conteúdo desta versão final é consideravelmente diferente do *draft* de 2017 onde se podia ler “*Each sterilized load should be considered as different batches and require a separate sterility test*”

1

Introdução

2

Anexo 1 – Conteúdo Geral

**3**

**Anexo 1 – Impacto e Desafios**

4

Próximos Passos

### Requisitos com Impacto Potencialmente Elevado

- *Premises §4.15 - Increased number of smoke studies*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
4.15	<i>Airflow patterns <b>within cleanrooms and zones</b> should be visualized to demonstrate that there is no ingress from lower grade to higher grade areas ...</i>	<i>Requirement is valid for <b>all</b> cleanroom grades A to D.</i>	Necessidade de estudos e recursos adicionais.  Identificar áreas que necessitam de estudos adicionais.

- *Premises §4.32 – Demand for re-classification of all cleanrooms*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
4.32	<i>The <b>requalification of cleanrooms should be carried out periodically</b>... Include at a minimum ... cleanroom classification (total particle concentration) ... integrity test of final filters.  <b>The maximum time interval ... A &amp; B is 6 months ... C &amp; D 12 months. ...</b></i>	<i>Periodic re-classification is currently <b>not</b> a requirement.</i>	Considerável mudança de conceito. Pode ter impacto elevado dependendo da política de re-qualificação implementada. Deve estar considerada em conjunto com a CCS.

### Requisitos com Impacto Potencialmente Elevado

- *Personnel §7.13 – Require sterile goggles*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
7.13	<i>i. Grade B ... a sterile facemask and <b>sterile eye coverings</b> (goggles)...</i>	<i>Addition of “sterile” requirement. Current practices could also allow for manual disinfection.</i>	Com base na autoridade em questão poderá ser necessário implementar a esterilização.  A contemplar também na CCS.

- *Personnel §7.14 – Require facility socks*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
7.14	<i>Outdoor clothing including socks ... should not be brought into changing rooms leading directly to grade B and C areas. Single or two-piece facility trouser suits, covering the full length of the arms and the legs, and <b>facility socks</b> covering the feet ...</i>	<i>Socks for grade C and B need to be provided by the company.</i>	Com base na autoridade em questão poderá ser necessário implementar meias disponibilizadas pela organização.  A contemplar também na CCS.

### Requisitos com Impacto Potencialmente Elevado

- *Production and specific technologies §8.10 – Sampling in grade C*

§	<i>Specific wording</i>	<i>Interpretation</i>	<i>Impacto/Desafio</i>
8.10	<i>Examples of operations and grades for aseptic preparation and processing operations:  Grade C – Preparation of solutions to be filtered <b>including sampling</b> and dispensing</i>	<i>In the previous Annex 1 only “preparation” is mentioned, now “sampling” is added to the grade C requirement for aseptic manufacture.</i>	Pode afectar algumas organizações.

- *Production and specific technologies §8.17 – Documentation for interventions*

§	<i>Specific wording</i>	<i>Interpretation</i>	<i>Impacto/Desafio</i>
8.17	<i><b>Each</b> line stoppage or intervention should be sufficiently documented in batch records with the associated time, duration of the event, and operators involved.</i>	<i>Not meaningful for <b>frequently occurring inherent</b> interventions, e.g. empty vial loading, stopper loading.</i>	Depende do nível de detalhe e standardização de documentação da organização. Por ex. Intervenções extraordinárias vs media-fill.

### Requisitos com Impacto Potencialmente Elevado

- *Production and specific technologies §8.22 – 100% CCIT*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
8.22	<i>Where final containers are <b>closed by fusion</b>, e.g. Blow-Fill-Seal (BFS), Form-Fill-Seal (FFS), Small and Large Volume Parenteral (SVP &amp; LVP) <b>bags, glass or plastic ampoules</b>, the critical parameters and variables that affect seal integrity should be evaluated, determined, effectively controlled and monitored during operations. <b>Glass ampoules, BFS units and small volume containers (≤100 ml) closed by fusion should be subject to 100% integrity testing using validated methods. For large volume containers (&gt;100 ml) closed by fusion, reduced sampling may be acceptable</b> where scientifically justified and based on data demonstrating the consistency of the existing process, and a high level of process control. <b>It should be noted that visual inspection is not considered as an acceptable integrity test method.</b></i>	<i>Requirement for 100% CCIT for 100ml closed by fusion containers (and smaller). CCIT concepts to be clearly explained in the CCS.</i>	<p>Possibilidade de avaliação, determinação, control e monitorização de CPPs em vez do usual teste de integridade a 100% com potencial redução de custos e recursos necessários.</p> <p>A inspeção visual não é considerada aceitável enquanto teste de integridade com potencial necessidade de investimento.</p>

### Requisitos com Impacto Potencialmente Elevado

- *Production and specific technologies §8.123 – Manual lyo loading (25 AGO 24)*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
8.123	... Lyophilizers that are <b>manually loaded or unloaded</b> with no barrier technology separation should be <b>sterilised before each load</b> . For lyophilizers loaded and unloaded by <b>automated systems or protected by closed barrier systems</b> , the frequency of sterilisation should be justified and documented as part of the CCS.	Not sure whether <b>closed</b> barrier systems will be enforced, open barrier systems may be justifiable for campaign manufacture in the local CCS.	Potencial necessidade de investimento para reduzir o número de esterilizações. Diferentes processos para sistemas já instalados podem ser justificados através da CCS.

- *Production and specific technologies §8.17 – Documentation for interventions*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
8.124	... <b>The filter</b> used to maintain lyophilizer integrity should be <b>sterilized before each use of the system</b> and its integrity testing results should be part of the batch certification/release, ...the maximum permitted <b>leakage of air into the lyophilizer</b> should be specified and checked <b>at the start of every cycle</b> .	Filter to be sterilized before each batch or campaign. Depending on design may be difficult to implement.	Necessidade de implementação de medidas que preencham o requisito.



### Requisitos com Impacto Potencialmente Elevado

- *Environmental and process monitoring §9.36 – APS performance*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
9.36	<i>xiii. The performance of "end of production or campaign APS" may be used as additional assurance or investigative purposes; however, their use should be justified in the CCS and <b>should not replace routine APS</b>. If used, it should be demonstrated that any residual product does not negatively impact the recovery of any potential microbial contamination.</i>	<i>This would make campaign length simulations very difficult, in particular also for sterile API manufacture.</i>	Impacto elevado especialmente em campanhas de fabrico longas.  Dependendo da autoridade em questão talvez possa ser defendido o media-fill de final de campanha/lote.

- *Environmental and process monitoring §9.39 – Operator qualification*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
9.39	<i>Where <b>manual operation (e.g. aseptic compounding or filling)</b> occurs, each type of container, container closure and equipment train should be initially validated <b>with each operator participating in at least 3 consecutive successful APS</b> and revalidated with one APS approximately every 6 months for each operator</i>	<i>Valid for compounding centers or otherwise fully manual filling operations with operator in close proximity to product.</i>	Tradução difícil para o caso do fabrico de APIs estéreis. A prática corrente deverá ser justificada na CCS.



### Requisitos com Impacto Potencialmente Elevado

- *Environmental and process monitoring §9.46 – APS re-qualification*

§	Specific wording	Interpretation	Impacto/Desafio
9.46	<i>iii. A sufficient number of successful, consecutive <b>repeat APS (normally a minimum of 3)</b> should be conducted in order to demonstrate that the process has been returned to a state of control</i>  ... <i>vii. Production should resume only after completion of successful revalidation.</i>	<i>Currently 1 repeat media-fill can be justified in case of a confirmed root-cause. This will not be possible in the future.</i>	Ainda que a root-cause seja conhecida passa a ser necessário efectuar 3 runs. Claro aumento da necessidade de tempo, recursos e atrasos de produção.

1

Introdução

2

Anexo 1 – Conteúdo Geral

3

Anexo 1 – Impacto e Desafios

4

**Próximos Passos**

# A Nova Versão

## Próximos Passos



- Ler atentamente a nova versão do anexo 1.
- Participar em formação/congresso internacional que permita entender a interpretação de organizações transnacionais.
- Efectuar o *gap assessment* e definir estratégias no sentido de cumprir os requisitos, dando início a foruns de discussão internos envolvendo equipas multidisciplinares incluindo a administração.
- Partilhar expectativas experienciadas por cada organização relativamente a futuras inspecções com os pares. Talvez, porque não, no RACI do próximo ano ;)

# A Nova Versão

