



# EU GMP, Annex 1: Manufacture of Sterile Products

## Revision – Feb. 2020

*PDA Israel Chapter  
Webinar, 19 July, 2020*

- Annex 1 המקורי נכנס לתוקף ב- 1971, ועבר התאמות בכמה פרקים ב- 2008; הגרסה שבתוקף.
- גרסה חדשה הוצאה להערות בדצמבר 2017:
- פעם ראשונה שמנסים ליצור גרסה חדשה של המסמך השלם.
- שיתוף פעולה בין הרשויות השונות באיחוד האירופי, WHO ו- PIC/S.
- התקבלו 6200 הערות מ- 140 ארגונים (מרץ 2018).
- בהתאם יצאה גרסה חדשה (12) להערות ב- 20.02.2020.
- תאריך היעד למתן ההערות היה 20.05.2020 (שלושה חודשים).
- בעקבות משבר וירוס הקורונה – דחייה בהגשת הערות – 20.07.2020
- Due to the challenges posed by COVID-19, the timeline for the second targeted consultation has been **extended until 20 July 2020**.

➤ גלית אפיק – מנהלת אבטחת איכות מו"פ והעברה טכנולוגית, קמהדע –

## *Overview – Industry Point of View*

➤ רחל שימונוביץ, מפקחת ארצית לתנאי יצור נאותים תכשירים רפואה, מכון לביקורת

ותקנים של חומרי רפואה, משרד הבריאות הישראלי –

**רשמים ממפגש בכנס מפקחים – Toyoma 2019.**



# EU GMP, Annex 1: Manufacture of Sterile Products

## Revision – Feb. 2020

*Overview – Industry Point of View*

*PDA Israel Chapter  
Webinar, Xth July, 2020*

*Galit Afik  
QA Director, R&D and TT*



- גלית אפיק, מנהלת אבטחת איכות מו"פ והעברה טכנולוגית, קמהדע.
- רוקחת בהשכלתי.
- מנהלת אבטחת איכות ורוקחת אחראית בתעשייה מאז סיום לימודי – 20 שנה.
- כל המפעלים בהם עבדתי ייצרו מוצרים סטריליים.
- בשלוש השנים האחרונות – כאחראית בקמהדע על TT, עבודה עם CMO ומתקני ייצור של חברות שונות באירופה ובארה"ב.

- מהות השינויים
- הערות התעשייה – Draft Dec. 2017
- דוגמאות ליישום הערות התעשייה – Draft Feb. 2020
- טעימה מסקירת Draft Feb. 2020
- סיכום סקירה ומשמעויות לתעשייה

- מ-16 עמודים הפך ל-50 עמודים.
- משתמש במינוחים ובעקרונות של Quality Risk Management.
- משלב דרישות וציפיות לשימוש בטכנולוגיות ופרוצדורות חדשות.
- מצוין כי העקרונות ישימים גם על תהליכים שמצריכים שליטה על רמת זיהום נמוכה, למוצרים ובשלים שאינם סטריליים. מצוין כי ישים לגבי כל שלב סטרילי (כולל API), ולא רק מוצר סופי.
- שינויים מרכזיים כוללים:
  - פרק חדש לתשתיות (Utilities).
  - בתחום הניטור – ירדה הדרישה לבדיקת חלקיקים גדולים מ-5 מיקרון בהכשרה (Qualification) של האזורים הנקיים.
  - הרצות המדיה קיבלו את השם APS (Aseptic Process Simulation) והוכנסו תחת פרק ניטור.

מפורט מאד ובמקרים מסוימים הפירוט נראה כמעט כמו נוהל. זאת בסתירה למגמה  
הברורה להשתמש בניהול והערכת סיכונים.



*ECA: “Although the document focuses on the application of the Quality Risk Management principles, which is highly appreciated by the ECA members, some sections contain specific and detailed requirements, that may not be scientifically sound nor applicable for some manufacturing processes. Setting forth a large number of specific and detailed requirements does not fully comply with the principles of the QRM-concept...”*

יש שימוש מבלבל במילים שונות שלא ברור מה התוקף שלהן -

*PDA: “it is not always clear if the authors intended for a statement to be read as a requirement, a recommendation, a suggestion, or an opinion. Words and phrases such as “encouraged”, “in alignment with”, “typically” or “in consideration of” lack clarity of intent.... Where words such as “should”, “must”, “shall”, “may” and “can” are used, it would be helpful to have a better idea which of these words denotes a requirement, a recommendation, or a suggestion...”*





דוגמאות ליישום הערות התעשייה – Draft Feb. 2020

דוגמאות למושגים שה-PDA מבקש לגביהם תיקונים:

- החלפת ההגדרה “non-viable particulates” ל- “total particulates”.  
ספירה פיזיקלית כוללת גם וגם.

ההערה התקבלה: ירדה ההגדרה של non-viable ובכל מקום מופיע viable and non-viable

- ניטור סביבתי – החלפת המושג “limit” (גבולות <- מיפרט) במושג “level” (רמות) - מעקב מגמות, בסיס יעיל לקבלת החלטות מבוססות הערכת סיכונים.

ההערה התקבלה חלקית. Alert level, Action limit.

- יש לעדן את ההכלה של כללי הנספח על שלבים שאינם סטריליים:  
“*While it is not a requirement*, some of the principles and guidance... may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be sterile”

### עודן ע"י תוספת:

Where a manufacturer **elects** to apply guidance herein to non-sterile products, the manufacturer should clearly document which principles have been applied and acknowledge that compliance with those principles should be demonstrated.

## פרק 4 - Personnel

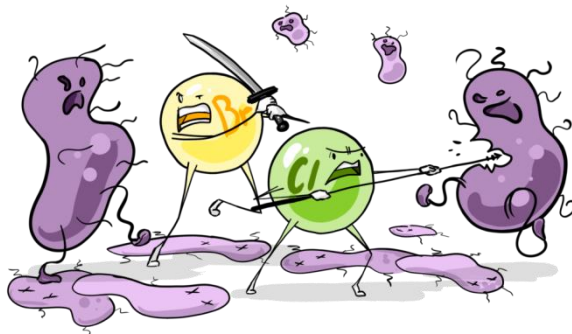
- הסרת התייחסות ספציפית להכנסת טלפון סלולרי (מניעת טכנולוגיות מתקדמות).  
“... and other personal items such as mobile phones *that may pose a risk to the integrity of the clean room....*”



נוספה ההסתייגות הבאה:

*"Electronic devices used in cleanrooms, e.g. mobile phones and tablets, that are supplied by the company solely for use in the cleanrooms, may be acceptable if suitably designed to permit cleaning and disinfection commensurate with the Grade in which they are used. The use and disinfection of such equipment should be included in the CCS.*

## פרק 5- Premises



### חומרי חיטוי:

הורדת דרישה לבדיקת סטריליות (מדגמי ולא תורם לאיכות).

**2017:** 5.32 *Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination... Disinfectants and detergents used in grade A and B areas should be sterile prior to use.*

**2020:** 4.38 *Disinfectants and detergents used in Grade A zone and Grade B areas should be sterile prior to use... Where the disinfectants and detergents **are made up by the sterile product manufacturer**, they should be monitored for microbial contamination.*

## פרק 5- Premises

### חומרי חיטוי:

הורדת דרישה לעיקור דברים הנוגעים בוילים חיצונית (star-wheel, מסוע) - סיכון רב על תועלת.

### לדעתי החמרה:

*2017: 6.6 All critical surfaces that come into direct contact with sterile materials should be sterile.*

*2020: 5.5 Direct and indirect contact parts should be sterilized. Direct contact parts are those that the product passes through, such as filling needles or pumps. Indirect product contact parts are equipment parts that come into contact with sterilized critical items and components.*

# דוגמאות להערות PDA נוספות



## פרק 7- Utilities (חדש)

- הורדת הדרישה ש- WFI ייוצר רק מ- PUW והדרישה לסחרור מתמיד ב-  $70^{\circ}\text{C}$ . אין דרישה כזו ב- EP וב- USP, ומערכות אחרות קיימות ועומדות בכל הדרישות.

התקבל –

*6.10 Water for injections (WFI) should be produced from water meeting specifications that have been defined during the qualification process, stored and distributed in a manner which minimizes the risk of microbial growth (for example by constant circulation at a temperature above  $70^{\circ}\text{C}$ )...*

- פילטר על מיכל WFI - הורדת דרישה להוכחת סטריליות, ושלמות. WFI לא נחשבים סטריליים - דרישות מוגזמות.

לא התקבל, התיאור נשאר ואפילו הוסף בדיקות שלמות לפני ואחרי שימוש.

## פרק 8- ייצור וטכנולוגיות ספציפיות

- הבהרה שפילטר נוסף אינו דרישה.

“Due to the potential additional risks of a sterilizing filtration process, a second filtration through a sterile, sterilizing grade filter, immediately prior to filling is advisable. *may be considered as part of an overall contamination control strategy in line with the principles of Quality Risk Management.*”

התקבל:

Due to the potential additional risks of a sterile filtration process, as compared with other sterilization processes, a second filtration through a sterile sterilizing grade filter, immediately prior to filling, should be considered as part of an overall CCS.



- הורדת הדרישה לביצוע PUPSIT - הסיכון רב על התועלת (הערות חוזרות).

## הוספת ההסתייגות הבאה:

*8.18 .... It is recognized that pre-use post sterilization integrity testing (PUPSIT) may not always be possible after sterilization due to process constraints (e.g. the filtration of very small volumes of solution). In these cases, an alternative approach may be taken providing that a thorough risk assessment has been performed and compliance is achieved by the implementation of appropriate controls to mitigate any risk of non-sterility.*



טעימה מסקירת Draft Feb. 2020

The revised Annex 1 will not be an independent EU document, but should also apply directly to the PIC/S guidelines. So the planned revision will replace the current versions of EU-GMP Annex 1 and the PIC/S document PE 009 -11 "Manufacture of sterile Medicinal Products".

The QP is called here "**Person responsible for the quality release** of sterile medicines" (3.1 vii). The term "batch release" was substituted by the term "**batch certification**", which is now closer to the wording used in Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release.

The responsible person should have "*appropriate **access to manufacturing and quality information** and possess **adequate knowledge** and experience in the manufacture of sterile dosage forms and their critical quality attributes.*"

Specific thing to be reviewed while performing batch certification:

- Aseptic filling: **integrity of the final sterilization gas filter (7.15)**  
ב-2008 רק בדיקת פילטר תמיסה היה צריך להיות בתיק האצווה
- **Sterilization records** of each sterilization run (8.35). **היה קיים ב-2008**
- **Lyophilizer integrity testing results** should be part of the batch certification (8.113) **חדש**
- **environmental and process monitoring program** routine batch certification (9.13, 10.10) **היה קיים ב-2008 (18)**
- "***A bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilized products and the results considered as part of the final batch review***". [10.3]  
**הדרישה לבדיקה קיימת (סעיף 80), ללא הדרישה לסקירה**

9.15 טבלה 6 – ניטור חלקיקים – למרות שלא מופיע בקלסיפיקציה של החדר, בניטור כן מופיע גודל חלקיקים של 5 מיקרון (כמו ב-draft הקודם), אבל הגבול ב-A חזר להיות 29 ולא 20 כמו שצומצם קודם.

9.32 חדש - שינוי לגבי דיגום לבוש לאחר פעולות קריטיות – יש **צמצום שצריך להתבצע רק לכפפות**, או לפריט לבוש אחר שיכול להגיע במגע ישיר עם המוצר. לשאר – בסיום הפעילות.

## 9.48 שינוי משמעותי לגבי זיהום APS:

✓ אין יותר קריטריון קבלה לפי גודל ואפשרות של ALERT – כל וויל מזוהם נחשב media failure.

✓ iii כשיש זיהום במדיה – לעשות מספיק חזרות כדי להוכיח שהמצב חזר ל-control, (normally a minimum of 3).

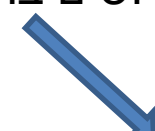
✓ iv אצוות שעוד לא שוחררו - תחת החקירה, ושחרור שלהם צריך להיות תחת הצדקה מהחקירה. אין ציון לגבי אצוות שכבר בשוק.

✓ V כל מה שיוצר אחרי כשלון המדיה צריך לשים בהסגר.

✓ vi ומותר לחזור לייצר בקו רק לאחר רה-וולידציה חוזרת.

9.51 סעיף חדש – צריך לחזור על הוולידציה APS הראשונית (3 פעמים) לא רק כשנעשה שינוי משמעותי אלא גם אם לא נעשה שימוש בתהליך זה למשך זמן ממושך.

נעשה ניסיון לכלול מגמות וחידושים בתעשייה בעשור האחרון, וליצור מכנה משותף רחב בין מספר רשויות שונות.



סגנונות כתיבה שונים ולא ברור מהן דרישות, מה המלצות – מה רמת החובה.

נספח ארוך ומפורט מאד – נהלי עבודה יותר מתקן.

אין הרבה הפתעות. הרוב היה קיים ב- Guides רלוונטיים ו/או הועלה כדרישות בביקורות רשויות שונות. התעשייה מסוגלת לעמוד ב- Guide.



אבל - הוא חודר עמוק לרמה פרטנית, לעיתים בחוסר התאמה לעקרונות ניהול הסיכונים אותם הוא מדגיש.



**חלק מההערות התקבלו ותוקנו או הוכנסו הבהרות, וחלק גרמו להחמרה / פירוט רב יותר בדרישות.**



Thank You!

*Galit Afik*

*Director, QA R&D and TT*

*Kamada*

*galita@kamada.com*

