



*Publicata la versione finale dell'Annex 15 delle GMP Europee, con modifiche significative rispetto al draft del documento*

Annex15

# “Qualification and Validation”

**N**el mese di Marzo è stata pubblicata la nuova versione dell'Annex 15 delle GMP Europee, che andrà in vigore già a partire dall'Ottobre prossimo, e che sostituisce la versione originale del documento, risalente al 2001 e ormai obsoleta: infatti, da quella data, sono avvenuti molti cambiamenti nel mondo delle GMP, soprattutto per i nuovi approcci proposti

dai documenti ICH Q8, Q9, Q10 e Q11 e le conseguenti modifiche apportate a molti capitoli e Annex delle EU-GMP, così come per quelli arrivati dal mondo FDA con le più recenti linee guida, o dagli enti normativi americani, come la linea guida ASTM E2500. Il nuovo documento aggiorna in maniera sostanziale la versione del 2001, proprio per adeguarsi al cambiamento ambientale delle GMP, come è direttamente dichiarato

nelle “Reasons for changes” dell'Annex. La versione definitiva ha comportato anche alcune modifiche non secondarie rispetto all'edizione draft del documento, emessa per commenti nel Febbraio 2014.

### **Qualificazione e convalida**

Durante la fase di progettazione per la realizzazione di un nuovo sistema, è ora opportuno che tutte le fasi ne-

cessarie alla messa in produzione di impianti e apparecchiature siano prese immediatamente in analisi, e appropriatamente organizzate e pianificate. L'Annex 15 indica che le responsabilità, tra cui l'approvazione dei documenti di qualificazione e convalida (e questo punto è esteso a tutti i paragrafi, a differenza di quanto presente sul draft del 2014) possono non essere necessariamente demandate alla funzione di gestione della qualità o di assicurazione della qualità, a cui è comunque affidata la responsabilità di mantenere "appropriate quality oversight over the whole validation lifecycle". Si tratta di un cambiamento significativo, che inserisce il concetto di "adeguata supervisione" da parte della funzione di qualità, affidando la gestione e la supervisione delle attività specifiche a figure appropriate in base al proprio background tecnico, mantenendo l'allineamento, già presente nel draft 2014, con quanto riportato da ASTM E2500, che le identifica negli SME (Subject Matter Experts).

L'Annex 15 ribadisce la funzione del Validation Master Plan come documento guida per la definizione delle attività di qualifica e convalida. Esso deve fornire la metodologia per la qualificazione e la convalida di sistemi, attrezzature, processi ecc., relativi al progetto in corso di realizzazione. Il documento mantiene un ruolo centrale che governa tutta l'attività di convalida, definendone i razionali e l'approccio e valutandone l'impatto organizzativo: riporta l'elenco completo delle strutture, i sistemi, le attrezzature e i processi che devono essere qualificati e convalidati, definisce le procedure di sviluppo e gestione della documentazione di convalida, compresi i formati dei protocolli, e definisce ruoli e responsabilità per ciascuna delle attività e per le diverse funzioni aziendali.

Il paragrafo 1.7 evidenzia come l'Analisi dei Rischi debba essere di supporto alle scelte e alle decisioni prese, che

costituiscono la base del VMP, e come essa debba eventualmente essere ripetuta se ci sono cambiamenti significativi durante la fase di progettazione e realizzazione o in quella produttiva. All'interno del documento viene ribadita la necessità di un assoluto rispetto delle GDP (Good Documentation Practices), dedicando a esse l'intero capitolo 2, prendendo in considerazione tanto i documenti preparati dall'azienda farmaceutica produttrice quanto quelli prodotti da terze parti (fornitori, consulenti ecc.).

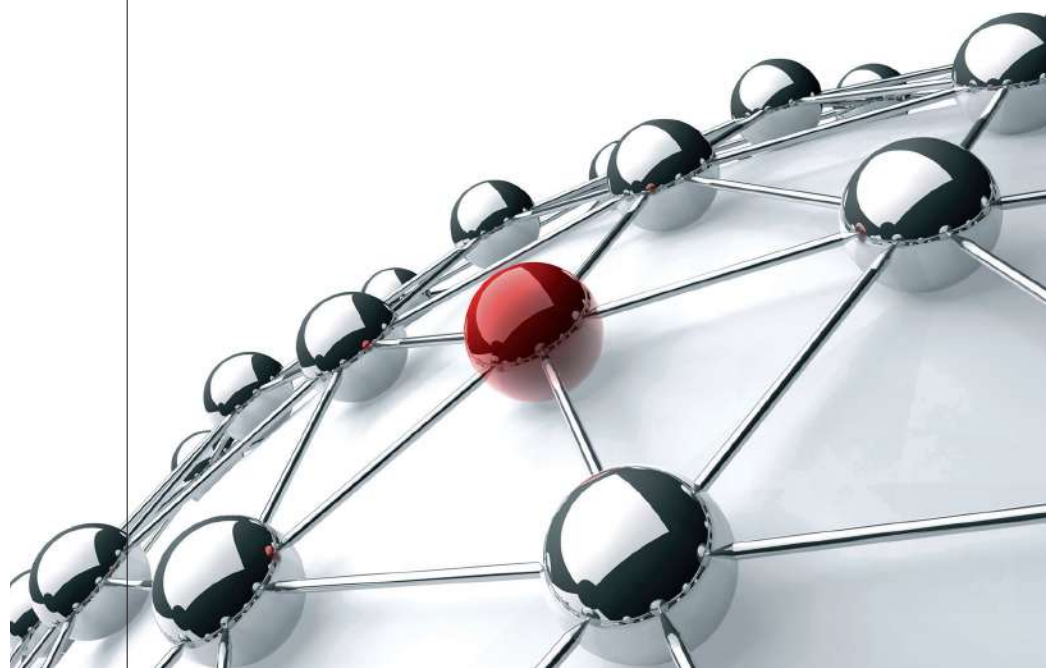
Su questo argomento è posta grande attenzione (2.6 Where validation protocols are supplied by a third party providing validation services, appropriate personnel at the manufacturer site should confirm suitability and compliance with internal procedures before approval).

Non è quindi possibile demandare a terze parti la preparazione della documentazione senza accertarsi che vi sia un rispetto assoluto delle procedure interne. In particolare il paragrafo 2.6 si chiude affermando "Vendor protocols may be supplemented by additional documentation/test before use", a testimonianza che i documenti di qua-

lificazione redatti dai fornitori, spesso più orientati al FAT e al SAT piuttosto che alla Qualifica, possano richiedere di essere completati per risultare congruenti con il Sistema di Qualità (e in particolare con il VMP) del Committente, che ne è il responsabile definitivo. Se infatti l'Annex conferma la possibilità di un utilizzo del cosiddetto approccio integrato fra Commissioning e Qualifica, impone comunque che la documentazione fornita sia adeguata allo standard di qualità dell'Azienda Farmaceutica piuttosto che a quello del fornitore.

Un'attenzione ulteriore alla documentazione si ritrova nel paragrafo 2.7, in cui è evidenziato che ogni cambiamento apportato durante l'esecuzione di protocolli approvati su "acceptance criteria, operating parameters etc." deve essere documentato come una deviazione e giustificato in modo scientifico. Il paragrafo 2.8 mette in rilievo come l'eventuale mancato rispetto dei criteri di accettazione predefiniti richieda necessariamente, da parte dell'Azienda Farmaceutica, l'apertura di una deviazione e una completa investigazione in accordo alle proprie procedure.





È ribadita la necessità di un documento finale che riassume i dati registrati nei protocolli e il rispetto dei criteri di accettazione predefiniti. Inoltre è necessario un rilascio formale alla successiva fase di qualificazione con una valutazione della criticità di ciascuna deviazione riscontrata, che, qualora non ancora risolta, può consentire di avanzare alla fase seguente solo se è in grado di affermare, in modo documentato, che essa non avrà un impatto sui risultati dell'attività successiva. Nel capitolo relativo alla qualifica di impianti, apparecchiature e sistemi sono presenti due importanti novità: la sezione relativa alle URS e quella relativa al FAT/SAT.

La sezione relativa alle URS afferma che la specifica per i nuovi impianti, sistemi o apparecchiature deve essere definita in una URS e/o in una specifica funzionale (the specification for facilities, systems, utilities or equipment should be defined in a URS and/or a functional specification).

Questo è davvero un cambiamento significativo, in quanto la versione precedente dell'Annex 15 non prendeva in considerazione nessuna delle fasi tipiche della progettazione. L'URS deve essere scritto con un chiaro riferimen-

to alla qualità per minimizzare i rischi GMP, e costituisce quindi il punto di riferimento per tutta la fase di qualifica e convalida (should be a point of reference throughout the validation life cycle). Esso è, nello stesso tempo, la base essenziale di ogni nuovo progetto e il primo elemento del ciclo di convalida, estendendo il concetto di "quality by design" lanciato dall'ICH Q8 per lo sviluppo dei nuovi prodotti a quello della realizzazione di un nuovo reparto di produzione.

Conseguentemente a tale modifica, la DQ passa da essere il primo elemento della fase di qualifica e convalida all'elemento successivo ("next element is DQ"). Questa fase si consolida come la verifica documentata del rispetto dei requisiti GMP nella progettazione, anche se si parla solo della verifica dei requisiti riportati negli URS senza menzionare le altre fasi tipiche della progettazione. Si può notare comunque un avvicinamento all'impostazione più ingegneristica che si ritrova nel documento ASTM E2500-07.

La seconda importante novità è la sezione relativa al FAT (Factory Acceptance Testing) e al SAT (Site Acceptance Testing), e che è strutturata in 4 paragrafi.

Prima di tutto occorre porre attenzione che, in questo caso, si parla solo di apparecchiature e non di impianti. La sezione raccomanda una valutazione, presso il fornitore prima della consegna, di materiali e attrezzature che incorporino tecnologie nuove o complesse, e una dimostrazione che le apparecchiature siano state costruite in accordo alle URS / specifiche funzionali. I test eseguiti durante il FAT possono non essere ripetuti presso l'Azienda Farmaceutica se il trasporto e l'installazione non ha avuto alcun impatto sull'attrezzatura, cioè se non è stata disassemblata o modificata. Occorre ovviamente predisporre un assessment che verifichi che non ci sono stati cambiamenti sulla macchina durante il trasporto. In quest'ottica, propria dell'approccio integrato, il ruolo del FAT assume un rilievo GMP, perché non basta verificare l'operatività del sistema, ma occorre verificare anche la parte relativa al rispetto delle specifiche. Per non far fallire l'approccio integrato, bisogna avere però molte accortezze: i documenti di FAT e SAT, se devono essere parte della documentazione di Qualifica, devono essere preparati in accordo alle indicazioni del VMP, e di conseguenza la documentazione fornita deve risultare adeguata allo standard di qualità dell'Azienda Farmaceutica e non a quello del fornitore (come evidenziato e ribadito nel paragrafo 2.6). È compito delle persone delegate dall'Azienda Farmaceutica verificare la congruità della documentazione e la relativa compilazione. L'ente regolatorio dimostra di aver compreso che l'obiettivo sforzo di ogni azienda, per il sostegno del proprio business, è quello di ridurre il tempo dedicato alla Qualifica, cioè quello che intercorre fra la fine della fase di costruzione e installazione e l'inizio dell'attività di Convalida: l'Annex 15 offre il mezzo, ma occorre rispettare alcune regole per non far fallire il possibile guadagno temporale.



### UN CONVEGNO AD HOC

Per approfondire l'argomento, CTP SYSTEM ha organizzato un corso che si terrà a Firenze il 20 Maggio. Anticipiamo i titoli degli interventi:

1. Introduzione: la nuova versione dell'Annex 15: motivazioni per una revisione profonda e principali novità. **(G. Bini)**
2. Qualificazione di Impianti e Apparecchiature: l'acquisizione dei concetti di approccio integrato C&Q e di "verification" proposto dalla norma ASTM 2500. **(S Villani)**
3. La Process Validation: dall'approccio tradizionale alla Continuous Process Verification. **(P. Mugnaini)**
4. La Cleaning Validation nella nuova versione dell'Annex 15: novità e conferme. **(G. Paperini)**
5. Gli altri aspetti della convalida: Il Change Control, il Confezionamento, il Trasporto. **(S. Paolini)**



<http://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/rR30d>

La parte relativa a IQ, OQ e PQ non aggiunge novità a concetti ormai tipici nella prassi comune, ma ribadisce gli aspetti essenziali che devono essere presenti nei protocolli, come la necessità che al termine dell'OQ si debbano finalizzare tutte le Procedure Operative prima di passare alla fase successiva di PQ. Per quanto riguarda la PQ, è prevista la possibilità di svolgerla insieme all'OQ o alla Process Validation, precisando però che i test devono coprire i worst case e l'intero range operativo utilizzato dal processo farmaceutico. Nel capitolo relativo alla Riqualfica, è richiesto di riqualficare periodicamente macchine, impianti e attrezzature, giustificando la scelta del periodo fissato e il criterio di valutazione adottato, in modo tale da non pregiudicare il mantenimento dell'impianto/attrezzatura "in the state of control".

#### Process validation

Ampio spazio è dato alla Process Validation, ove rispetto al draft non si registrano cambiamenti significativi, fatta eccezione per la convalida retrospettiva, che nella versione finale viene esplicitamente dichiarata come inaccettabile. In generale, viene mantenuto il concetto di approccio "tradizionale" alla convalida come alternativa alla Continuous Process Verification, che si

applica in caso di prodotti sviluppati secondo l'approccio Quality by Design o all'approccio "ibrido", che costituisce una via intermedia tra i primi due. Criteri più restrittivi rispetto al passato sono richiesti per l'applicazione della "Concurrent Validation", che viene accettata solo in casi eccezionali definiti "where there is a strong risk - benefit to the patient" con una spiegazione giustificata e documentata all'interno del VMP. Indipendentemente dagli approcci indicati in precedenza, la convalida deve proseguire necessariamente con la "Ongoing process verification", che viene infatti richiesta per assicurare il mantenimento dello stato di controllo del prodotto durante tutto il suo ciclo di vita. Tale tipologia di verifica aiuta a integrare le informazioni presenti nel Product Quality Review e deve essere effettuata tramite un protocollo approvato, utilizzando metodi statistici per l'analisi dei risultati.

#### Cleaning validation

Rispetto alla versione draft dell'Annex 15, è da registrare la revoca della richiesta di campionare obbligatoriamente (in caso di campionamento mediante "rinsing") l'ultima porzione del solvente di risciacquo previsto dalla procedura di pulizia, dando facoltà all'azienda di scegliere se effettuare un "grab sampling"

durante il risciacquo finale dell'attrezzatura o un campionamento "separato" dopo la fine del processo di pulizia. Vengono invece confermate le seguenti importanti implementazioni rispetto alla versione del 2001:

- il controllo visivo non è più considerato come criterio di accettazione se utilizzato da solo: la generale difficoltà nel rendere quantitativa l'ispezione visiva, ha indotto le autorità regolatorie a puntualizzare che questo tipo di criterio, pur costituendo una parte importante del giudizio di accettabilità della cleaning validation, deve essere utilizzato insieme ad altri parametri puramente quantitativi

- viene introdotto il concetto di "grouping" anche per le attrezzature "simili": tale concetto, ampiamente adottato per impianti di produzione di principi attivi, viene ora esteso a tutta la produzione farmaceutica, pur con le dovute giustificazioni

- i limiti di accettabilità dei residui devono prendere in considerazione la "Permitted Daily Exposure" (PDE) del prodotto "contaminante" calcolata sulla base delle informazioni farmacologiche e tossicologiche del prodotto stesso (Rif. EMA "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities", draft). Inoltre l'annex specifica che questo tipo di criterio potrebbe non essere applicabile per certi tipi di prodotti come macromolecole e peptidi che si degradano o si denaturano in condizioni di pH e temperature estreme

- scompare il riferimento ai classici tre run di convalida sulla base dell'approccio "lifecycle" già specificato per la "Process Validation".

Anche le seguenti implementazioni vengono confermate rispetto alla versione draft dell'Annex, ma a differenza dei punti sopraelencati, esse non possono essere considerate vere e proprie novità, ma una formalizzazione di pra-



tiche già comuni presso molte aziende e spesso dibattute a livello di associazioni di settore o richieste durante le visite ispettive:

- applicazione del concetto di cleaning verification dopo ogni lotto per gli “investigational medicinal products”, indicati nell’Annex come esempio di prodotti i cui programmi di convalida delle procedure di pulizia potrebbero richiedere molto tempo per il completamento
- determinazione del Recovery Factor per tutti i materiali che compongono gli equipment e per tutti i metodi di campionamento utilizzati dall’azienda durante la cleaning validation: quest’ultimo aspetto implica che la convalida del metodo di campionamento mediante “rinsing”, spesso evitata da molte aziende perché ritenuta poco significativa, dovrà essere inclusa tra le attività di cleaning validation
- convalida delle procedure di pulizia utilizzando i relativi fattori di variabilità nelle condizioni worst case rispetto alle normali condizioni operative
- valutazione dell’impatto della lavorazione a campagna e quindi della pulizia tra lotti dello stesso prodotto, sull’efficacia della procedura di pulizia di fine campagna per change over: poiché la valutazione deve tener conto del numero di lotti e della durata della campagna, questo potrebbe portare a un allungamento dei tempi di convalida laddove la campagna fosse consistente; in tal caso il concetto di “*validation with verification*”, indicato dallo stesso Annex 15, potrebbe venire incontro alle esigenze di completamento della cleaning validation
- criteri di accettazione che tengono conto del potenziale accumulo dei residui lungo l’“equipment train”: ciò implica che il calcolo dei limiti di accettabilità dei residui deve tenere conto delle superfici di tutti gli equipment condivisi con il prodotto “marker” della cleaning validation, a meno che non



sia fornito un razionale che ne giustifichi l’alternativa

- selezione del prodotto worst case basato su parametri quali solubilità, pulibilità tossicità e potency, normalmente utilizzati dalle aziende ma non specificati nella precedente versione dell’annex (2001).

### Nuove sezioni

Accanto alle sezioni parzialmente riviste come Riquifica e Change Control, sono presenti 4 nuove sezioni: Verification of Transportation, Validation of Packaging, Qualification of Utilities e Validation of Test Methods.

Nella qualifica del Trasporto occorre assicurare che i prodotti sono trasportati in modo conforme a quanto definito dalle Autorità, dalle specifiche del prodotto o dal produttore del farmaco. L’effetto del clima e della stagionalità deve essere analizzato, e inoltre è richiesto un Assessment per verificare le condizioni climatiche durante il trasporto, e conseguentemente verificare che il prodotto non subisca alterazioni. Nella convalida del confezionamento del prodotto occorre verificare che tutti i CPP non alterino la qualità del prodotto, soprattutto per le apparecchiature del confezionamento primario. Viene ribadita la necessità di qualificare sia le attrezzature coinvolte nel confezionamento primario che secondario.

Nella qualifica delle utilities come acqua, vapore e aria, oltre a verificare il

normale approccio evidenziato nella sezione delle qualifiche, viene posta attenzione sulla stagionalità. Inoltre per L’HVAC viene raccomandato di preparare un’Analisi dei rischi soprattutto in quelle aree ove l’aria è a contatto diretto con il prodotto per mitigare i rischi di deviazioni. I metodi utilizzati per qualifiche, convalide o cleaning devono essere convalidati.

La sezione fa diretto riferimento al Capitolo 6 delle EU-GMP Guide Part I.

### Conclusione

Una revisione dell’Annex 15 era necessaria soprattutto per i cambiamenti che sono intercorsi dall’emissione della precedente versione.

L’approccio integrato sembra essere la via da percorrere per la fase di qualifica, ma il tutto non deve essere visto come uno sconto alla qualità.

Ci sono molti richiami alle ICH Q8, Q9, Q10 e Q11, che portano il Risk Mitigation al centro di ogni attività.

Viene data enfasi al trasporto e ai metodi analitici.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

#### Afferenze degli autori:

Gloria Paperini – Pharmaceutical Consultant  
CTP System

Simone Villani – Direttore Servizi Interni – CTP System