

# Il rispetto degli standard delle norme di Buona Pratica di Fabbricazione

Carlo Pini

*Direttore*

*Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci*

*Ispettore Senior GMP – AIFA*

*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

[carlo.pini@iss.it](mailto:carlo.pini@iss.it)



# Disclaimer

- The content of the following presentation represents the speaker's view and does not reflect any official point of view.
- According to the EMA policy  
(0044/EMA/626261/2014, Corr. 1 - 24 April 2015)
  - No direct conflict of interest
  - An indirect conflict of interest



# Come nasce un farmaco

- Studio di una malattia e delle sue cause
- Studio dei possibili approcci per curare o prevenire la malattia
- Se tra questi lo studio identifica delle situazioni in cui si può intervenire dall'esterno (con un farmaco), si studiano le caratteristiche che questo “farmaco” deve avere per essere ragionevolmente efficace.
- Prove cliniche in condizioni altamente controllate per valutare sicurezza ed efficacia
- Sottomissione alle autorità regolatorie di tutta la documentazione a supporto del nuovo farmaco.
- Approvazione o negazione della autorizzazione al commercio

# Come viene controllato un farmaco

- Il controllo del farmaco si basa su una serie di analisi di laboratorio e viene effettuato su precisi aspetti secondo regole consolidate
- Le analisi sono sviluppate e quindi scelte per essere in grado di garantire che il farmaco
  - Contenga solo quello che deve contenere
  - Non sia deteriorato
  - Abbia una quantità giusta di principio attivo e di eccipienti
  - Corrisponda a quanto dichiarato dalla ditta quando invia la documentazione per la autorizzazione
- Le analisi consentono di identificare un farmaco “non buono “ quale ad esempio un farmaco “contraffatto”

# Produzione dei farmaci

- I farmaci devono essere prodotti in condizioni controllate al fine di garantire la qualità del prodotto, la riproducibilità del processo e quindi, indirettamente, la loro sicurezza ed efficacia;
- Tale garanzia viene fornita dal rispetto puntuale, da parte del produttore, delle Norme di Buona Fabbricazione (NBF) dei medicinali (Good Manufacturing Practice – GMP).

# cGMP e produzione

- La Good Manufacturing Practice (cGMP) rappresenta un insieme di concetti che individuano aspetti importanti nella produzione di un farmaco. Tali aspetti sono sostanzialmente distinguibili in
  - Aspetti gestionali
  - Aspetti di layout del sito
  - Aspetti normativi
- L'applicazione delle Linee Guida cGMP non è su base volontaria ma è obbligatoria per legge
- Le Linee Guida che costituiscono il sistema cGMP hanno una struttura varia costituita in genere da una serie di “statement” cui fare riferimento.

# Normativa

- Europea

- COMMISSION DIRECTIVE 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
- cfr . sito European Medicines Agency :  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000154.jsp&mid=WC0b01ac0580027088](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000154.jsp&mid=WC0b01ac0580027088)

- Nazionale

- Recepimento direttiva 2001/83 e della stessa 2003/94 nel DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n.219 Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. (G.U. Serie Generale n. 142 del 21 giugno 2006)
- Cfr. sito AIFA : <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/ispezioni>



# Riferimenti internazionali

- World Health Organisation (WHO) <http://www.who.int/en/>
- Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) <http://www.picscheme.org/>
- International Conference on Harmonisation (ICH) <http://www.ich.org/>
- Food and Drug Administration (FDA) <http://www.fda.gov/>
- Manufacturers' Associations





# Aspetti cGMP da considerare per definire le caratteristiche strutturali e gestionali delle officine farmaceutiche

- Site Master File (SMF)
- Good Manufacturing Practice (GMP), in italiano Norme di Buona Fabbricazione (NBF), spesso indicate anche come cGMP (*current* GMP) per specificare che si fa sempre riferimento allo stato dell'arte e agli aggiornamenti attuali.
- Validation Master Plan (VMP), che è parte delle GMP ma che richiede una specifica sottolineatura vista la sua importanza

# Site Master File (SMF)

- La struttura del SMF può essere agevolmente desunta dal relativo documento della PIC/S, scaricabile dal sito della Associazione [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org) e dal sito dell'AIFA [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)
- Il SMF contiene specifiche informazioni relative al sistema di assicurazione della qualità, di produzione e di controllo di qualità della produzione farmaceutica che viene svolta presso il sito.
- Il SMF consente di mantenere aggiornata la descrizione della struttura e dei processi che in essa si svolgono.
- Consente inoltre al team ispettivo che svolgerà l'ispezione di documentarsi adeguatamente circa le caratteristiche globali della struttura e della gestione in atto nel sito.

# SMF

- Il SMF deve essere un documento succinto ma nello stesso tempo completo, aggiornato regolarmente e gestito come un documento della qualità, con le indicazioni del numero di revisione, del redattore, di chi lo ha controllato e di chi lo ha approvato.
- il SMF deve contenere delle planimetrie indicative ma aggiornate che indichino la disposizione per dei locali e delle varie fasi della produzione e del controllo.
- Importanti sono infine le indicazioni amministrative del sito, quali quelle relative agli atti di nomina della QP, l'indirizzo sia della azienda che della sede legale

# GMP

- Una officina farmaceutica deve essere conforme alle prescrizioni delle GMP, conformità che deve essere confermata attraverso le visite ispettive della Autorità Competente.
- Le GMP sono, per i farmaci, disposizioni obbligatorie come definito dal decreto legislativo 219, art.58 e art.60.
- Il responsabile della produzione in un sito GMP e la “Persona Qualificata” (Qualified Person – QP) nominata in Italia con una determina dall’AIFA

# cGMP

## current Good Manufacturing Practice

- Capitoli di natura generale, applicabili sempre e per tutte le tipologie di produzione farmaceutica (1-9)
- Allegati (Annexes) che identificano specifici settori per i quali ulteriori aspetti additivi devono essere ulteriormente sviluppati (allegati da 1 a 17 e 19).
- I capitoli generali e altri documenti sono raggruppati in tre parti, la Parte I (capitoli generali), la Parte II (produzione Materie Prime – ex allegato 18) e la Parte III (Related documents – incluso ex allegato 20).

# Parte I



# cGMP- Capitoli Generali

- CHAPTER 1 – Pharmaceutical Quality System
- CHAPTER 2 – Personnel
- CHAPTER 3 – Premise and Equipment
- CHAPTER 4 – Documentation
- CHAPTER 5 - Production
- CHAPTER 6 – Quality Control
- CHAPTER 7 – Outsourced activities
- CHAPTER 8 – Complaints and Product Recall
- CHAPTER 9 – Self Inspection



# CHAPTER 1 – Pharmaceutical Quality System

- Principle
- *Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)*
- Good Manufacturing Practice for Medicinal products (GMP)
- *Quality Control*
- *Product Quality Review*
- *Quality Risk Management*





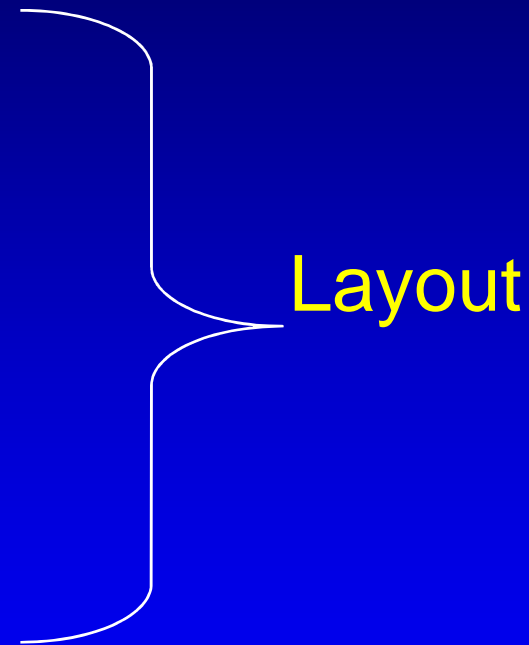
# CHAPTER 2 – PERSONNEL

- Principle
- General
- Key Personnel
- *Training*
- Personal Hygiene



# CHAPTER 3 - PREMISES AND EQUIPMENT

- Principle
- Premises
  - General
  - Production Area
  - Storage Areas
  - Quality Control Areas
  - Ancillary Areas
- Equipment



# CHAPTER 4 – DOCUMENTATION

- Principle
- General
- Documents required
  - Specifications
  - Specifications for starting and packaging materials
  - Specifications for intermediate and bulk products
  - Specifications for finished products
- **Manufacturing Formula and Processing Instructions**
- Packaging Instructions
- **Batch Processing Records**
- **Batch Packaging Records**
- Procedures and records
  - Receipt
  - Sampling
  - Testing
  - Other



## CHAPTER 5 - PRODUCTION

- Principle
- General
- Prevention of cross-contamination in production
- Validation
- Starting materials
- Processing operations Intermediate and bulk products
- Packaging materials
- Packaging operations
- Finished products
- Rejected, recovered and returned materials



# CHAPTER 6 - QUALITY CONTROL

- Principle
- General
- **Good Quality Control Laboratory Practice**
  - Documentation
  - Sampling
  - Testing
  - Ongoing stability programme
  - Technical transfer of testing methods



# CHAPTER 7 – OUTSOURCED ACTIVITIES

- Principle
- General
- The Contract Giver
- The Contract Acceptor
- **The Contract**



# CHAPTER 8 – COMPLAINTS, QUALITY DEFECTS AND PRODUCT RECALL

- Principle
- Personnel and Organisation
- Procedures for handling and investigating complaints including possible quality defects
- Investigation and Decision-making
- Root Cause Analysis and Corrective and Preventative Actions
- Product Recalls and other potential risk-reducing actions



# CHAPTER 9 - SELF INSPECTION

- Principle





# Parte II

- Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials (ex Annex 18 GMP Guide for active pharmaceutical ingredients)

**EudraLex**

**The Rules Governing Medicinal Products in the European Union  
Volume 4**

**Good Manufacturing Practice**

**Medicinal Products for Human and Veterinary Use**

**Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials**

**Status of the document: Revision.**

**Reasons for changes:** A revision to section 1.2 to take into consideration the completed revision of various Annexes to the GMP guide and hence Part I can no longer be followed for active substances used at starting materials. Furthermore, clarification of the relationship between section 17 of this Part II and the forthcoming guidelines on Good Distribution Practices for active substances for medicinal products for human use has been added to section 1.2. An obsolete reference to Annex 20 in section 2.21 has been amended.



# Part II - GMP Guide for active pharmaceutical ingredients

- 1 Introduction
- 2 Quality Management
- 3 Personnel
- 4 Buildings and Facilities
- 5 Process Equipment
- 6 Documentation and Records
- 7 Materials Management
- **8 Production and In-Process Controls**
- 9 Packaging and Identification  
Labelling of APIs and Intermediates
- 10 Storage and Distribution
- 11 Laboratory Controls
- **12 Validation**
- **13 Change Control**
- 14 Rejection and Reuse of Materials
- 15 Complaints and Recalls
- 16 Contract Manufacturers  
(including Laboratories)
- 17 Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers
- **18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation**
- 19 APIs for Use in Clinical Trials
- 20 Glossary



**Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing**

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediates	Isolation and purification	Physical processing and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing and packaging
API consisting of atomized or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/atomizing			Physical processing and packaging
Biotechnology (fermentation/cell culture)	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing and packaging
"Classical" Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing and packaging



# Allegati



# Annexes

- Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products
- Annex 2 Manufacture of biological medicinal products for human use
- Annex 3 Manufacture of radiopharmaceuticals
- Annex 4 Manufacture of veterinary medicinal products other than Immunologicals
- Annex 5 Manufacture of immunological veterinary medical products
- Annex 6 Manufacture of medicinal gases
- Annex 7 Manufacture of herbal medicinal products
- Annex 8 Sampling of starting and packaging materials
- Annex 9 Manufacture of liquids, creams and ointments
- Annex 10 Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation
- Annex 11 Computerised systems
- Annex 12 Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products
- Annex 13 Manufacture of investigational medicinal products
- Annex 14 Manufacture of products derived from human blood or human plasma
- Annex 15 Qualification and validation
- Annex 16 Qualified person and batch release
- Annex 17 Parametric release
- Annex 19 Reference and retention samples



# Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products

- Principle
  - General
  - Isolator technology
  - Blow/fill/seal technology
  - Terminally sterilised products
  - **Aseptic preparation**
  - **Personnel**
  - **Premises**
  - **Equipment**
  - **Sanitation**
  - Processing
  - Sterilisation
  - Sterilisation by heat
  - Moist heat
  - Dry heat
  - Sterilisation by radiation
  - Sterilisation with ethylene oxide
  - **Filtration of medicinal products which cannot be sterilised in their final container**
  - Finishing of sterile products
  - Quality Control
- } **Layout**

# Prodotti sterili

- Produzione in asepsi
  - Locali adeguatamente strutturati
  - Isolatori
- Produzione in condizioni controllate e sterilizzazione terminale
  - Blow/fill/seal technology
  - Sterilizzazione a calore umido e a calore secco
  - Sterilizzazione mediante radiazioni
  - Sterilizzazione mediante ossido di etilene



# Annex 2 Manufacture of biological medicinal products for human use

- **Scope**
- Principle
- **Personnel**
- **Premises and Equipment**
- Animal quarters and care
- Documentation
- Production
- **Starting materials**
- **Seed lot and cell bank system**
- Operating principles
- Quality control



# Annex 11 Computerised systems

- Principle
- Risk management
- Personnel
- Suppliers and service providers
- Validation
- Data
- Accuracy check
- Data storage
- Printouts
- Audit trails
- Change and configuration management
- Periodic evaluation
- Security
- Incident management
- Electronic signature
- Batch release
- Business continuity
- Archiving



**Medicinal Products for Human and Veterinary Use**  
**Annex 13**

**Investigational Medicinal Products**

<p><b>Document History</b></p> <p>Revision to reinforce the principle of independence between production and quality control functions in cases where the number of personnel involved is small.</p> <p>Changes to sections 36 and 37 to supplement, for investigational medicinal products, the guidance for reference and retention samples given in Annex 19.</p> <p>An additional note has been introduced to clarify the meaning of "reconstitution" as referred to in article 9.2 of Directive 2005/28/EC.</p> <p>The content of the Batch Certificate referred to in Art. 13(3) of Directive 2001/20/EC, agreed following a separate public consultation, has been added as an attachment.</p> <p>A few editorial changes have been made to sections not consulted upon in the interests of updating references and consistency with terminology used throughout the GMP Guide.</p>	<p align="center">February 2008</p>
<p>Public consultation</p>	<p>April 2008 until January 2009</p>
<p>Adopted by the European Commission</p>	<p>31 January 2010</p>
<p>Deadline for coming into operation</p>	<p>31 July 2010</p>

# Annex 13 Manufacture of investigational medicinal products

- Introduction
- Glossary
- Quality Management
- Personnel
- Premises and Equipment
- Documentation
  - Order
  - **Product specification file**
  - Manufacturing formulae and processing instructions
  - Table of contents
  - Packaging instructions
  - **Labelling instructions**
  - Manufacturing and packaging batch records
- Production
  - Starting materials
  - Manufacturing operations
  - Principles applicable to comparator product
  - Randomisation code
  - Blinding operations
- **Quality Control**
  - Release of batches
  - Free movement
  - Contract Manufacture and Contract Analysis
  - Complaints
  - Recalls and returns
- **Shipping - Returns - Destruction**
  - Shipping
  - Returns
  - Destruction



# Annex 14 Manufacture of products derived from human blood and human plasma

- Principle
- Glossary
- **Quality Management**
- Premises and Equipment
- **Blood and Plasma collection**
- **Traceability and post collection measures**
- Production and Quality Control
- Retention of samples
- Disposal of rejected blood, plasma or intermediates

# Annex 15 Qualification and validation

- Principle
- Organising and planning for qualification and validation
- Documentation, including VMP
- **Qualification stages for equipment, facilities, utilities and systems**
- **Design qualification**
- **Installation qualification**
- **Operational qualification**
- **Performance qualification**
- Qualification of established (in-use) facilities, systems and equipment
- Process validation
- General
- Prospective validation
- Concurrent validation
- Traditional process validation
- Continuous process verification
- Hybrid approach
- Ongoing process verification during Lifecycle
- Verification of transportation and packaging
- Qualification of utilities
- Validation of test methods
- **Cleaning validation**
- **Change control**
- Glossary



# Validation Master Plan

- L'annesso 15 descrive i punti chiave relativi alla qualifica e alla convalida in ambito farmaceutico.
- Nonostante l'annesso 15 contenga tutti gli elementi di maggior interesse per gestire sia l'analisi del rischio che il processo di convalida e qualifica di attrezzature, aree e processi, la PIC/S ha emesso una Linea Guida per indirizzare correttamente e armonizzare i contenuti dei documenti che ricadono sotto l'annesso 15 stesso.
- Il VMP deve presentare una overview dell'intera operazione di validazione presso l'officina, con un preciso inventario di tutto quanto - processi, ambienti, apparecchiature, ecc. - necessari di una convalida
- Questa overview è fondamentale per il management per programmare, per chi deve effettuare le convalide per controllare che il piano di convalida proceda nei tempi prefissati e per gli ispettori delle varie autorità regolatorie per capire come la problematica della convalida venga gestita presso l'Officina.
- Il VMP, al pari del SMF, deve essere conciso e completo, e indicare gli oggetti dell'approccio di convalida.
- Elementi fondamentali del processo di convalida che sostengono la struttura del VMP sono rappresentati da documenti di Installation Qualification (IQ) e Operational Qualification (OQ), e dai documenti di Process Validation and Cleaning Validation, che ne completano la struttura.

# Parte III

- Site Master File (SMF)
- Quality Risk management (ICH Q9)
- Note for guidance on Pharmaceutical quality systems (ICH Q10)
- Mutual Recognition Agreement – Batch Certificate (Internationally harmonised requirements for batch certification)
- Guideline on setting health based exposure limits (shared facilities)
- Guidelines on the formalised risk assessment for ascertain the appropriate GMP for excipients



# Annex 20 Quality Risk Management

- The old GMP Annex 20 corresponds to ICH Q9 guideline on Quality Risk Management.
- To ensure coherence, GMP Part I, Chapter 1 on Quality Management, has been revised to include aspects of quality risk management within the quality system framework.
- *Risk management* principles are effectively utilized in many areas of business and government.
- The purpose of this document is to offer a systematic approach to quality risk management

# ICH approach – Q9

- Quality risk management
  - Importance of a Pharmaceutical Quality System (see Q10)
  - Inspections
- *risk* is defined as the combination of the probability of occurrence of *harm* and the *severity* of that harm.
- Principles of quality risk management
  - Evaluation of the risks and management

# ICH Q9 annexes

- Annex 1
  - Risk management methods and tools
  - Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
  - Hazard Operability Analysis (HAZOP) )(risk associated with deviations)
- Annex 2
  - Potential Applications for Quality Risk Management
  - Auditing and inspections
  - Quality risk management and production, control and equipment

# Rispetto delle GMP

- Il rispetto accurato delle GMP ha un notevole impatto sul costo globale di produzione di un farmaco;
- Il mantenimento di tutte le condizioni richieste richiede una serie di attività non rinunciabili: **ad es.**
  - Qualifica degli impianti
  - Manutenzione e controllo di tutte le utilities (aria , acqua , vapore, etc)
  - Convalida di processo e definizione di controlli «in process»
  - Qualifica degli apparecchi per analisi e convalida dei metodi
  - Tracciabilità e qualifica dei fornitori sia di principio attivo che di eccipienti
  - Formazione del personale
  - Gestione in qualità della produzione
  - Monitoraggi vari



# Mancato rispetto GMP



# Esempi di impatto del mancato rispetto delle GMP

- Apparecchiature di processo non mantenute
  - Cleaning inadeguato - Prodotto cross-contaminato
  - Dosaggi non corretti, lotti non omogenei, contenuto di principio attivo non uniforme.
- Controlli analitici scadenti
- Conservazione inadeguata
- Tracciabilità dei fornitori e qualità del materiale acquistato non presenti
- Batch record incompleti o non aggiornati

# Conseguenze

- Tanto più evidente il distacco dalle GMP tanto maggiore il rischio di produrre involontariamente medicinali con difetti di varia natura e in qualche caso potenzialmente pericolosi.
- Se tale scostamento è motivato non da trascuratezza ma da specifica volontà di truffare, i rischi legati al mancato rispetto delle GMP sono enormi tanto più lontani sono dalla norma gli standard produttivi utilizzati.

# Conclusioni

- Le cGMP gestiscono la produzione dei farmaci
- Sono disposizioni obbligatorie per legge
- La corrispondenza con le stesse viene verificata mediante ispezione periodica
- Nell'ambito della EU (e altri paesi con i quali vige un accordo di Mutuo Riconoscimento) le ispezioni effettuate in uno Stato Membro dagli ispettori di quello stato devono essere riconosciute dagli altri Stati Membri
- Responsabilità fondamentale assegnata alla PQ
- Linee Guida europee ed internazionali esistenti ma che richiedono una interpretazione armonizzata non sempre esistente.

