

Riflessioni sul nuovo Annex 1 del 22 Agosto 2022

I. Morlacchi (Consulente)

A 4 anni dalla prima stesura del dicembre 2017 (piena di imprecisioni, all'apparenza redatta da esperti senza legami con la realtà industriale) e a 2 anni dalla seconda stesura dell'Annex 1 del febbraio 2020, finalmente è stata pubblicata la sua versione definitiva. Per contro le autorità sanitarie sembrano avere già adottato le versioni draft come riferimento nel corso delle ispezioni alle officine farmaceutiche. Certo il salto dalla versione corrente del 2008 è drammatico in termini di novità e cambiamenti: dalle 16 pagine dell'attuale si è passati alle 52 della nuova stesura, è stata di fatto introdotta l'obbligatorietà di adottare sistemi barriera, sono stati introdotti nuovi elementi (la *Contamination Control Strategy* su tutti) ed è stato ampliato lo scopo del documento.

Mi domando perché, con la nuova versione dell'Annex1, l'introduzione dei **sistemi barriera** debba venire imposta *d'emblée* con una normativa, tenendo conto che questi sistemi sono stati introdotti a partire dalla metà degli anni 80 e sono stati continuamente migliorati e resi sicuri.

Perché a distanza di 40 anni ancora ci sono aziende che lavorano con sistemi aperti?

Quali azioni sono state fatte dalle autorità regolatorie per l'introduzione graduale dei sistemi barriera?

Perché ancora negli ultimi 20 anni sono state costruite e/o approvate camere bianche aperte e/o sistemi discontinui? (il tunnel di deprogenazione è stato introdotto negli anni '70 da Farmitalia Carlo Erba). Nuovi reparti nati già vecchi!

Eppure la normativa europea con le leggi 1991/356/CE e 2003/94/CE ai rispettivi articoli 5 recita: "*The manufacturer shall regularly review his manufacturing methods in the light of scientifically and technological progress*" obbligando i produttori ad aggiornare le loro tecnologie e a fare investimenti in nuove strutture tenendo conto dello stato dell'arte dei progressi tecnologici.

Il mio sospetto è che la principale ragione del ritardo nell'approvazione del nuovo Annex1 siano state le rimostranze di quei produttori che lavorano ancora con sistemi aperti perché la maggior parte di costoro probabilmente deve affrontare con grandi difficoltà lo sforzo economico necessario per passare ai sistemi barriera.

Le riempitrici tradizionali non sono tutte adattabili per essere trasformate in RABS e quelle che lo fossero dovrebbero essere inviate al costruttore, il che richiederebbe fermi produttivi importanti (qualifica, convalida, media fill, approvazione, ecc.) che avrebbero ripercussioni sul fatturato aziendale. Molto meglio pianificarne la sostituzione.

I fabbricanti che lavorano ancora con sistemi aperti, da subito se non lo hanno già fatto, devono fare una **gap analysis** dell'esistente per valutare e pianificare gli investimenti e le risorse necessarie per adeguare le loro strutture alle disposizioni del nuovo Annex 1.

Questi i principali punti da rivedere criticamente:

- 1) Revisione critica del sistema di qualità aziendale (*Quality Management System*)
- 2) Revisione critica del layout: è rispettata la regola del "*one way*" (no incroci sporco-pulito)?
- 3) I locali e le finiture sono idonei? Gli spazi operativi sono adeguati?
- 4) I sistemi di controllo ambientali sono stati definiti sulla base di una analisi del rischio e rispondono alla norma ISO 14644?
- 5) I sistemi computerizzati sono convalidati o convalidabili?
- 6) Le macchine di produzione che non lo sono possono essere riconvertite in RABS?
- 7) I principi del *Data Integrity* sono applicati sia agli strumenti di laboratorio sia alle attrezzature di produzione?
- 8) La gestione della documentazione è corretta?

Di seguito parte dei punti modificati e/o introdotti dal nuovo Annex 1 per cui deve essere eseguita la gap analisi:

- 1) Applicazione del QRM inserito nei principi generali (1)
- 2) Uso dei sistemi barriera (2.1)
- 3) Introduzione della CCS con l'elenco degli elementi da includere (2.3 e 2.5)
- 4) Enfaticizzazione della gestione delle deviazioni, CAPA (3.2)
- 5) L'uso di sistemi diversi da RABS e isolatori deve essere giustificato (4.3)
- 6) Rinforzo del PQS con riferimento al capitolo 1 (3)
- 7) Richiamo all'uso dei sistemi barriera (4.3)
- 8) Precisazioni su come devono essere fatti i locali e le porte (4.5 – 4.17)
- 9) Capitolo sulle RABS (4.18 – 4.24)
- 10) Il VHP è considerato un disinfettante e non uno sterilizzante (4.39)
- 11) Richiamo all'Annex 15 per le qualifiche (4.24)
- 12) Intervalli e test di qualificazione per le classi A, B e C, D (4.32)
- 13) Uso periodico di uno sporicida (4.36), necessità di convalida della pulizia (4.34)
- 14) Necessità di avere solo detergenti e disinfettanti sterili per le pulizie in classe A/B (4.35)
- 15) Necessità di definire i controlli/monitoraggi dell'attrezzatura nel URS (5.1 – 5.8)
- 16) Verificare la conformità delle utilities alle richieste dell'annex (6.1 - 6.22)
- 17) Formazione, addestramento e vestizione del personale nelle aree classificate (7.1- 7.18)
- 18) Richiamo alla CCS per la produzione in asepsi, ampliamento della tabella con le operazioni da eseguirsi nelle varie classi, definizione degli holding time per le tutte le fasi del processo, nuovi criteri di accettazione e conduzione del media fill (8.7 – 8.19)
- 19) Filtrazione sterilizzante, richiesta di test di integrità del filtro in linea (8.84 vi)
- 20) Identificazione dei microrganismi ritrovati nelle classi A e B e possibilmente anche nelle classi C e D (9.31)
- 21) Liofilizzazione e trasporto dei vials (8.121 – 8.126)
- 22) Nuove regole per gli APS (9.32 -9.45)

Vorrei inoltre fare alcune **preliminari considerazioni** su questo nuovo Annex 1

1. Non capisco come sia possibile che, da un punto di vista controlli, i sistemi aperti vengano trattati come quelli chiusi. Che senso ha mettere piastre da deposizione in un isolatore? Che senso ha l'obbligo di avere flusso d'aria unidirezionale in un isolatore.. Gli isolatori sarebbero più semplici, costerebbero meno e potrebbero essere diffusi più velocemente nell'industria farmaceutica. Le RABS aperte o chiuse hanno costi importanti ma non consentono risparmi perché le analisi da fare sono le stesse dei sistemi aperti e anche maggiori (es. guanti), inoltre l'operatività è più complicata. Gli isolatori al contrario sono sì molto più costosi ma consentono risparmi significativi (spazi ridotti, classe di pulizia circostante C o D, costi di vestizione ridotti) e garantiscono la sicurezza del prodotto al 100% (mantengono la pressione e non ci sono contatti con gli operatori, vengono puliti e decontaminati in modo automatico).
2. Perché mi si dice di applicare sempre i principi del QRM se poi devo sempre attenermi a disposizioni prescrittive che non tengono conto della mia analisi del rischio? In qualche caso disposizioni prescrittive perfino divergenti dalla linea guida della PDA (*Points to consider for aseptic processing Part 1 January 2015*) cui gli stessi estensori del nuovo Annex 1 hanno fatto riferimento (es. velocità dell'aria nel flusso unidirezionale, PUPSIT).
3. Rilevo anche alcune ambiguità:
 - Punto 4.3: .. *"Any alternative approach should be justified"*. Quindi si può ancora lavorare con i sistemi aperti, trovando le opportune giustificazioni.
 - Punto 4.4: *"... Direct interventions by operators in class A without barriers should be minimized."* Vuol dire che gli operatori possono operare all'interno della classe A?

- Punto 4.15: *"The airflow through different classes should be visualized"*. Si devono eseguire smoke test anche nelle classi B, C e D? Che senso ha, disponendo del monitoraggio in continuo delle pressioni differenziali tra locali di differente classe?
 - Punto 4.19: Obbligatorietà del flusso unidirezionale negli isolatori aperti. Qual è il rationale che vuole negli isolatori gli stessi requisiti dei sistemi aperti?
 - Punto 4.22 ii: *"... the disinfection should be validated"*. Ma se la disinfezione è manuale, non è possibile convalidarla!
 - Punto 4.30: è in contrasto con la guideline PDA *"Point to consider for aseptic processes"* Part I Topic A.1 e A.2
 - Punto 4.31: Obbligatorietà delle piastre da deposizione. Queste piastre, dati il numero elevato di ricambi d'aria nella classe A, si disidratano velocemente e dovrebbero essere sostituite almeno ogni 3 ore con interventi a *"cuore aperto"* nella classe A; ma al punto 9.4 si dice *"Sampling methods should not pose risk of contamination to the manufacturing operations."*
 - Punto 8.10: la tavola 4 elenca tra le attività delle operazioni da eseguirsi in classe A il carico del liofilizzatore, ma da nessuna parte viene precisato in che classe deve eseguire lo scarico. Il punto 6.27 è il solo ad affermare che la ghieratura deve avvenire in ambiente di grado A, quindi tacitamente si implica che i vials tappati devono essere trattati in grado A.
 - Punto 8.87: *"PUPSIT"* per il quale il test di integrità prefiltrazione debba essere fatto in linea, aumentando complicazioni e rischi per il prodotto. Anche in questo caso l'Annex è in disaccordo con la guideline PDA *"Point to consider for aseptic processes"* Part I Topic J.1 *" che afferma: "There is no scientific evidence that a non-integral filter pre-use will not be detected by a post-use integrity test."*
 - Punto 8.123: *"... Lyophilizer that are manually loaded or unloaded with no barrier technology separation should be sterilized before each load. ..."* Ma allora il carico/scarico può essere fatto in classe diversa dalla A !?
 - Punto 8.126: si dice che il trasferimento dei vials al liofilizzatore deve essere fatto in grado A, ma se il trasporto e il carico non viene fatto in modo semiautomatico o automatico e vengono usati i classici carrelli a flusso laminare come si giustifica il carico/scarico eseguito dagli operatori in una classe, che dato il loro intervento, non può dirsi A.
4. L'anno di tempo concesso per adeguarsi al nuovo Annex 1, e i due per la parte liofilizzazione, sono chiaramente insufficienti, a meno che le officine non si siano mosse con anticipo dopo l'uscita del primo draft. Passare dalle cleanroom aperte con sistemi barriera richiede almeno 2 anni e almeno 3 la parte liofilizzazione, a meno che non si ritenga di tollerare il carico/scarico manuale con la protezione LAF solo durante il trasporto dei flaconi. Tutto ciò senza considerare anche l'importo non indifferente degli investimenti.

A margine di quanto sopra, mi piacerebbe che le aziende si uniformassero davvero ai dettami del nuovo Annex 1. Di seguito un esempio della fantasiosa applicazione della precedente versione.

Mentre l'Annex 1 2008 recita come deve essere l'abbigliamento nei vari ambienti classificati, le aziende decidono diversamente applicando regole interne molto più stringenti senza una reale motivazione, o meglio senza una analisi del rischio. Non contesto che debba essere abbigliato come un astronauta per entrare in un'area di confezionamento (dove è presente materiale cartaceo!), vorrei sapere perché e sapere quali sono le motivazioni. Così mi capita visitando le aziende di trovarmi di fronte a situazioni molto diverse che si discostano dalle indicazioni dell'Annex 1 corrente. (es. abbigliamento da classe C per entrare in classe D; passaggio da classe D a classe B, unico spogliatoio di ingresso/uscita nella classe B, ecc.)

Perché le norme non vengono applicate nello stesso modo in tutte le aziende, in modo da consentire alle autorità di valutare in modo uniforme l'aderenza delle aziende alle GMP?

Mi auguro che la **CCS** di nuova introduzione non comporti l'irrigidimento di tutte le misure, ma si applichi secondo i principi del QRM. Altrimenti, molto probabilmente, avremo una pesante ripercussione sui costi e quindi sul prezzo del farmaco al paziente.

Per questi aspetti, il nuovo Annex mi sembra scritto come certe leggi che possono comunque essere interpretate secondo convenienza.