

ANEXA 17

ELIBERAREA PARAMETRICĂ

1. Principiu

1.1 Produsele medicinale trebuie să respecte specificațiile aprobate și, în mod normal, conform cerințelor BPF, pot fi eliberate pe piață prin efectuarea unui set complet de teste a substanțelor active și / sau produselor finite, așa cum sunt definite în autorizația de comercializare sau în autorizația de testare clinică. În circumstanțe specifice, în situația autorizării, pe baza cunoștințelor produsului și a înțelegerii procesului, informațiile colectate în timpul procesului de fabricație pot fi utilizate în loc de testarea produsului final pentru eliberarea seriei. Orice activități separate necesare pentru această formă de eliberare a lotului trebuie integrate în cadrul Sistemului farmaceutic de calitate.

2. Scop

2.1 Acest document are ca scop stabilirea cerințelor privind aplicarea testării pentru eliberarea în timp real (TETR) și a eliberării parametrice, în cazul în care controlul parametrilor critici și atributele materialelor relevante sunt autorizate ca o alternativă la testarea finală de rutină a substanțelor active și / sau a produselor finite. Un obiectiv specific al acestei linii directoare este aplicarea TETR în orice etapă a procesului de fabricație și la orice tip de produse finite sau substanțe active, inclusiv la intermediarii acestora.

3. Testarea pentru eliberarea în timp real (TETR)

3.1 Conform TERT, o combinație de monitorizări și controale în proces poate înlocui, atunci când sunt autorizate, testarea produsului final ca parte a deciziei de eliberare a lotului. Este necesară interacțiunea cu toate autoritățile de reglementare relevante înainte și în timpul procesului de evaluare anterioară aprobării reglementării. Nivelul de interacțiune va depinde de nivelul de complexitate al procedurii de control TERT aplicată de unitate.

3.2 La stabilirea strategiei TERT, trebuie să fie stabilite și îndeplinite următoarele criterii minime:

(i) Măsurarea și controlul în timp real a atributelor materialelor în proces și a parametrilor procesului trebuie să fie predictorii exacti ai atributelor corespunzătoare ale produsului finit.

(ii) Combinația validă a atributelor materialelor relevante evaluate și a controalelor de proces pentru a înlocui atributele produsului finit ar trebuie să fie stabilită prin dovezi științifice bazate pe cunoștințe ale materialului, produsului și procesului.

(iii) Măsurile combinate ale procesului (parametrii procesului și atributele materialului) și orice alte date ale testării generate în timpul procesului de fabricație trebuie să ofere o bază solidă pentru TERT și pentru decizia privind eliberarea lotului.

3.3 O strategie TERT trebuie integrată și controlată prin intermediul sistemului de asigurare a calității. Aceasta trebuie să includă sau să facă trimitere la cel puțin următoarele informații:

- managementul riscului calității, inclusiv o evaluare completă a riscurilor legate de proces, în conformitate cu principiile descrise în EudraLex, volumul 4, partea I capitolul 1 și partea a II-a capitolul 2,
- program de control al schimbărilor;
- strategia de control;
- programul de instruire specifică a personalului;
- politica de calificare și validare;
- deviație / sistem CAPA,
- procedura de urgență în cazul unei erori a senzorului / echipamentului de proces;
- program de evaluare / reevaluare periodică pentru a măsura eficacitatea planului TERT pentru asigurarea continuă a calității produselor.

3.4 În conformitate cu principiile descrise în EudraLex, volumul 4, partea I capitolul 1, partea a II-a capitolul 13 și anexa 15, programul de control al schimbărilor este o parte importantă a abordării în TERT. Orice modificare care ar putea avea un impact asupra producției și testării produsului sau a validării instalațiilor, sistemelor, echipamentelor, metodelor sau proceselor analitice, trebuie evaluată din punct de vedere a riscului pentru calitatea produsului și a impactului asupra reproductibilității procesului de fabricație. Orice modificare trebuie complet documentată și justificată prin aplicarea corectă a principiilor de management a riscurilor pentru calitate. După punerea în aplicare a schimbărilor, trebuie efectuată o evaluare pentru a

demonstra că nu există un impact nedorit sau dăunător asupra calității produsului.

3.5 Trebuie concepută o strategie de control, nu numai pentru a monitoriza procesul, ci și pentru a menține o stare de control și pentru a asigura producerea permanentă de produse de calitate corespunzătoare. Strategia de control trebuie să descrie și să justifice controalele selectate în proces, atributele materialelor și parametrii procesului care necesită să fie monitorizați de rutină și trebuie să se bazeze pe înțelegerea produsului, formulei și procesului. Strategia de control este dinamică și se poate schimba de-a lungul ciclului de viață al produsului, necesitând o abordare a managementului calității riscului și a managementului cunoștințelor. Strategia de control trebuie să descrie, de asemenea, planul de prelevare a probelor și criteriile de acceptare / respingere.

3.6 Personalul trebuie să beneficieze de o instruire specifică privind tehnologiile, principiile și procedurile TERT. Personalul-cheie ar trebui să dețină experiență, cunoștințe și capacitatea de a înțelege produsul și procesul. Implementarea cu succes a TERT necesită contribuții de la o echipă disciplinară multifuncțională cu experiență relevantă pe teme specifice, precum inginerie, analiză, modelare chimiometrică sau statistici.

3.7 Părți importante ale strategiei TERT sunt politica de validare și calificare, cu referire în special la metodele analitice avansate. O atenție deosebită trebuie să fie concentrată pe calificarea, validarea și gestionarea metodelor analitice în linie și pe line, unde sonda de prelevare este plasată în cadrul echipamentului de fabricație.

3.8 Orice deviație sau eșec al procesului trebuie investigate în detaliu și orice evoluție negativă care indică o schimbare a stării de control ar trebui să fie urmărită în mod corespunzător.

3.9 Învățarea continuă prin colectarea și analizarea datelor de-a lungul ciclului de viață al unui produs este importantă și ar trebui să facă parte din sistemul de asigurare a calității. Odată cu progresele tehnologiei, pot fi observate anumite tendințe ale datelor, intrinseci unui proces acceptabil în prezent. Producătorii ar trebui să evalueze datele din punct de vedere științific, în consultare, dacă este cazul, cu autoritățile de reglementare, pentru a determina cum sau dacă aceste tendințe indică oportunități de îmbunătățire a calității și / sau a consecvenței.

3.10 Când TERT a fost aprobată, această abordare trebuie utilizată de rutină pentru eliberarea lotului. În cazul în care rezultatele TERT eșuează sau au tendință spre eșec, o abordare TERT nu poate fi înlocuită cu testarea produsului final. Orice defecțiune trebuie investigată în detaliu și luată în considerare în decizia de eliberare a lotului, în funcție de rezultatele acestor investigații și trebuie să respecte conținutul autorizației de comercializare și cerințele GMP. Tendințele trebuie urmate în mod corespunzător.

3.11 Atributele (de exemplu, uniformitatea conținutului) care sunt controlate indirect prin TERT aprobate trebuie să apară în continuare în Certificatul de analiză pentru loturi. Metoda aprobată pentru testarea produsului final trebuie menționată, iar rezultatele sunt „Completate dacă sunt testate” cu o notă de subsol: „Controlată prin testare pentru eliberare în timp real”.

4. Eliberarea parametrică și sterilizarea

4.1 Această secțiune oferă îndrumări cu privire la eliberarea parametrică, care este definită ca eliberarea unui lot de produs sterilizat final pe baza unei revizuirii a parametrilor critici pentru controlul procesului, față de testarea produsului finit pentru sterilitate.

4.2 Un test al produsului finit pentru sterilitate este limitat în capacitatea sa de a detecta contaminarea, deoarece utilizează doar un număr mic de eșantioane în raport cu dimensiunea totală a lotului și, în al doilea rând, mediul de cultură poate stimula doar creșterea unor microorganisme, nu a tuturor. Prin urmare, un test de produs finit pentru sterilitate nu oferă decât oportunitatea de a detecta deficiențe majore în sistemul de asigurare a sterilității (ex. o deficiență care are drept rezultat contaminarea unui număr mare de recipiente cu produs și/sau contaminarea cu microorganisme specifice a căror creștere este susținută de mediul prescris). În schimb, datele obținute din controalele în proces (de exemplu, pre-sterilizarea încărcăturii microbiene = bioburden, sau monitorizarea mediului) și prin monitorizarea parametrilor relevanți pentru sterilizare pot oferi informații mai precise și mai relevante pentru a sprijini asigurarea sterilității produsului.

4.3 Eliberarea parametrică poate fi aplicată numai produselor sterilizate în recipientul final, folosind fie căldură umedă, căldură uscată, sau radiații

ionizante (degajare dozimetrică), în conformitate cu cerințele Farmacopeei europene.

4.4 Pentru a utiliza această abordare, fabricantul trebuie să aibă un istoric acceptabil privind conformitatea cu BPF și un program solid de asigurare a sterilității, pentru a demonstra un bun control și o bună înțelegere a procesului.

4.5 Programul de asigurare a sterilității ar trebui să fie documentat și să includă, cel puțin, identificarea și monitorizarea parametrilor critici ai procesului, dezvoltarea și validarea ciclului sterilizatorului, validarea integrității containerului/ambalajului, controlul bioburdenului, programul de monitorizare a mediului, planul de segregare a produsului, echipamente, programul de proiectare și calificare a facilităților și serviciilor, programul de întreținere și calibrare, programul de control al schimbărilor, instruirea personalului și, de asemenea, să includă o abordare bazată pe managementul riscului calității.

4.6 Gestionarea riscurilor este o cerință esențială pentru eliberarea parametrică și trebuie să se concentreze pe atenuarea factorilor care cresc riscul eșecului în realizarea și menținerea sterilității în fiecare recipient din fiecare lot. Dacă, pentru eliberarea parametrică, se ia în considerare un nou produs sau proces, atunci se va efectua o evaluare a riscurilor în timpul dezvoltării procesului, inclusiv o evaluare a datelor privind producția produselor existente, dacă este cazul. Dacă se ia în considerare un produs sau un proces existent, evaluarea riscului trebuie să includă o evaluare a datelor istorice existente.

4.7 Personalul implicat în procesul de eliberare parametrică trebuie să aibă experiență în domeniile: microbiologie, asigurarea sterilității, inginerie, producție și sterilizare. Calificările, experiența, competența și instruirea întregului personal implicat în eliberarea parametrică trebuie documentate.

4.8 Orice modificare care poate avea impact asupra asigurării sterilității trebuie să fie înregistrată în sistemul de control al schimbărilor și revizuită de personal competent, calificat și cu experiență în asigurarea sterilității.

4.9 Pentru a susține eliberarea parametrică, ar trebui elaborat un program de monitorizare a pre-sterilizării bioburdenului pentru produs și componente. Bioburdenul trebuie efectuat pentru fiecare lot. Locurile de prelevare a

recipientelor umplute înainte de sterilizare trebuie să se bazeze pe cazul cel mai rău și să fie reprezentative pentru lot. Orice organisme găsite în timpul testării bioburdenului trebuie să fie identificate pentru a confirma faptul că nu se formează spori, care pot fi mai rezistenți la procesul de sterilizare

4.10 Bio-burdenul produsului trebuie redus la minimum prin proiectarea corespunzătoare a locului de fabricație și a procesului prin:

- echipament adecvat și proiectare a instalațiilor care să permită curățare, dezinfectare și igienizare eficiente;
- proceduri detaliate și eficiente de curățare, dezinfectare și igienizare;
- utilizarea filtrelor de reținere a microorganismelor, acolo unde este posibil;
- disponibilitatea practicilor și procedurilor de operare care promovează igiena personalului și impune controlul adecvat al îmbrăcăminții;
- specificații microbiologice adecvate pentru materii prime, intermediari și adjuvanți în procesare (de ex. gaze)

4.11 Pentru produsele pe bază de apă sau pentru cele microbiologic instabile, trebuie să fie definit intervalul de timp dintre dizolvarea materiilor prime, filtrarea fluidelor produsului și sterilizare pentru a minimiza dezvoltarea bioburdenului și creșterea endotoxinelor (dacă este cazul).

Procesul de sterilizare

4.12 Calificarea și validarea sunt activități critice pentru a asigura că sterilizarea echipamentelor poate îndeplini în mod constant parametrii operaționali ai ciclului și că dispozitivele de monitorizare asigură verificarea procesului de sterilizare.

4.13 Recalificarea periodică a echipamentelor și revalidarea proceselor trebuie planificate și justificate în conformitate cu cerințele anexelor 1 și 15.

4.14 Măsurarea adecvată a parametrilor critici ai procesului în timpul sterilizării este o cerință critică într-un program de eliberare parametrică. Standardele utilizate pentru dispozitivele de măsurare a proceselor trebuie să fie specificate, iar calibrarea trebuie să fie urmărită în standardele naționale sau internaționale.

4.15 Parametrii critici ai procesului trebuie stabiliți, definiți și supuși reevaluării periodice. Intervalele de funcționare trebuie dezvoltate pe baza

procesului de sterilizare, capabilității procesului, limitelor de toleranță a calibrării și parametrilor critici.

4.16 Monitorizarea de rutină a sterilizatorului trebuie să demonstreze că în fiecare ciclu se realizează condițiile validate necesare pentru realizarea procesului specificat. Procesele critice trebuie monitorizate în mod specific în faza de sterilizare.

4.17 Înregistrările sterilizării trebuie să includă toți parametrii critici ai procesului. Înregistrările sterilizării trebuie verificate pentru respectarea specificațiilor, de cel puțin două sisteme independente. Aceste sisteme pot consta din două persoane sau un sistem computerizat validat, plus o persoană.

4.18 Odată ce eliberarea parametrică a fost aprobată de autoritățile de competente, deciziile privind eliberarea sau respingerea unui lot ar trebui să se bazeze pe specificațiile aprobate și pe revizuirea datelor critice privind controlul proceselor. Verificările de rutină ale sterilizatorului, modificările, abaterile, activitățile de întreținere de rutină, neplanificate și planificate, trebuie înregistrate, evaluate și aprobate înainte de eliberarea produselor pe piață. Nerespectarea specificației pentru eliberarea parametrică nu poate fi anulată de un produs finit care trece testul de sterilitate.

4. *Glosar*

Strategia de control - Un set planificat de controale, derivat din înțelegerea actuală a produsului și a procesului care asigură performanța procesului și calitatea produsului. Controalele pot include parametrii și atributele substanței active, componentelor și materialelor produsului medicinal, condițiile de operare ale instalațiilor și echipamentelor, controale în proces, specificațiile produsului finit și metodele asociate și frecvența de monitorizare și control.

Parametrii critici de proces - Un parametru de proces a cărui variabilitate are impact asupra unui atribut de calitate critic și, prin urmare, trebuie monitorizat sau controlat pentru a se asigura că procesul produce calitatea dorită.

Atribute de calitate critică - O proprietate fizică, chimică, biologică sau microbiologică care ar trebui să se încadreze într-o anumită limită, interval sau distribuție adecvate pentru a asigura calitatea dorită a produsului.

Eliberare parametrică - O formă de TERT. Eliberarea parametrică pentru produsul sterilizat final se bazează pe revizuirea documentației privind monitorizarea procesului (de exemplu, temperatura, presiunea, timpul pentru sterilizarea finală) și mai puțin pe testarea unei probe pentru un atribut specific. (Împreună cu respectarea cerințelor specifice BPF legate de eliberarea parametrică, aceasta asigură asigurarea dorită a calității produsului.) (Ghid EMA privind testarea în timp real a eliberării)

Testarea în timp real a eliberării - Capacitatea de a evalua și asigura calitatea produsului în timpul fabricației și / sau a produsului finit pe baza datelor de proces, care includ, de obicei, o combinație validă a măsurătorilor atributelor materialelor și controalelor în proces.

Stare de control - O condiție în care seria de controale oferă în mod constant asigurarea performanței continue a procesului și a calității produselor.