

Annual review 2021 EMA

עדכון ממפגש מפקחים מרץ 2022



רחל שימונוביץ'
מנהלת יחידת ה-GMP
במכון לבקורת ותקנים של חומרי רפואה

ANNUAL REVIEW 2021 EMA

יתרונות הפנדמיה או השלכותיה על ביקורות GMP:

הפנדמיה הזכיחה צורך בהרמוניזציה טובה יותר בין רשויות ואף בין מדינות בתוך אירופה. צורך בהסתמכות על רשויות well established (PICs). הורדת צורך בשכפול ביקורות, צורך בהרחבת היקף ההכרה הדדית

צורך בביצוע ביקורות שהינן ספציפיות לאתר ולטכנולוגיה ולא ספציפיות למוצר- דבר המאפשר אופטימיזציה של משאבים

שימוש נרחב יותר בביקורות היברידיות הכוללות סקירה מרחוק של מסמכים יחד עם ביקורת במתקן או ביקורת משותפת באתר עם רשות אחרת תוך שימוש בכלים וירטואליים.

המפגשים וההדרכות שבוצעו באמצעות Webinars הקטינו משמעותית הוצאות עבור הרשות על לינה ונסיעות ואפשרו ריבוי משתתפים בהדרכות.

ANNUAL REVIEW 2021 EMA

Annual Report – Highlights of 2021

The following GMP Guidance was adopted by the GMDP IWG and provided to the European Commission for publication in 2021;

- GMP for importers of medicinal products - Annex 21.
- Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders was finalised and published in July 2021.
- Guideline on the responsibilities of the sponsor with regard to handling and shipping of investigational medicinal products for human use in accordance with Good Clinical Practice and Good Manufacturing Practice.
- Chapter 4 / Annex 11 – Drafting groups have been formed but due to the on-going Covid-19 pandemic and the resulting strain on the EU network resources this work was deprioritised.

המסמכים הבאים אומצו על ידי ה-EMA והוגשו לנציבות האירופאית לדפוס

GMP ליבואנים: שאיננו מחדש אך מרכז את הדרישות. משית את האחריות לייבוא על הישויות המפורטות ב-MIA, דורש הכנת PQR על ידי היבואן, דורש גישה של ה-QP למסמכי האצווה בתדירות שתוצדק בניהול סיכונים, דורש ביצוע ביקורת באתר הייצור.

נייר עמדה ל-GMP של בעלי רישום: לפיו בעל הרישום אחראי על קבלנות משנה וחוזי איכות, ביקורות והסמכות, תקשורת עם אתרי הייצור לגבי מידע מתיק הרישום, שינויים והתחייבויות וכדומה, PQRs, פגמים באיכות, תלונות והחזרות, תחזוקה של אספקת מוצרים לשוק, פעילויות שיפור מתמיד

Annual Report – Highlights of 2021

- Concept papers for the update of Annex 4 Manufacture of Veterinary Medicinal Products Other Than Immunological Veterinary Medicinal Products, and Annex 5 Manufacture Of Immunological Veterinary Medicinal Products were finalized in collaboration with PIC/s and published for stakeholder consultation in October 2021.
- The following Questions and Answers were published during 2021.
 - Q&A on the principles of GMP for starting materials of biological origin for Gene therapy products;
 - Q&A on the GMPs applicable to the early manufacturing steps for comminuted plants and herbal extracts used as active substances.

ANNEX 4 & 5, הופצו להערות הציבור באוקטובר 2021
הופצו שאלות ותשובות בנושא חומרי מוצא ממקור ביולוגי למוצרי תרפיה תאית
ובנושא GMP ישים לשלבי ייצור מוקדמים של צמחים מפורקים ומיצויים המשמשים
כחומרים פעילים

Annual Report – Highlights of 2021

- Work continued on the inclusion of veterinary medicines in the operational scope of the EU – US Mutual Recognition Agreement.
- While preparatory work has started, due to the on-going Covid-19 pandemic and the resulting strain on the EU network resources, some provisions have been de-prioritised;
 - Recognising inspections performed by FDA/EMA outside EU/US territory (Third countries).
 - Apply the MRA for Pre-Approval Inspections (PAIs)
- Biological products, if registered by CBER => Preparatory work for the inclusion of vaccines and plasma derived products has recently started. The progress will depend on the circumstances linked to the pandemic, e.g. possibilities to conduct joint or observed physical inspections with FDA, as well as availability of EU NCA and FDA resources to engage in mutual assessment of equivalency for this type of products.

Classified as confidential by the European Medicines Agency

מתבצעת פעילות להכללת תכשירים וטרינריים להסכם ההכרה ההדדית בין EU ל-US כמו גם מוצרים ביולוגיים (חיסונים ומוצרים הנגזרים מפלסמה) ההתקדמות תלויה בפנדמיה כלומר ביכולת לבצע ביקורות עם FDA וקיום משאבים לביצוע הערכה הדדית לאקוויולנטיות של סוגי תכשירים אלו

Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products

As of 28th January 2022 replaces Directive 2001/82/EC within the overall aim of achieving 'Better Regulation' in the EU



11

- provides for a modern, innovative and fit for purpose legal framework
- gives incentives to stimulate **innovation**
- gives incentives to increase the **availability** of veterinary medicines
- strengthens EU action to fight **antimicrobial resistance**



החל מה-28 בינואר 2022 נכנסה לתוקף דירקטיבה נפרדת 2019/6 לתכשירים וטרינריים והחליפה את דירקטיבה 2001/82/EC לצורך יצירת מסגרת רגולטורית מתאימה יותר ומודרנית, מעודדת חדשנות וכן מחזקת את פעילות EU כנגד עמידות אנטימיקרוביאלית

1 Extension of WDA, API reg (and GDP in 2022) modules to veterinary medicines

Scope of Authorisation	
Human Medicinal Products: <input type="checkbox"/>	Veterinary Medicinal Products: <input type="checkbox"/>

2 Reference to the new legal basis Regulation (EU) 2019/6

3 Integration of MIA, GMP, API reg, WDA (and GDP in 2022) modules with OMS* → name and address of a company sourced from a standard dictionary

- Impact both human and veterinary scopes!
- Authorities are not able to add name and address of a company directly in EudraGMDP but such details should first be recorded in OMS.

ההשלכה של הדירקטיבה 2019/6 על ה-EUDRAGMDP:
הרחבת המודלים השונים (כגון אישורי הפצה לבתי מסחר, API REGISTRATION, GDP) לתכשירים וטרינריים, ייחוס לדירקטיבה החדשה והחשוב ביותר, אינטגרציה של המודולים עם OMS-ORGANISATION MANAGEMENT SERVICES דבר שאינו מאפשר יותר הכנסה חפזית של פרטי האתר כי אם מחייב בחירה מתוך ה-OMS

What does OMS integration mean for Industry stakeholders ?



As of 28 January 2022, companies should ensure that their details are correctly registered in OMS. Otherwise MIA, GMP, GDP (in future), WDA or API registrations cannot be issued in EudraGMDP!



Connecting to audio...

Cancel



- If the company is not in OMS a change request needs to be raised.
- OMS change request can be raised by anyone.
- It takes 5-10 days to approve the change request in OMS.
- EudraGMDP is synchronised with OMS every 30 minutes.

ההשלכה של השינוי ב-EUDRAGMDP על התעשייה:
החל מה-28 בינואר 2022, חברות צריכות לוודא כי הפרטים שלהם רשומים באופן תקין ב-OMS, אחרת לא ניתן יהיה לנפק אישורים ב-EUDRAGMDP. במידה וחברה איננה רשומה ב-OMS יש לרשום בקשה לשינוי, הבקשה תאושר תוך 5-10 ימים. אתר ה-EUDRAGMDP מסתנכרן עם OMS כל 30 דקות.

What does OMS integration mean for Industry stakeholders ?



OMS standardisation means that the addresses could be slightly different (e.g. presence, absence of commas) and that some information (e.g. units, trade names) will not appear as part of the official address.



- Trade names and related addressed will still be linked to the main company in OMS and will be retrieved as such in EudraGMDP.
- Additional details specific to the unit inspected will be added by the Authority using a free text field.

ההשלכה של השינוי ב-EUDRAGMDP על התעשייה:
המטרה הינה ליצור סטנדרטיזציה. ניתן יהיה לחפש חברה ב-EUDRA גם על פי הכתובת מה-OMS/
ייתכן כי מידע מסוים יהיה חסר. המפקחים יוכלו להוסיף פרטים נוספים בשדה של טקסט חפשי
באישור הרלוונטי במידה וחיוני.

- In 2021 Industry stakeholders were informed in writing about the upcoming changes by EMA and each Competent Authority.
- In October 2021 a webinar to [Industry](#) was also organised. Training recording, presentation and Q&A are available on the [EMA website](#).
- Instructions on how to have an OMS account and how to raise a change request are available in the presentation [Industry webinar – Introduction to OMS services and activities presented during](#).

ההשלכה של השינוי ב-EUDRAGMDP על התעשייה:
השינוי המתוכנן הוצג לתעשייה ב-2021, באוקטובר 2021 אורגן WEBINAR לתעשייה, המצגות כולל שאלות ותשובות נמצאות באתר ה-EMA. הוראות לגבי פתיחת בקשה לחשבון OMS קיימות במצגת



The following changes are planned to be completed in 2022:

1. Development of GDP module for veterinary to be used on a voluntary basis and related integration with OMS (impacting also the human scope).
2. Better visualisation of alternative trade names of organizations in EudraGMDP and accommodating extra details in the addresses in EudraGMDP.

במהלך 2022 מתכננים מודול GDP לוטרניריה שניתן יהיה לעשות בו שימוש על בסיס וולונטרי, שיפור הנראות של אלטרנטיבות שמות רשומים במערכת והוספת פרטים נוספים בכתובות

Concerns

- **Uncertainty on expectations re GMP for API and veterinary medicinal products**

- Implementation of the Regulation 2019/6 on Veterinary Medicinal Products (VMPs) re-GMPs effective Jan 2025 (Implementing Act)
- Uncertainty for interim period 2022 - 2025, there is concern that National inspectorates may widely vary in interpretation of current GMP for VMPs
- Changes in the specific national legislators e.g., on VMP used in clinical trials (Annex 4)
- Veterinary clinical trials for veterinary immunological products - not mentioned in the Annex 5 concept paper

- **For consideration**

- A clear separation between food producing animals and pets as risks for human consumption is fundamentally different
- Specific needs of raw materials used in the veterinary sector.
- Sterility / aseptic levels for certain products regarding specific pharmaceutical forms should be reviewed and adapted to the reality and needs of the veterinary sector.
- Production facilities design and test plans should be based on a Risk Assessment to consider vet specific needs.

התעשייה של התכשירים הווטרינריים הביעה דאגה מכך שרגולציה 2019/6 (ANNEX 4&5) תכנס לתוקף בינואר 2025. חשש מאינטרפרטציה רחבה של מפקחים שינויים בחקיקות מקומיות, אין התייחסות לניסויים קליניים וטרינריים בנייר העמדה ל-ANNEX 5. ממליצים לבצע הפרדה בין בעלי חיים המייצרים מזון וחיות מחמד כסיכון לצריכת אנשים, מבקשים הקלות ברמות הסטריליות/אספטיות למוצרים מסוימים. המבנה של מתקנים ואתרי בדיקה יתבססו על ניהול סיכונים על מנת להתחשב בצרכים הספציפיים לוטרינריה

Covid-19 Pandemic & Need for Regulatory flexibility

- EC/EMA/HMA recognised the severity of the current circumstances and proposed regulatory flexibility until the end of the COVID-19 restrictions.
- GMDP IWG developed GMDP flexibilities and EC published these in the Q&A on regulatory expectations for medicinal product for human use during the Covid-19
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/guidance_regulatory_covid19_en.pdf
- https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/ah_vet-med_covid-19_qandas.pdf
- Automatic extension of validity date for the GMP certificates that can be used to support regulatory submissions.
- Product specific GMP flexibilities for crucial medicines.
- Non-product specific GMP, GDP and PMF specificities
- Many more...

הצורך בגמישות רגולטורית בעקבות הפנדמיה: פורסם מסמך שאלות ותשובות לגבי ציפיות רגולטוריות לתכשירים הומאניים במהלך הפנדמיה, הארכה אוטומטית של תאריכי התוקף על גבי אישורי GMP מאפשרת תמיכה בהגשת רגולטוריות, גמישויות בנושאי GMP עבור תכשירים ספציפיים שהינם קריטיים ועוד.

Covid-19 Pandemic & Need for Distant Assessment

- In circumstance distant assessments can represent a suitable means of determining compliance with the principles and guidelines of GMP/GDP.
 - A tool to directly verify the GMP compliance of regulated operators.
 - Based on the concept of a remote assessment in the Compilation of Union Procedures. This has a more limited purpose and was not suitable for dealing with the crisis.
 - A similar initiative has been undertaken for GCP and Pharmacovigilance.
- Guidance related to GMP/GDP and PMF distant assessments published on the Agency web-site;

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments_en.pdf

על מנת לוודא התאמה מתמשכת ל-GMP במהלך הפנדמיה, כאשר לא ניתן היה לבצע ביקורות פיזיות באתרים וכשעדיין הרשויות אחראיות להעריך ולוודא התאמה, נעשה שימוש בכלי של ביקורות מרחוק. גישה דומה ננקטה עבור GCP ופרמקוויג'ילנס. פורסם מדריך לביצוע הערכה מרחוק באתר ה-EMA. ה-EMA ביצעה 53 ביקורות מרחוק בשנים 2020-2021 ו-326 ביקורות מרחוק בוצעו על ידי מדינות חברות

Inspection Activities

- **Reliance and interactions among Authorities** (EMA, FDA, MHRA, KR)
 - 7 GMP inspections were deferred by the Member States due to the reliance of GMP compliance information received from third country Authorities (2020 and 2021)
 - 10 EMA Inspection reports were sent in 2020 and 2021 to third country authorities.
- **Extension of GMP certificates** a pragmatic approach that has helped address issues with travel restrictions
 - In 2020 126 inspections in third countries were deferred due to the extension of GMP certificates
 - In 2021 259 inspections in third countries were deferred due to the extension of GMP certificates

בהסתמך על מידע לגבי התאמה ל-GMP שהתקבל ממדינות שלישיות נדחו 7 ביקורות GMP על ידי מדינות חברות במהלך 2020-2021 ו-10 דוחות GMP שבוצעו על ידי ה-EMA נשלחו למדינות שלישיות ב-2020-2021. 385 אישורי GMP הוארכו במהלך 2020-2021.

Results

Disruption in supply of Bags and Filters are the biggest problem for pharma manufacturers, it is assumed that this situation will last minimum 6 to 9 months. Higher demand is expected, driven by Covid-19 production, the increase in new modalities of manufacture and ATMPs.

- **Bags:** to be used for mixing, for buffer storage, bioreactors, for autoclave sterilisation, and bags for sampling. "disposable cell culture bags particularly affected"
- **Filters,** used in processes and in analytics but also affected are: Gaskets (Silicone), Aseptic connectors, tubes and pipette tips.

PDA survey confirms bags and filters as most common components with others also reported. MfE: Flip-off caps, sterile gloves, single-use dosing syringes, bags, transfer sets and hoses and needles

בוצע משאל לגבי השלכות ה-COVID על התעשייה בעיקר בהיבט של אספקה של תכשירים קריטיים, חסרים קיימים והאם ניתן להשתמש במערכות חלופיות. נמצא כי בקרב יצרני הפארמה קיימות בעיות באספקה של מערכות לשימוש חד פעמי כגון שקים ומסננים וכי מצב זה יימשך כ-6-9 חודשים.

conclusions

- Overall all respondents confirm that there is a shortage in the supply of single use systems and other components and major challenge for supply chains.
- Significant impact for the industry but so far not resulting in product availability but is having a major impact on supply chain requiring close management and mitigation measures by manufacturers.
- An evolving situation, expected to last through 2022 into 2023. Not all information available and may need periodic updates.
- No clear regulatory path proposed: flexibility and adaptability needed to address variations submitted to address this issue in order to prevent shortages.
- For inspectors, inspector conclusion on manufacturers risk assessments for changes will be important.

11

על אף בעיות האספקה לא הייתה השלכה משמעותית על אספקת המוצרים לשוק, יהיה צורך בהמשך עדכון במהלך 2022-2023, יש להתייחס בגמישות לשינויים המוגשים בעקבות מחסורים אלו על מנת להימנע ממחסור בתרופות, בביקורות יהיה על המפקחים להתמקד בניהול סיכונים לשינויים

Aim of the ICMRA collaborative Hybrid Inspection pilot

- ✓ Use a combination of on-site inspectors in the facility and distant inspectors (through a virtual platform) to conduct a hybrid inspection/assessment.
- ✓ Overcome Travel Restrictions
- ✓ Facility inclusion in the pilot will be based on the mutual interest of regulators, voluntary participation by the manufacturer and its facility, and the facility having the technology capable to support distant assessment.
- ✓ Potential for collaborative assessment of facility when applications submitted to multiple regulators.
- ✓ Evaluation of the inspection outcome and any enforcement action, if needed, should remain a matter for each participating authority.
- ✓ The pilot is voluntary for regulators and industry.

נרקם פיילוט לביצוע ביקורות היברידיות לשינויים לאחר אישור. מאמץ רגולטורי בינלאומי בין רשויות ותעשייה לצורך אספקה מהירה, סדירה ומתמשכת של תכשירים באיכות גבוהה למטופלים בין אזורים תוך הנחה כי הפיתוח, הייצור והאספקה של תכשירים הם גלובליים. ביקורות היברידיות יאפשרו להתגבר על אתגרי הלוגיסטיקה של נסיעות. ברור שהפיילוט איננו יכול לגשר על מסגרות רגולטוריות שונות הקיימות באזורים השונים. הפיילוט יעשה שימוש במפקחים הנמצאים באתר ומפקחים מרחוק לביצוע ההערכה. לצורך כך יש צורך בהשתתפות וולונטרית של היצרן והמתקן וכן קיום אמצעים באתר לתמיכה בביקורת מרחוק. ברעיון זה קיים פוטנציאל להערכה משותפת למתקן כאשר הבקשה נשלחת למספר רגולטורים. הערכת תוצאות הביקורת ופעולות אכיפה יישארו הפרורגטיבה של כל רשות משתתפת. הפיילוט הוא וולונטרי

Collaborative Hybrid Inspection Pilot Timeline

MILESTONE	TIMEFRAME
Engage Industry for input	End of 1Q2022
Finalize a detailed protocol	End of 1Q2022
Agreement on inspections	2Q2022
Implement the Collaborative Hybrid Inspection Pilot	3Q2022-1Q2023
Issue an interim report to ICMRA Executive Committee	2Q2023
Issue a final report to ICMRA Executive Committee	4Q2023
Communication to the public -determined by Pilot WGs and PQ KMS	TBD

במהלך 2022 יבקשו INPUT מהתעשייה ויגבשו פרוטוקול מפורט, יוחלט על ביקורות, כבר השנה ובמהלך 2023 ייושם הפיילוט ועד לסוף-2023 יופק דוח לוועדה. עדיין לא הוחלט מתי תתבצע התקשורת מול הציבור

ב-5 באפריל התקבל מייל מה-PICs המיועד למדינות מחוץ לאירופה לגבי כך ש-Annex 1 הושלם ואומץ ברוב של 48 קולות במרץ 2022 על ידי ה-EMA, כעת הוא בסקירה על ידי ה-European Commission (EC) לפני פרסומו ביולי 2022. אם יהיו שינויים הם יהיו מינוריים מסיבות לגליות, כמו גם בעקבות הערות מאוחרות שהתקבלו על ידי ה-WHO. מבקשים ממדינות מחוץ לאירופה להגיב במידה ויש הערות מז'וריות בלבד או התנגדויות עד ל-29 באפריל 2022

The Secretariat is pleased to inform you that the revision of Annex 1 of the EU-PIC/S-WHO GMP Guide has been completed by the Joint EU-PIC/S Working Group, led by Abdelaali Sarakha (France / ANSM). All comments from the last consultation, initiated on 12 October 2021, have been integrated (see attached version in track changes) with the exception of some late comments submitted by WHO. In addition, the IWG on GMDP successfully adopted the revised Annex 1 in March 2022 with 48 CA voting in favour, 0 against, and 13 abstaining (NB: the vote was carried out by written procedure). **The EU adoption process is not complete yet, as the revised Annex 1 will be subject to a legal review by the European Commission (EC) before its publication by July 2022. In line with past practice, minor changes may still be made to the text for legal reasons. This is also valid for the late comments submitted by WHO.**

It is now PIC/S' turn to proceed with the adoption of Annex 1. The Sub-Committee on GMDP Harmonisation (SCH), led by Ian Jackson (UK / MHRA), recommends to the Committee to adopt "in principle" the revised Annex 1, subject to minor (legal or editorial) changes by the EC's legal services or WHO. The adoption will be by silent procedure. Should you have any major concerns or objection to the adoption of Annex 1, please contact the Secretariat by 29 April 2022.

Annex 1

Concerns

Industry sees the draft Annex 1 revision overall as an improvement

• Knowledge and Knowledge Transfer

- Important area of focus to facilitate a right-first-time implementation
 - Understanding the changes in the Annex and specific expectations
- To ensure understanding training will be needed for both industry and inspectors
 - IP would like to involve EMA-IWG members in training activities to allow for clarification of expectations

• Potential Production Concerns

- New requirements may take significant time to implement*
 - Some technologies for specific products will need development
 - Others require significant design-changes in well-established existing technologies and processes
- Sufficient time is requested to properly plan and execute the work needed
 - IPs are requesting extended implementation timing on new requirements where capital investment projects are needed
 - This extended implementation timing would also provide the provision needed in the product release process

* Specific points were highlighted in the association's letter on "Implementation Timing of Annex 1 Revision" from 14. March 2021 and the subsequent examples provided

מיד ובאופן תקין, התעשייה מבקשת מיקוד על אזורים חשובים, הבנת השינויים ב-ANNEX וציפיות ספציפיות. תדרש הדרכה הן לתעשייה ולמפקחים, המלצה היא כי חברי ה-EMA יהיו מעורבים בפעילויות הדרכה על מנת לאפשר הבהרות של ציפיות. כמו כן יידרש זמן ליישום, לתכנון וביצוע העבודה. התשובה של ה-EMA הייתה כי תנתן שנה ליישום מפרסום ה-ANNEX. עבור הדרישה לאוטומציה בהעמסה, פריקה ועיקור של ליאופיליזר לפני כל מחזור, יינתנו שנתיים ליישום.

Problem Statement

- **Ensure an appropriate level of practical experience is acquired**
 - QPs become eligible for the role by virtue of education and practical experience
 - EU legislation appears to require this practical experience to be gained in an analytical laboratory
- **QPs take responsibility for verifying compliance across the entire supply chain for each batch of product they certify**
 - While important, practical experience in an analytical laboratory is insufficient and incomplete to equip QPs for their responsibilities
 - Currently there is no standard available to ensure that QPs in different member states have a similar level of practical experience to discharge their responsibilities competently

התעשייה העלתה בעיה בנוגע לדרישות הניסיון של ה-QP בין מדינות חברות אין דרישה אחידה בין מדינות באירופה לגבי רמת הניסיון הפרקטי דבר העלול לגרור החלטות שונות של QPS כמו כן במדינות PICS מדובר ב-AUTHORISED PERSON מה מידת האקוויולנטיות. על פי החקיקה נדרש שילוב של אקדמיה עם ניסיון פרקטי, הפרקטיקה הנדרשת על פי החקיקה האירופאית דורשת ניסיון במעבדה אנליטית דבר שאיננו תורם ל-QP לאחריות שלו על שרשרת האספקה כולה עבור כל אצווה של מוצר אותו הוא מאשר. תשובת ה-EMA: יפורסמו שאלות ותשובות בנושא.

Current hot cases

- Interaction of the active substance with excipients in finished products is the main root cause reported. This interaction promotes formation of nitrosamines linked to the active substance with consequent risk of impact to similar substances or a class of substances:
 - N-nitroso-folic acid
 - N-nitroso-salbutamol
 - N-Nitroso-sotalol

Challenges: SWP required to establish an acceptable intake and identification of root cause informing extent of the issue is resource and time consuming.

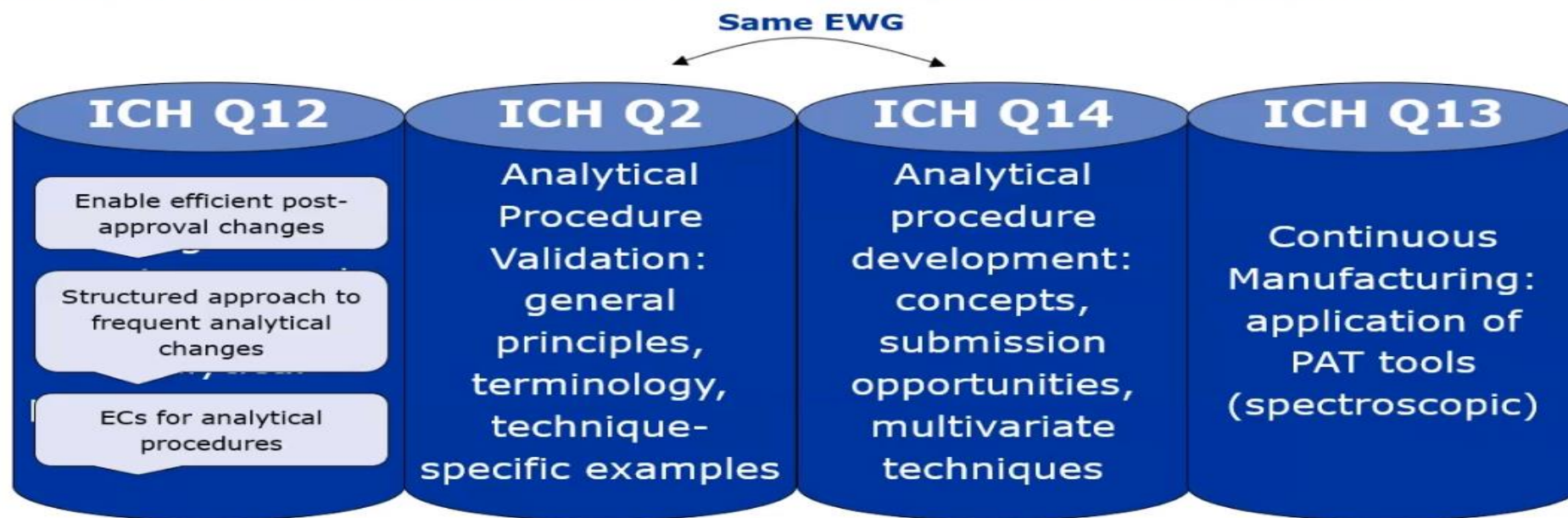
- A more recent case also identified presence of NDMA in water for injection.

במפגש האחרון ה-EDQM הציג את ה-MARKER SURVEILLANCE שלו בנוגע לניטרזאמינים, בניית מערכת המונעת מחסור בתכשירים קריטיים בשוק כגון במקרה של מטפורמין וריפמפיצין הבהיר את ההישגים של בנושא לשנת 2021 כגון שיתוף מידע ברשת לגבי ממצאים במוצרים מאושרים, יצירת הרמוניזציה ביישום המלצות לאורך הרשת האירופאית באמצעות יצירת קבוצה ליישום (NIOG), דרכים לשיתוף מידע עם התעשייה ולפתח מדריך בנושא וכן החלפת מידע עם פרטנרים בינלאומיים תוך ניסיון לישר קו. נקבע ביצוע 9 ביקורות במהלך 2022 בנושא ניטרזאמינים

ICH Q2(R2) (Validation of Analytical Procedures) and ICH Q14 (Analytical Procedure Development):

Update to GMDP IWG

Multiple Related Guidelines for Analytical Procedures



6

עדכון ICH Q2 ו-ICH Q14 בנוגע לשיטות אנליטיות. המדריכים יועברו ל-PUBLIC CONSULTATION בקרוב, הערות רגולטורים/מפקחים עד יוני 2022

ICH Q14 Table of Contents

1. INTRODUCTION	2	8. DEVELOPMENT OF MULTIVARIATE ANALYTICAL PROCEDURES	12
1.1 Objective of the Guideline	2	9. DEVELOPMENT OF ANALYTICAL PROCEDURES FOR REAL TIME RELEASE TESTING: SPECIAL CONSIDERATIONS	16
2. SCOPE.....	2	10. SUBMISSION OF ANALYTICAL PROCEDURE RELATED INFORMATION	16
2.1 General Considerations for Analytical Procedure Development and Lifecycle Management.....	2	10.1 General Regulatory Considerations and Documentation.....	16
2.2 Minimal versus Enhanced Approaches to Analytical Procedure Development.....	3	10.2 Documentation for the Enhanced Approach	17
2.3 The Analytical Procedure Lifecycle.....	4	10.3 Documentation for Multivariate Analytical Procedures and RTRT	17
3. ANALYTICAL TARGET PROFILE (ATP)	5	11. GLOSSARY	19
4. KNOWLEDGE AND RISK MANAGEMENT IN ANALYTICAL PROCEDURE DEVELOPMENT AND CONTINUAL IMPROVEMENT	5	12. REFERENCES	26
4.1 Knowledge Management	5	13. ANNEX	26
4.2 Risk Management	5	13.1 Annex A – Analytical Procedure Lifecycle	26
5. EVALUATION OF ROBUSTNESS AND PARAMETER RANGES OF ANALYTICAL PROCEDURES.....	6	13.1.1 Measurement of Stereoisomers as Specific Process Related Impurities in a Small Molecule Drug Substance (DS).....	28
5.1 Robustness	6	13.1.2 Measurement of Potency for an anti-TNF-alpha Monoclonal Antibody.....	37
5.2 Analytical Procedure Parameter Ranges.....	6	13.2 Annex B: Validation Strategies for MODRs.....	59
6. ANALYTICAL PROCEDURE CONTROL STRATEGY	7	13.3 Annex C: Example of Multivariate Model Lifecycle Components	61
6.1 Established Conditions for Analytical Procedures.....	8		
7. LIFECYCLE MANAGEMENT AND POST-APPROVAL CHANGES OF ANALYTICAL PROCEDURES.....	9		

1. INTRODUCTION (*updated*)
2. SCOPE (*updated*)
3. ANALYTICAL PROCEDURE VALIDATION STUDY (*updated*)
 1. Validation during the lifecycle of an analytical procedure (*new*)
 2. Reportable Range (*updated*)
 3. Demonstration of stability indicating properties (*new*)
 4. Considerations for multivariate analytical procedures (*new*)
4. VALIDATION TESTS, METHODOLOGY AND EVALUATION
 1. Specificity / Selectivity (*updated*)
 2. Working Range (*updated, includes: Linearity, QL, DL*)
 3. Accuracy and Precision (*newly includes combined approaches*)
 4. Robustness (*updated*)
5. 5 GLOSSARY(*updated*)
6. 6 REFERENCES
7. 7 ANNEX 1 SELECTION OF VALIDATION TESTS (*new*)
8. 8 ANNEX 2 ILLUSTRATIVE EXAMPLES FOR ANALYTICAL TECHNIQUES (*new*)