



FDA/EU Three Stage Lifecycle Approach to Process Validation for the Development of a New Drug Product

Alessandro Gainotti Ph.D.
Solid Dose Technical Leader
GSK Parma

QUALITY By DESIGN

Programma promosso dall'FDA finalizzato all'incremento delle capacità di comprendere e controllare i processi produttivi dei farmaci attraverso un nuovo approccio allo sviluppo farmaceutico basato sull'analisi scientifica del rischio.

Scopo: "costruire" la qualità a partire dalla fase di progettazione (design)

Obiettivo: progettare e sviluppare prodotti, processi e metodi analitici riproducibili e robusti garantendo al paziente terapie migliori, più economiche ed in tempi più rapidi

I processi produttivi devono mantenere la loro robustezza anche dopo il lancio sul mercato raggiungendo una certa flessibilità regolatoria durante l'intera vita commerciale del prodotto

Il Mondo Regolatorio che Cambia

Sottomissione regolatoria attraverso la massiva raccolta di dati

Quality by Design

Sottomissione regolatoria attraverso la conoscenza

Da

- Nuove Drug Applications focalizzate sulle specifiche di API e DP
- Specifiche basate sulla storia del processo
- Test applicati sul prodotto finale
- Attenzione alla riproducibilità ignorando la variabilità
- Processi blindati, i cambiamenti prevedono la loro revisione

A

- Nuove Drug Applications focalizzate sul process understanding e sul controllo di processo
- Specifiche basate sui requisiti di performance del prodotto
- Verifica real-time della qualità
- Attenzione alla robustezza attraverso la comprensione e il controllo della variabilità
- Processi flessibili, aperti al miglioramento

QUALITY By DESIGN: dove/quando è applicabile?

Concetto valido **lungo tutto il ciclo di vita del prodotto**, ma l'approccio va applicato fin dall'inizio: PRODUCT DESIGN

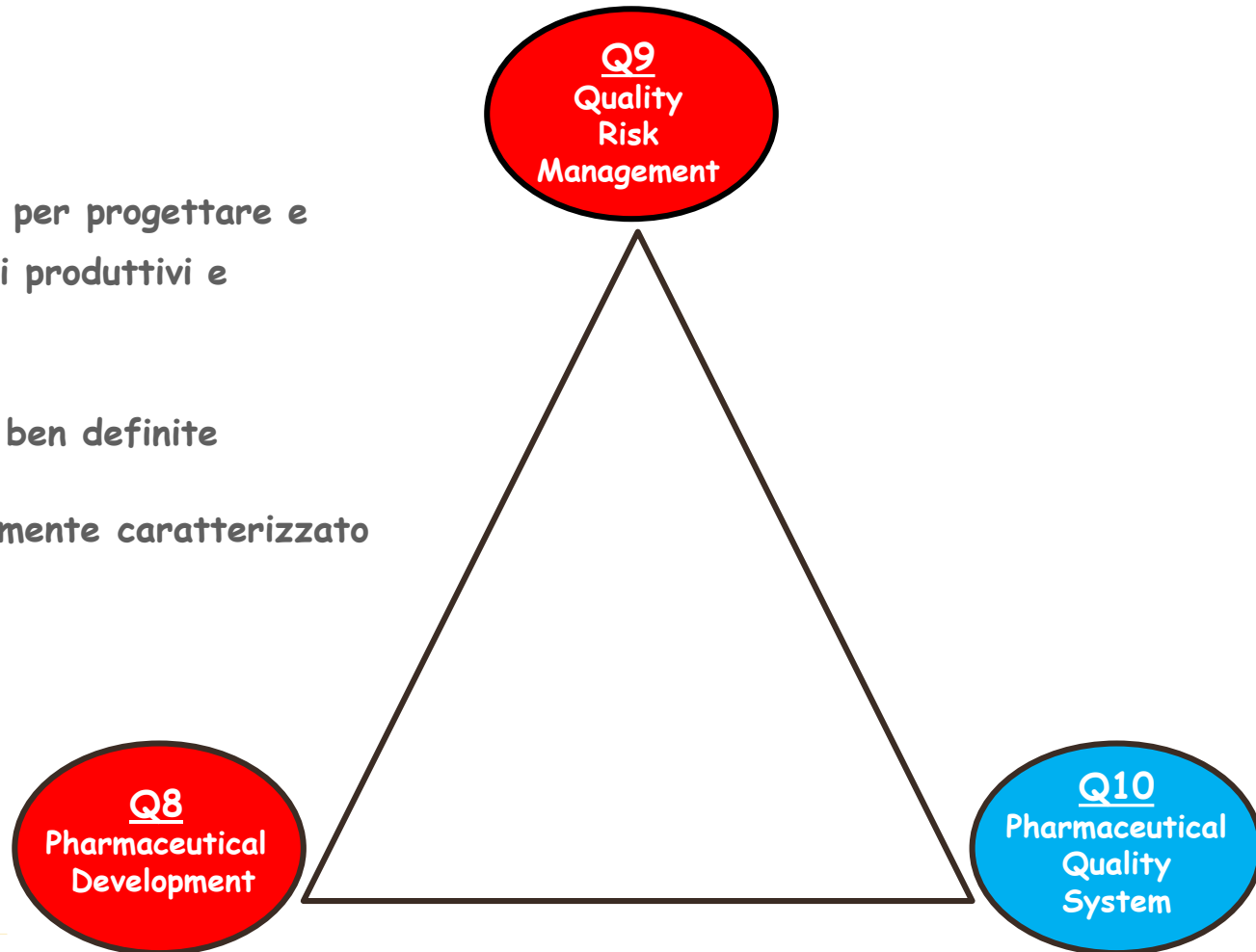
THREE STAGE APPROACH to PROCESS VALIDATION

1. Product Design
 2. Process Qualification
 3. Continued Process Verification & Continuous Improvement
-

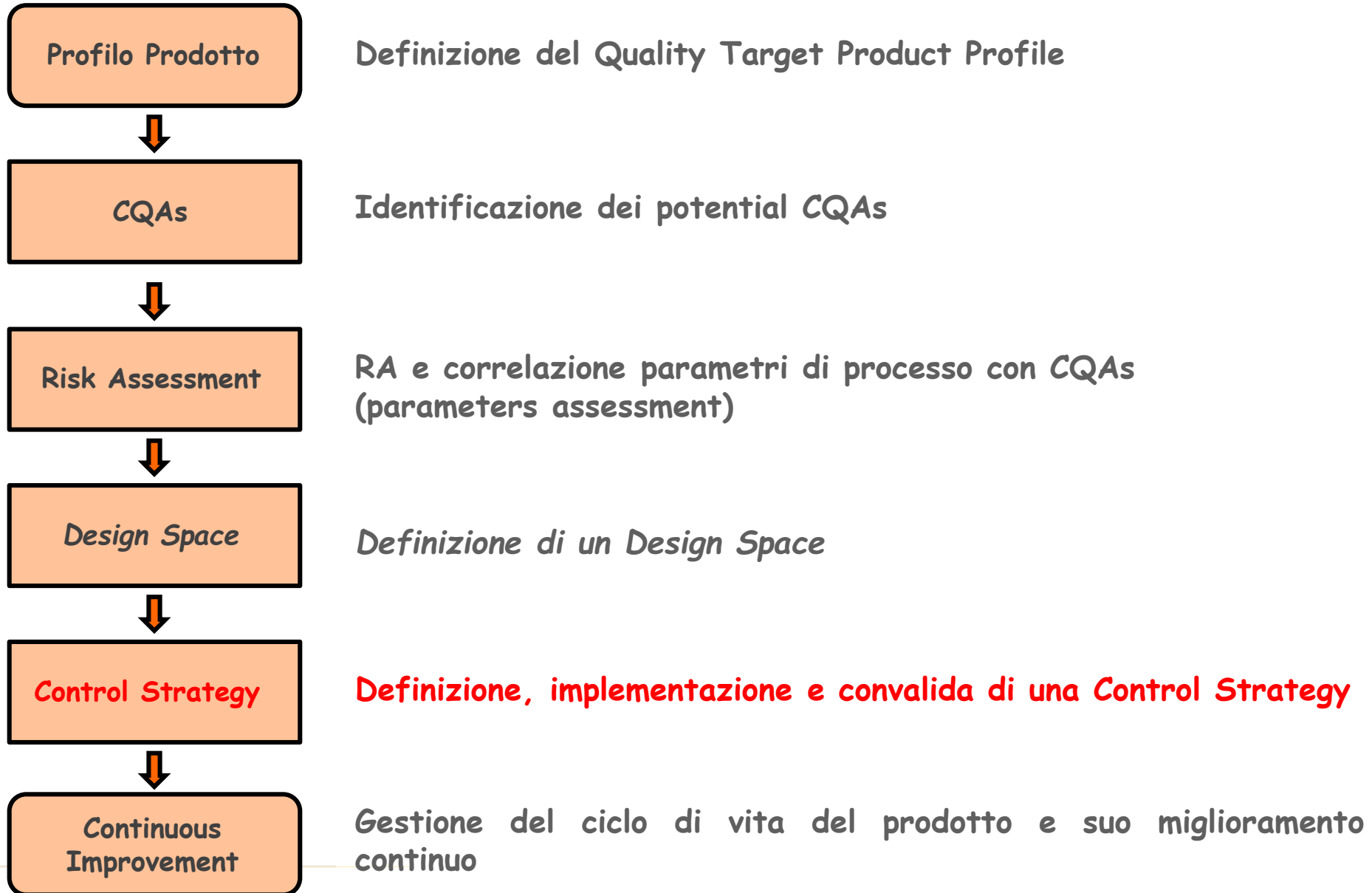
LINEE GUIDA ICH CHE FAVORISCONO L'APPLICAZIONE DELL'APPROCCIO QbD

Principi Chiave

- Approccio science/risk based per progettare e controllare prodotti, processi produttivi e metodi analitici
- Prodotto con caratteristiche ben definite
- Processo produttivo perfettamente caratterizzato



ICHQ8: Flusso Tipico di Approccio QbD



Elementi di QbD nello Sviluppo Farmaceutico (ICHQ8 Annex 1)

Quality Target Product Profile

Sommario delle caratteristiche qualitative ideali di un prodotto che ne garantiscono efficacia e sicurezza; deve essere definito come parte del programma di sviluppo.

Critical Quality Attributes

Proprietà misurabile chimica, fisica, biologica o microbiologica, che dovrebbe trovarsi all'interno di opportuni limiti, che assicura un prodotto della qualità desiderata.

Sono associati all'API, ad eccipienti, ad intermedi (in process materials), al prodotto, al confezionamento o al device.

Lo strumento del RA deve essere utilizzato per attribuire le priorità ai DPCQAs.

Critical Process Parameters

Parametri di processo la cui variazione, anche minima, impatta un CQA del prodotto. Devono essere controllati e monitorati.

RA come strumento per identificare i parametri di processo ad impatto potenziale su DPCQAs.

Elementi di QbD nello Sviluppo Farmaceutico (ICHQ8 Annex 1)

Knowledge Space

Spazio multi-dimensionale comprensivo della conoscenza.

Correlato alle proprietà di API, formulazione, qualità dei materiali, equipment, tipo di processo etc. Esplorato e modellizzato, pertinente al prodotto in sviluppo.

Design Space

Creato da studi di correlazione multivariata.

Combinazione multidimensionale di variabili (es. proprietà dei materiali, parametri di processo e loro interazione) che è stato dimostrato che assicurino la qualità del prodotto.

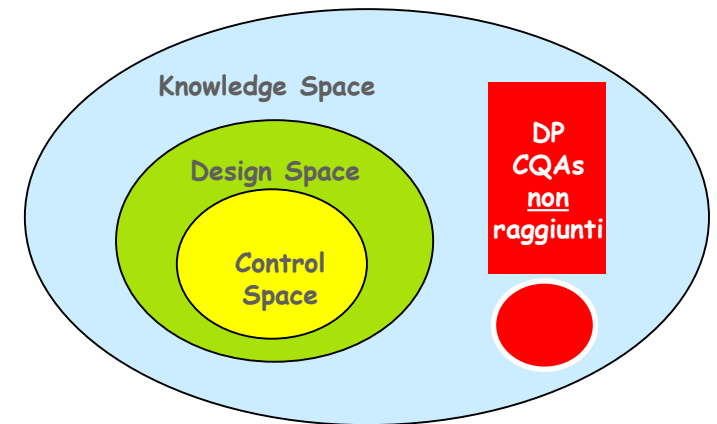
Inserito nel dossier registrativo e soggetto a valutazione e approvazione regolatoria.

Control Space

Regione interna al Design Space in cui, data la Control Strategy, è condotto il processo.

Product Control Strategy

Set definito di controlli, frutto della conoscenza del prodotto e del processo (product and process understanding), che assicura le performance di processo e la qualità del prodotto.



ICHQ9

Quality Risk Management

Cos'è il Rischio?

Combinazione tra la probabilità di accadimento di un danno, di un evento avverso e la severità dell'evento stesso (ISO 14971)

Due le componenti principali:

- 1) Severity (severità/gravità) delle conseguenze della comparsa dell'evento avverso
- 2) Probability/Occurance (probabilità) che si verifichi l'evento avverso

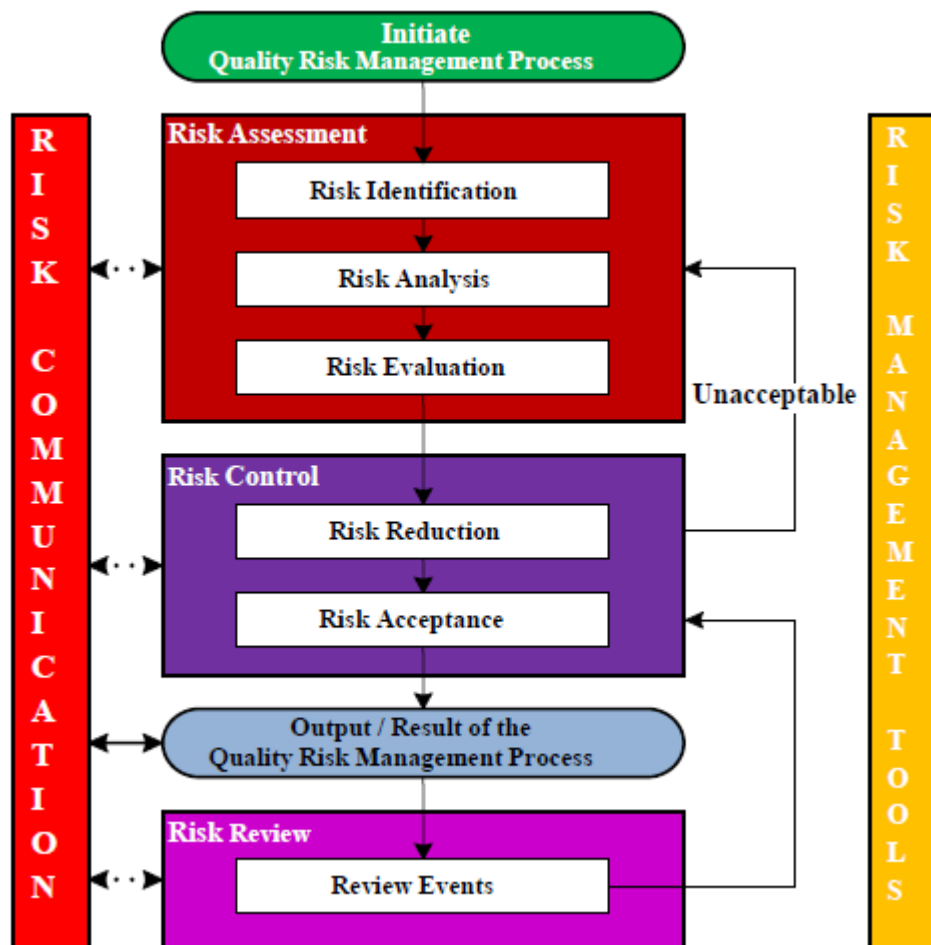
Cos'è il Risk Management?

Un processo sistematico finalizzato a garantire la qualità del prodotto lungo tutto il suo ciclo di vita attraverso una riduzione del livello di incertezza legato a tutte le componenti del processo

Scopo

Coordindare, agevolare e migliorare un processo decisionale science-based nel rispetto della qualità del prodotto

Processo Generale di QRM



Risk Assessment

Risk Identification

Cosa può andare storto

Risk Analysis

Qual è la probabilità che l'evento negativo possa verificarsi?
(probability)

Risk Evaluation

Quali sono le conseguenze?
(severity/gravità)

Risk Control

Risk Reduction

- Mitigazione o annullamento del rischio quando di entità superiore a quella accettabile
- Definizione delle azioni/interventi finalizzati a ridurre la gravità dell'evento negativo conseguente al rischio
- Miglioramento del processo di rilevabilità del rischio

Risk Acceptance

- Processo formale di accettazione dei rischi residui
- Richiede il coinvolgimento del senior management
- Si applica all'industria così come alle autorità regolatorie

Risk Review

- Revisione dei responsi del processo di Quality Risk Management
- Avviene sulla base di nuove conoscenze ed esperienze acquisite
- La frequenza dello step di revisione deve tener conto della gravità associata allo specifico rischio
- Innesca la riconsiderazione del processo di accettazione del rischio dove necessario

Risk Communication

Comunicazione, condivisione bidirezionale dei responsi del processo QRM (top risks) attraverso documentazione appropriata

Utilizza i canali esistenti (linee guida, SOP, audit report)

Relativa ad ogni stadio del processo QRM



THREE STAGE LIFECYCLE APPROACH TO PROCESS VALIDATION
APPLICATO ALLO SVILUPPO DI UN NUOVO PRODOTTO:

CASE STUDY OVERVIEW

Approcci alla Convalida di Processo

Inizio della
Produzione
Commerciale

Approccio Tradizionale

Sviluppo Prodotto

PQ

VMP VSR

Fornitura Prodotto Commerciale

Revisione Periodica del
Prodotto/Processo

Three Stage Lifecycle Approach to Process Validation

Stage 1 - Process Design

Stage 2 - Process Qualification

Stage 3 - Ongoing Process Verification

Sviluppo Prodotto

PQ1

VMP

VSR v1

Fornitura Prodotto Commerciale

PQ2

VSR v2

On-going Verification

Revisione Periodica del
Prodotto/Processo

Case
Study

Three Stage Lifecycle Approach to Process Validation Stages

Stage 1: PROCESS DESIGN

SCOPO	ATTIVITÀ
<u>Product/Process Design</u> Sulla base della conoscenza acquisita in fase di sviluppo, definire un processo produttivo capace di garantire sistematicamente un prodotto conforme ai requisiti richiesti	Definizione piano di attività di sviluppo finalizzate ad identificare i parametri/attributi critici, la variabilità del processo e i controlli necessari (Control Strategy)
	(Early) Risk Assessment
	DoE
	Definizione del processo commerciale

Stage 2: PROCESS QUALIFICATION

<u>Process Qualification</u> Confermare che il processo produttivo progettato in fase di design garantisca una produzione commerciale coerente e riproducibile	<i>Facility design/Qualifica equipment e utenze</i>
	Process performance qualification
	Analisi statistica della performance del processo produttivo
	Revisione Risk Assessment/Control Strategy e definizione Trending Plan

Stage 3: CONTINUED PROCESS VERIFICATION

<u>Monitoraggio continuo</u> Garantire che il processo rimanga sistematicamente sotto controllo durante la produzione di routine Miglioramento continuo del processo	Applicazione Trending Plan, data collection e analisi statistica
	Risk Assessment & Control Strategy periodic review
	Manutenzione di equipments e reparti
	Iniziative di miglioramento sulla base della conoscenza acquisita

Three Stage Lifecycle Approach to Process Validation Stages

Stage 1 - Process Design (Development)

In questa stadio, conoscenza di prodotto e di processo sono state utilizzate per identificare i potenziali CQAs/ CPP e per definire una Control Strategy del prodotto utilizzando l'approccio di risk management e gli strumenti correlati.

Raccomandazione: costruire e fissare la process knowledge/understanding

Stage 2 - Process Qualification (PQ)

(definita anche Process Performance Qualification)

In questo stadio si è dimostrato che il processo produttivo su scala commerciale è riproducibile. Come parte dell'approccio, le attività di sviluppo, i lotti clinici e i lotti commerciali sono stati utilizzati per confermare la Control Strategy e per definire il Trending Plan

Stage 3 - Ongoing Verification / Continued Process Verification

Dopo il positivo completamento della fase 2 (PQ), il monitoraggio continuo, il trending e la revisione della process performance garantiscono che la Control Strategy resti adeguata e la qualità del prodotto costante

Differenze di Implementazione e Vantaggi

Differenze rispetto all'approccio tradizionale:

- Il Three Stage Approach to process validation inizia durante lo sviluppo e si concentra sull'identificazione dei Critical Quality Attributes/Critical Process Parameters e sulla definizione di Control Strategy/Trending Plan
 - Non è più un esercizio di PQ a sè stante - R&D è attivamente coinvolta e supporta per:
 - Technical Risk Assessment
 - Technology Transfer
 - Control Strategy
 - Data Trending Plan
 - Pre-campaign Protocols
 - Post-campaign Reports
 - Sampling Plan Justification
 - Il Three Stage Approach to process validation richiede un coinvolgimento diretto dell'area R&D tramite inputs, documenti (Development history, Risk assessment)
 - Periodic Product Monitoring segue la chiusura del Validation Summary Report per documentare continued product performance, change control cycle, process understanding e optimization
-

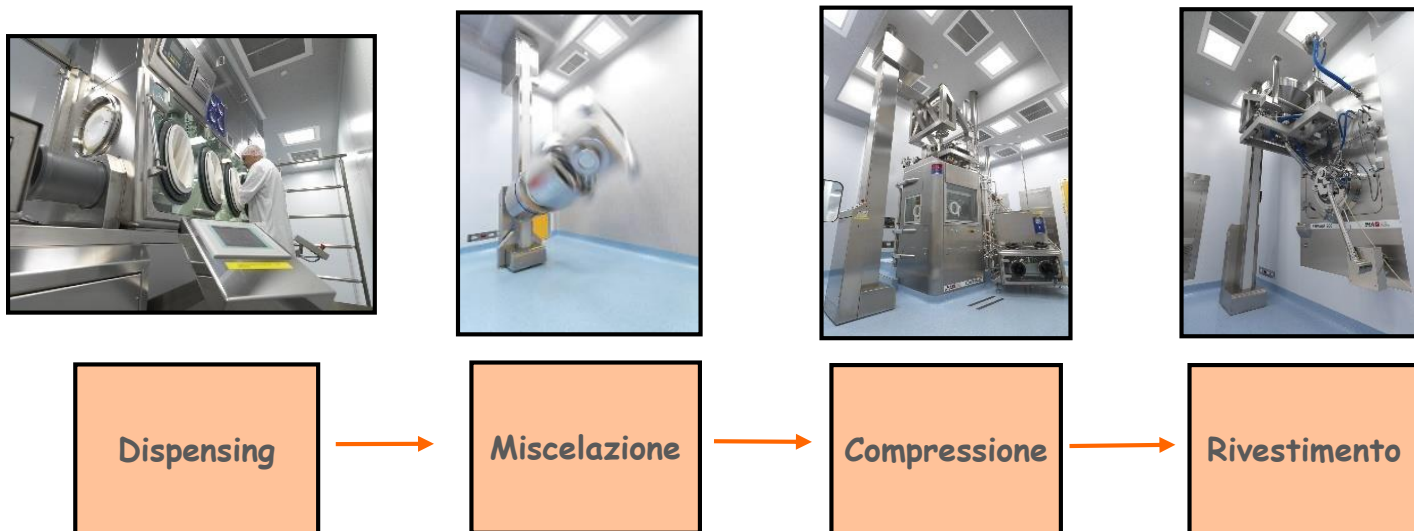
Quality Target Product Profile

Design Intent	Rationale
<ul style="list-style-type: none">• Compressa IR• Once a day	<ul style="list-style-type: none">• Compliance• Riproducibilità profilo farmacocinetico
Requisiti Commerciali Essenziali	Rationale
<ul style="list-style-type: none">• Contenimento costi• Shelf life estesa• Supply ottimizzata	<ul style="list-style-type: none">• Batch size ridotto• Volumi commerciali bassi
LifeCycle	Rationale
<ul style="list-style-type: none">• Sviluppo dosaggi plurimi	<ul style="list-style-type: none">• Flessibilità early phase• Dosaggio finale once a day
Process Design Intent	Rationale
<ul style="list-style-type: none">• Flusso semplificato• Approccio QbD	<ul style="list-style-type: none">• Processo ritagliato sulla capability del sito commerciale finale• Robustezza e riproducibilità di processo
Packaging Design Intent	Rationale
<ul style="list-style-type: none">• Packaging protettivo (luce, umidità)	<ul style="list-style-type: none">• API altamente sensibile

PRODUCT & PROCESS SELECTION

(R&D PILOT SCALE)

Flusso di Processo



Formulazione Commerciale

Componente	Dose	Quantità per cpr (mg)		Funzione
		0.5	2	
API				Attivo
Mannitolo				Filler
MCC				Filler
Sodium Croscarmellose				Disgregante
Sodio Lauril Solfato				Surfattante
Silice Colloidale Anidra				Glidante
Magnesio Stearato				Lubrificante
Opadry® Yellow 03B120006				Coating
Opadry® Pink YS-1-14762-A				Rivestimento
PW		rdp	rdp	Veicolo
Peso totale cpr		150	170	-



STAGE 1 Process Design

Target:

Campagna di sviluppo
Campagna clinica

Dosaggi: 0.5 mg e 2 mg

Numero di lotti: 1 + 6 (2 x dosaggio)

Batch size (scala commerciale): 50 Kg

OUTPUT:

Definizione di parametri di processo adeguati per miscelazione, compressione e rivestimento

VALIDATION OUTCOME

Development report
Clinical campaign report
Technical Risk Assessment (FMEA)
Control Strategy
Trending Plan

DELIVERABLES

DP CQAs & CPPs
Control Strategy
Trending Plan

Three Stage Lifecycle Approach to Process Validation

Stage 2: Pre-requisiti

Equipment e sistemi qualificati prima di iniziare le attività di process qualification

Validation Master Plan (VMP) che spieghi nel dettaglio la scelta dell'approccio di three stage lifecycle validation per il processo

Validation Plan (VP) con approccio di PQ, relativi criteri di accettazione

Revisione di:

- **Product and process understanding:** risk assessments, proprietà dei materiali di partenza e degli intermedi, analisi dei dati (Design of Experiment o altre analisi multivariate)
 - **Product control strategy:** CPPs, PARs, IPCs e controlli sugli input material
 - **Criteri di accettazione:** api, drug product e unit operation CQAs
 - **Documentazione di produzione**
-

STAGE 2 Process Qualification

Target:

Produzione lotti di stabilità registrativa e convalida (clinical supply)

Dosaggi: 0.5 mg e 2 mg

Numero di lotti: 10 batches (5 x dosaggio; fractional DoE a 3 fattori/2 livelli/2 punti centrali)

Batch size: 50 Kg

Validation Step (PQ1):

Conferma della robustezza e della riproducibilità del processo all'interno dei range della Control Strategy

MAIN OUTPUT:

Dimostrare che la control strategy è adeguata ed indicare quali process parameter/product attributes sottoporre a trending nel corso del PQ2/STAGE3 e durante la produzione commerciale.

FMEA può essere aggiornata sulla base di product/process performance.

Il Validation Summary autorizzerà ufficialmente il lancio del prodotto sul mercato.

VALIDATION OUTCOME

Technical Risk Assessment Review
Confirmed Control Strategy e Trending Plan
Validation Plan
PQ1 Protocol/Report
i-Validation Summary Report

DELIVERABLES

Process Qualification 1
(Process Capable & Reproducible at PARs)

Process Qualification Campaign (Stage 2)

Run	Velocità Comprimitrice (cprs/ora)	T Aria In Rivestimento (°C)	Dosaggio (mg)
1	120K	75	0.5
2	120K	65	2
3	140K	75	0.5
4	120K	75	2
5	130K	70	2
6	140K	65	2
7	120K	65	0.5
8	130K	70	0.5
9	140K	65	0.5
10	140K	75	2



STAGE 3 Process Qualification 2

Target:

Convalida e Produzione commerciale

Dosaggi: 0.5 mg and 2 mg

Numero di lotti: 10 (5 x dosaggio)

Batch size: 50 Kg

Validation Step (PQ2):

Valutazione della variabilità inter-intra lotto all'interno dei range della Control Strategy
(intensive sampling applicato durante PQ1)

MAIN OUTPUT:

Stesura del Validation Summary. Scopo del documento è confermare control strategy e trending plan per STAGE3/vita commerciale

VALIDATION OUTCOME

PQ2 Protocol/Report
Validation Summary Report
Product Performance Review

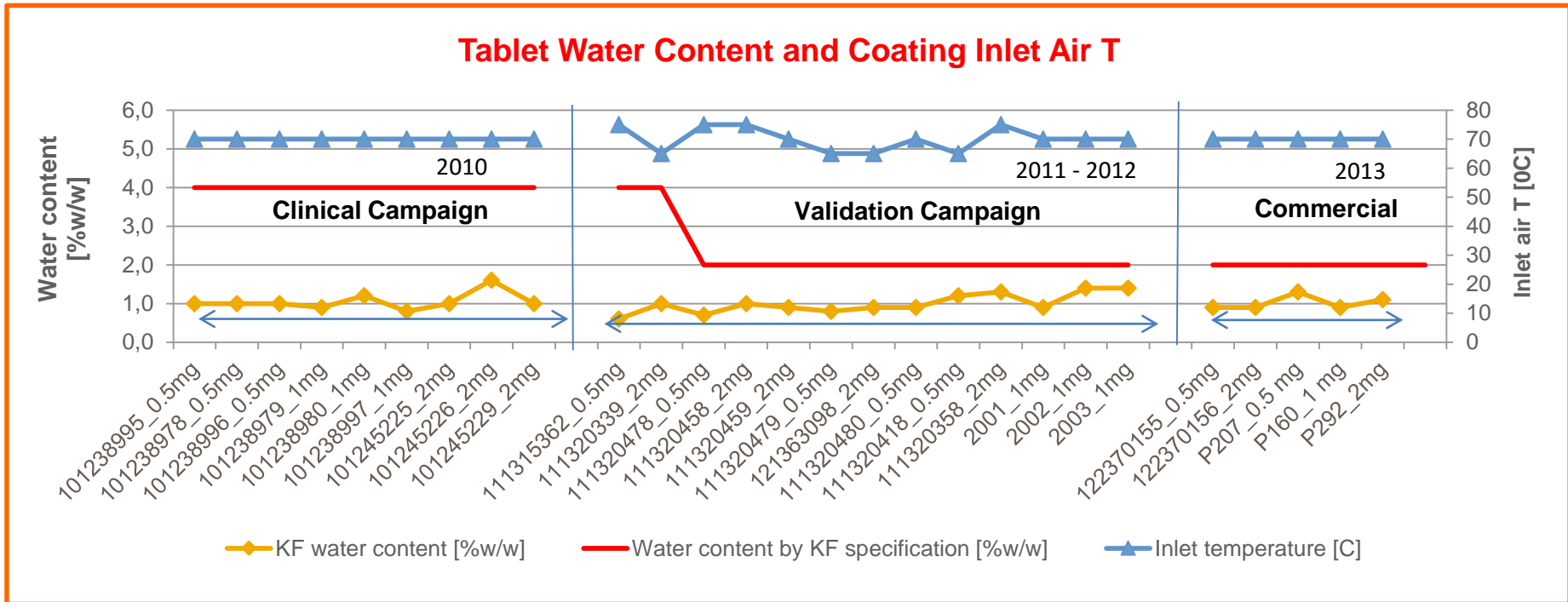
DELIVERABLES

Process Qualification 2
Continued Process Verification / Ongoing Verification

Stage 3: Continued Process/Product Verification

Maintaining validation: ongoing monitoring of the validated state of the process through statistical analysis of batch data, non-conformances, customer complaints and similar product quality feedback mechanism.

Product/Process continuous data trending (DPCQAs, CPPs) finalizzato a process knowledge e continuous improvement



Product Quality Lifecycle Management

Regulatory expectations for Process Validation have changed to incorporate a lifecycle approach. Continued Process Verification is now mandated through the commercial life of the product.

