



**MINISTRY
OF HEALTH**



For a healthier life

2024 - יישום Annex 1 בישראל

פרסום 25 אוגוסט 2022,

כניסה לתוקף - 25 אוגוסט 2023

יישום סעיף 8.123 - 25 אוגוסט 2024

Rachel Shimonovitz, Head of GMP inspectorate.
Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals,
Ministry of Health, State of Israel

From: ROTIVAL Romain (SANTE)
Sent: Thursday, October 24, 2024 8:52 AM
To: 'Rachel.shimonovitz@moh.gov.il' <Rachel.shimonovitz@moh.gov.il>
Subject: Implementation of GMP Annex 1 in Israel

Romain ROTIVAL

Policy officer



European Commission

Directorate-General for Health and Food Safety – DG SANTE
Unit D2 – Medical products: quality, safety, innovation
101 rue Froissart / B-1049 Brussels/Belgium

Dear Ms Shimonovitz,

I am a Policy officer at the European Commission, and I would like to ask a question regarding the implementation of Annex 1 on sterile production in Israel.

As you may know, the Annex 1 “Manufacture of Sterile Medicinal Products” was enforced in the EU/EEA as a mandatory guideline. This guideline is also a PIC/S guideline.

Please could you let me know if the guideline was also implemented in Israel, so that we still use the same standards for inspections as we shall continue to recognize the inspections of sterile manufacturers.

In our understanding, the fact that Israel is a PIC/S member would only be relevant if the PIC/S guides are officially enforced.

Thank you for your cooperation.

Best regards

Romain



**MINISTRY
OF HEALTH**



For a healthier life

Dear Romain

In our Pharmacists Regulations [Good Manufacturing Practice for Medicinal Products] 2008, Under the definition of GMP for APIs & pharmaceutical products there is reference to the Eudralex vol.4 including periodic updates made from time to time:

https://www.nevo.co.il/law_html/law00/73250.htm

Please find a free translation of these references.

1. "Good Manufacturing Practice for active raw materials - the set of actions designed to ensure that an active raw material is produced for its intended use in the medicinal product in a frequent and controlled manner according to the principles of the **European Directive EC/2001/83 for products for human use and EC/2001/82 K, for veterinary products and detailed in the GMP manual of the European Union Eudralex Volume 4**, part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials, including periodic updates made to all of these from time to time;
2. "Good manufacturing practice for a medical production" (GMP) - the set of actions designed to ensure that a medical preparation is manufactured for its intended use in a controlled and controlled manner according to the principles of the **European Directive 2003/94/EC for preparations for human use and 91/412/EEC for veterinary preparations and detailed in the GMP manual of European Union (Eudralex vol. 4)**, including amendments made to all of these from time to time;

In addition I am enclosing a GMP report for one of our Sterile manufacturing companies (2022).

The practical and legal implementation of Annex 1 in Israel is well noted from my side.

Many thanks for your comprehensive answer!

Kind regards



ISPE panel 2022:

Given that routine inspections in the USA will not be carried out by Europe under the mutual recognition agreement, how will regulators consider harmonisation of approaches (for example, with regard to Pre-Use, Post-Sterilization Integrity Testing (PUPSIT)? Does the FDA consider changing their guidance and expectation for site inspections after the Annex 1 release?

- **The FDA has been highly involved in the preparation of the new Annex 1, and the FDA agreed on the content of the revised 2022 Annex 1.**
- The US GMP based on risk management has included the content of the revised Annex 1 for many years. For instance, using the terminology of barrier systems covers all the concepts developed in the Annex 1 2022 such as isolators, restricted access barrier systems (RABS), robotics, hiring right people to involve them in aseptic processes.
- Regarding PUPSIT, Rick Friedman considers **Europe and the FDA are aligned** by adopting the same risk management approach.

ליווי ביקורות FDA ב-2023 טרם כניסה לתוקף וסמוך לכך

הנושאים העיקריים שעלו כמעט בכל ביקורות אלו הם :

- בקרה על זיהום , בעיקר מיקרוביאלי ו-BET (דגש על יוצרי ספורות וחיידקים גראם שליליים) אך גם זיהומים ויראליים בחומרים פעילים ביולוגים (גבולות צרים, ניתוחי מגמות)
- חיבורים סטריליים בטוחים בשלב הסינון הסופי להפחתת ההשלכה של המפעיל על זיהומים,
- First Air
- בקרה על Critical process parameters

כאשר מוצר בתהליכי רישום , קל יותר לעמוד איתן ולדרוש התאמה ל-Annex טרם אישור המוצר
אך עבור מוצרים רשומים וותיקים נושא ה-Shortage נלקח בחשבון לגבי זמן ההטמעה

ב-2022 עם פרסום Annex 1 : 25 אתרים הנדרשים להתאמה ל-Annex 1

מספר האתרים	סוג אתרי יצור
42	תכשירים מוגמרים
15 (9 לשוק מקומי)	תכשירים מוגמרים עבורם נדרשת התאמה ל Annex 1
3	ATMPs
14	API
6 (לא כולל 4 יצרנים העושים שימוש ב-DS המיוצר על ידם ליצור התכשיר המוגמר)	API המוגדרים בעומס נמוך



אתרים שהודיעו על הטמעה במהלך *2025-2027	מספר אתרים *2024	מספר אתרים ב-2022*	דרישה
+3	6/14	6/15 (40%)	טכנולוגית Barrier
+1	1/14	1/15	PUPSIT
+1	1 2/14 נוסף בתהליך, (1 אתר ייצור DS)	1/15	חיבורים מהירים סטריליים
-	1/14	1/15	רובטיקה
+1	2/14	2/15	מסנן B בקרבת נקודת המילוי
+1	2/3	2/3	ליאופיליזציה ב- Barrier
+1	1/3	1/3	תהליך הטענה ופריקה אוטומטי



**MINISTRY
OF HEALTH**



For a healthier life

ISOLATOR/RABS-
OPEN/Close

VHP

RTP

Grade C/A

Suitable Autoclave
for direct/indirect
contact parts

Filter B

PUPSIT

ליקויים בנושאים עיקריים ב-2022 השנה בה פורסם ה-Annex

ליקוי	נושא
<ul style="list-style-type: none"> ▪ לא מתבצע סיווג בפעולה ▪ בסיווג אזורי A לא נדגם קו"ב אוויר בניגוד לדרישת ה-Annex 	<p>סיווג חדרים במנוחה ובפעולה</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ מפוחי ה-HVAC באזור הקריטי אינם מחוברים לחשמל חיוני. ▪ במספר אתרים ממועד הפסקת החשמל ועד כניסת הגנרטור לפעולה, כל מפל הלחצים מופר במערך האספטי ומתקבל אף היפוך לחצים 	<p>חדרים נקיים ישמרו על לחץ חיובי או זרימת אוויר יחסית לסביבה ב-grade נמוך יותר בכל תנאי הפעלה (Annex 1:4.14)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ במהלך ביצוע set-up לא מתבצע דיגום מיקרוביאלי סביבתי, מלבד ניטור חלקיקים רציף ודיגום עובד ביציאה אחרי ביצוע ה-set up. ▪ הניטור בשלב ה-Set up מתבצע במקומות שאינם מיצגים את עבודת המפעיל ▪ לא מתבצע ניטור בשלב ה-Set up 	<p>ניטור סביבתי</p>



נושא	ליקוי
חלקים במגע ישיר/עקיף עם פריטים סטריליים נדרשים להיות סטריליים (Annex 1: 5.5)	חלקים במכונת המילוי, במגע עם פריטים סטריליים אינם עוברים עיקור באוטוקלב, כגון מגרת פקקים, מגלשה (המובילה פקקים ל-Bowl), וה-Shoot ואף אינם עוברים חיטוי רוטיני בספורוציד. חיבור חלקים אלו איננו נחשב חלק מה-Set up ולכן המפעיל איננו נדגם לאחר הרכבתם. כמו כן ה-Shoot לא נדגם באמצעות Contact Plates בסוף ייצור להוכחת סטריליות
דיגום לסטריליות לאחר הפרעות	<ul style="list-style-type: none">■ לא מתבצע דיגום לבדיקת סטריליות בעקבות הפרעות, ליקוי חוזר בשלושה אתרים בשנת 2022■ הויאלים הנדרשים לבדיקת סטריליות אינם נדגמים תוך כדי מילוי אספטי

ליקויים באיזולטר

- לא בוצעו מבחני עשן בפעולה
- לא קיים Flow meter באיזולטר בגובה עבודה להוכחת זרימה למינרית על פני הפילטרים.
- מערכת ה-HVAC של האיזולטר איננה מחוברת לחשמל חיוני
- הפרוב של מד החלקיקים ממוקם במרחק של כ-50 ס"מ מגובה העבודה.
- שקית אריזת ויאליס תלויה על וו בקרבה לפרוב וחוסמת אפשרות לדגום את סביבת העבודה. לא נרשם רציונל למיקום הרגש.
- לא מוקמו BIs בין הפריטים התלויים (PQ) ולא נקבע המרחק האופטימלי בין אריזות תלויות (הצללה). לא מוקמו BIs בכפפת האיזולטר בתא המעבר
- כפפות האיזולטר אינן פרוסות במהלך ה-VHP על מנת לאפשר מגע עם אדי החמצן. בתצלום ה-Load נראו נקודות מגע בין הכפפות לבין ציוד באיזולטר.
- אין מפרט לרמות הלחות והטמפרטורה הנדרשים בתהליך ה-VHP.
- אין הצהרת יצרן על התאמת חומרי מבנה האיזולטר לחומרי הניקיון המשמשים בו (לדוגמא IPA ומי חמצן) ולציוד הממוקם באיזולטר
- אופן ביצוע הניקיון והחיטוי עם מגבוני 70% IPA לפני VHP איננו מפורט
- בהסמכת המכשיר לבדיקת כפפות לא נקבע ה-LOD של המכשיר לשלמות הכפפות. (חורים בגודל מבוקר עם דסקיות בגדלים שונים במקומות שונים בכפפות)
- בהוראות עבודה של האיזולטר אין פירוט/שרטוט/תמונה של ה-Loading pattern טרם ביצוע ה-VHP. בסרטון של האיזולטר בתהליך ה-VHP נראה שרוול של צלחות כמו גם מספריים שמונחות על גבי משטח.



שאלה	ליקוי- ליאופיליזר
ליאופיליזר	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="1880 475 2193 554">■ אין Barrier<li data-bbox="512 589 2193 782">■ הליאופיליזר לא עובר עיקור לפני שימוש, מעבר פריטים אחרי ליאופיליזציה מתבצע מ-A דרך B ללא הגנה<li data-bbox="901 818 2193 896">■ הטענה ופריקה ידניים דורשים עיקור מסנן אוויר לפני כל מחזור<li data-bbox="504 932 2193 1011">■ בתהליך ה- APS בליאופיליזר לא מתבצעת סימולציה של יצירת ואקום ושבירה שלו

יעילות חומרי חיטוי:

ב-2022 היו 3 חברות שטרם ביצעו הסמכת יעילות חומרי חיטוי

בדיקה ויזואלית:

במידה ונמצא פגם קריטי ב-AQL לאחר בדיקה ויזואלית, החברה מבצעת בדיקה ויזואלית חוזרת אך איננה מתייחסת לכשל העובד המוסמך באיתור פגם קריטי.

תדירות מעקב/דיגום של מבצעי בדיקה ויזואלית, נמוכה מדי (אחת לשנה), מומלץ לפחות אחת לרבעון



**MINISTRY
OF HEALTH**



For a healthier life

סיכום

מצופה מכל יצרן ביצוע Gap Analysis ולקבוע תאריכי היעד ליישום הדרישות שטרם יושמו על פי ה-Annex. המסמך יכלול סעיף מה-Annex ומצב קיים ותאריך יעד.

מסמך זה ייאסף על ידי יחידת הפיקוח במהלך 2025 מיצרנים לצורך מעקב ועל מנת שניתן יהיה במידת הצורך עם קבלת שאילתה מאירופה לתת תמונה עדכנית של המצב בארץ.



**MINISTRY
OF HEALTH**



For a healthier life

קבלת אצוות בסטטוס קרנטינה לישראל

מנוגדת לסעיף 4.1, Annex 16 - העברה לסטטוס משוחרר רק לאחר אישור האצווה על ידי QP.

1. ברשויות מסוימות דורשת אישור טרם ביצוע.

2. במחסן/בית המסחר המקבל תכשירים כנייל צריך להיות סטטוס quality inspection במערכת ה-ERP

שיגביל תנועות כך, שבלי מעורבות QP /QA לא ניתן יהיה לשחרר את האצווה לסטטוס מסחרי.

3. יהיה מסמך החתום על ידי 2 ה-QPs משני הצדדים Confirmation of transport in quarantine

שיכלול את שם התכשיר ומספרי האצווה, שמות וכתובות כל האתרים החל מיצרן חומר הגלם הפעיל, דרך ייצור הצובר, והאריזה כולל מספרי ה-MIA וה-GMP ותאריכי הייצור.

יש לציין את סוג התכשיר: אצוות מחקר, אצוות ולידציה, אצווה מסחרית ויש להוסיף הצהרת QP של האתר המייצר, המאשר התאמה ל-GMP, מאשר כי המידע אוטנטי, וכי האצווה תאושר לפני שחרור לשיווק, לאחר השלמת תוצאות אנליזה.

I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured including packaging/Labeling at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and Marketing authorization of the customer's country.

This batch was approved for transport in quarantine and must be certified by a Qualified Person before releasing to the market.

The reason for sending these goods under quarantine order is to save on the waiting time before shipment, whilst waiting for the completion of the analysis.