

RACI 2025

3 A 5 DE OUTUBRO

Blue & Green Tróia Design Hotel

The future-proof Industrial Pharmacist:
Thinking ahead & ready to act

RACI 2025

Conselho do Colégio de Especialidade
de Indústria Farmacêutica da Ordem
dos Farmacêuticos

3 a 5 de outubro 2025

Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa



RACI 2025

3 A 5 DE OUTUBRO

Blue & Green Tróia Design Hotel

The future-proof Industrial Pharmacist:
Thinking ahead & ready to act

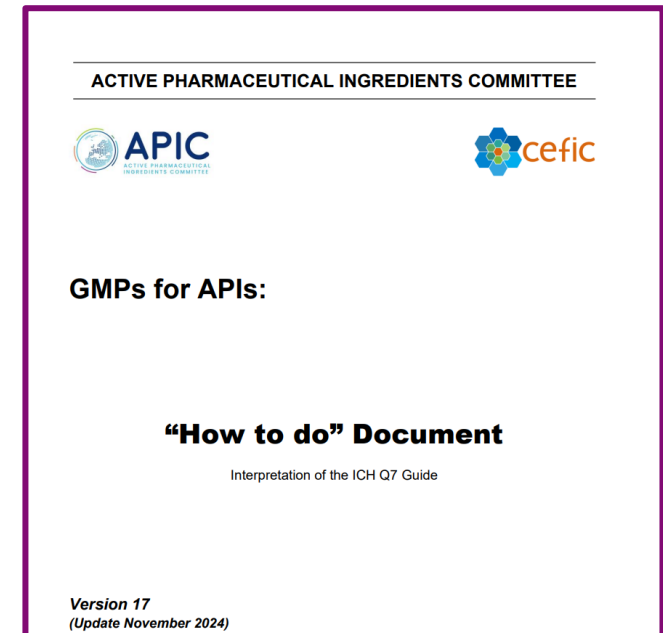
Building trust across borders **ICH Q7: How to do**

**Versão 17 descomplicada – Porque os APIs (também) merecem
boas práticas**

Helena Dordio



- ICH Q7 – breve apresentação
- “How to do” document
- Versão 17 (Nov 2024)
- “Should” vs “Must”
- Exemplos Práticos
- Inspeções – importância do “How to do” doc
- Inspeções - Erros Comuns a Evitar
- Conclusão

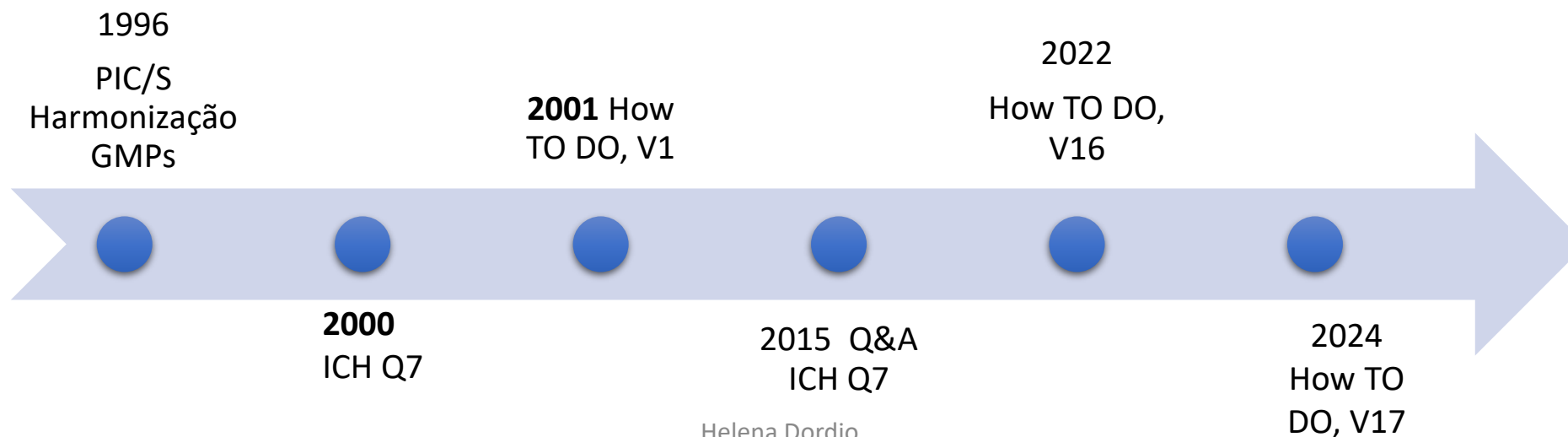


ICH Q7

Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients

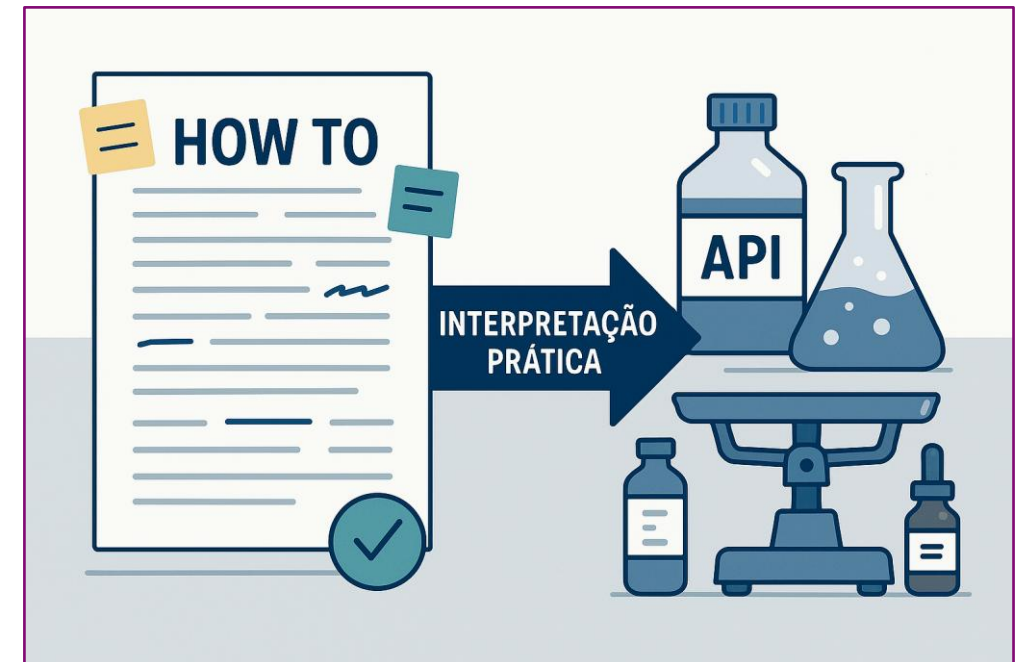
RACI2025

- A ICH Q7 - harmonização das Boas Práticas de Fabrico (GMPs) para substâncias ativas (APIs) entre EUA, Europa e Japão, com o apoio de organizações como a OMS e PIC/S.
- Aplica-se a fabricantes de **APIs**, independentemente do tipo de fabrico.
- Referência principal para fabricantes de APIs em todo o mundo, sendo essencial para garantir **qualidade**, **segurança** e **rastreabilidade** na cadeia farmacêutica.



“How to do” document

- Interpretação da ICH Q7 criado por especialistas da indústria (CEFIC/APIC)
https://apic.cefic.org/wp-content/uploads/2022/03/ICH-Q7-How-To-Do-version15_final-version.pdf
- “How to do” analisa a ICH Q7 com **exemplos** e **recomendações** práticas, sendo amplamente utilizado pela indústria para preparar auditorias e garantir conformidade.
- A conformidade com a ICH Q7 é frequentemente verificada em inspeções internacionais (FDA, EMA)
- **Não é obrigatório**, mas é altamente recomendado
- Inclui APIs para ensaios clínicos, fabricados através de síntese química ou cultura celular / fermentação.



- Tem a mesma organização por capítulos que a ICH Q7

ICH Q7

2.10 Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing.

How to do

| | |
|------|--|
| 2.10 | <p>Company management should empower all appropriate organisational functions to apply the Quality policy and procedures.</p> <p>Assignment of clear Roles & Responsibilities for duties and decision making is the basic rule and can be achieved by e.g. process descriptions including principles of RACI (Responsible, Accountable, Consulted, and Informed) and decision trees.</p> <p>Delegated responsibilities should be documented.</p> |
|------|--|



Inclui no final secção de Q&A



Black is the ICH Q7 Q&A question

Light Black is the answer from the ICH Q7 Q&A working group

Blue is the APIC How to Do TF input on the ICH Q7 Q&A document

1 Introduction – Scope

| | |
|------|--|
| 1 | Should GMP according to ICH Q7 be applied for manufacturing steps before the defined ‘API starting material’ i.e. steps not identified in grey in Table 1? |
| ICH | <p>ICH Q7 does not apply to steps prior to the introduction of the API starting material. However, there is an expectation that an appropriate level of controls suitable for the production of the API starting material should be applied [ICH Q7, 1.3].</p> <p>Normally, the ‘API-starting material’ is defined in the regulatory filing by the applicant and approved in the regulatory reviewing process. Additional guidance is provided to define and justify ‘API starting material’ derived from various sources [ICH Q11, 5]; for master cell banks, see [ICH Q5B; ICH Q5D].</p> |
| APIC | <p>The evaluation if an appropriate level of GMP controls for the production of the API starting material is present should be based on the risk assessment and process knowledge of your process. Key topics to consider are:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The classification of the SM in your process (examples is it a Chemical, an Intermediate, a Penultimate, an API,...) to understand the depth of risk assessment to be applied - An appropriate robust quality oversight model (supplier qualification process) is needed on the SM to ensure that the quality is understood, consistent and maintained. This will ensure any impact on the API quality is evaluated and if |

“How to do” document

Inclui no final secção de Q&A

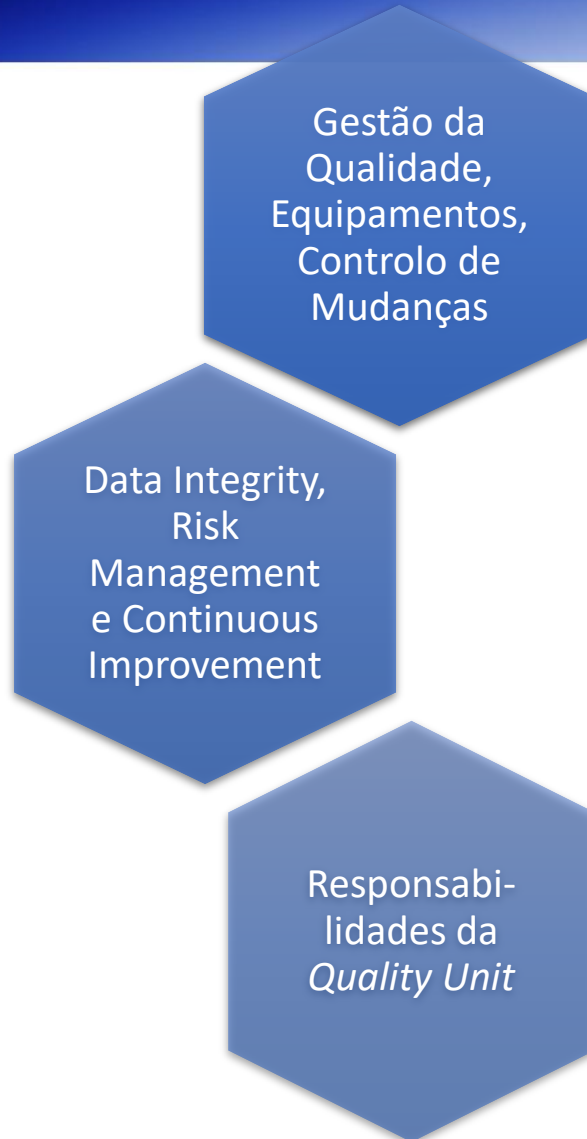


21 Annex: Q&As linked to the respective sections of ICH Q7

| Sections of ICH Q7 | 1: Introduction | 2: Quality Management | 3: Personnel | 4: Buildings and Facilities | 5: Process Equipment | 6: Documentation and Records | 7: Materials Management | 8: Production and In-Process Controls | 9: Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates | 10: Storage and Distribution | 11: Laboratory Controls | 12: Validation | 13: Change Control | 14: Rejection and Re-use of Materials | 15: Complaints and Recalls | 16: Contract Manufacturers (including Laboratories) | 17: Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers | 18: Specific Guidance for APIs manufactured by Cell Culture/Fermentation | 19: APIs for Use in Clinical Trials | 20: Glossary | Other ICH Guidelines |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------|-------------------------|----------------|--------------------|---------------------------------------|----------------------------|---|--|--|-------------------------------------|--------------|----------------------|
| 1. Introduction – Scope | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 1.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Q11 Q5B Q5D |
| 2 | 1.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 20 | |
| 2. Quality Management | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | | 2.13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | 2.13 2.22 | | | | | | | | 11.12 11.10 | | | | | | 16.10 | | | | 20 | |
| 3 | | 2.22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | 2.22 | 3.10 | | | 6.52 | | | | | 11.12 | | | | | | | | | | |
| 5 | | 2.50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Q10 |
| 6 | | 2.50 2.51 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Q9 |

Atualizações da Versão 17

Ênfase

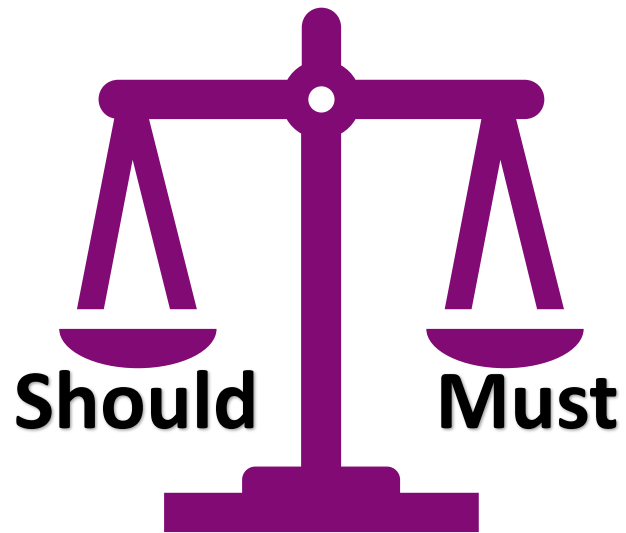


Capítulos Revistos

Clarificação

Helena Dordio

| Version history | |
|------------------------|--|
| Version | Summary of changes |
| 17 | <p>General notes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Some sections have been re-phrased to include the "How to Do" in addition to the "Why to Do", remove proza, update cross-references, delete ICH Q7 repetitions and/or using terms aligned with current regulatory guidances. - References to guidances have been added or updated. <p>Chapter 2 – Quality Management</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.10: Addition of the expectation to incorporate GMP responsibilities into the job descriptions. - 2.12: The Quality policy and the Quality manual are presented as alternatives to the Site Master File to document the structure of the Quality system. - 2.14: Release responsibility information moved to 2.22. Accountability and responsibility of Quality on release is specified - 2.21: Addition of the requirement for the QU to establish through procedures the approval responsibilities for quality-related documents. It is also indicated that typically, QU approves master instructions and records templates but does not need to approve all executed records <p>Chapter 5 – Production Equipment</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5.22: Specified reasons for cleaning - 5.23: Specified requirements on cleaning intervals - 5.26: Added typical ways of equipment status identification - 5.30: Rewritten to replace equipment classification by focus on GMP critical equipment, add the company's responsibility over outsourced calibration activities and add guidance from 5.33. - 5.34: Moved to 5.35 - 5.35: Provide "How to do" on deviation/investigation management for calibration failures. - 5.4: Deleted the high level introduction as sub-sections cover data integrity - 5.40: Rephrased risk based approach. - 5.44: Added non-inclusive list of procedures. - 5.45: Removed double data entry comments and clarified second operator check. - 5.46: Emphasis to investigate quality related incidents including periodic trending. - 5.47: Specified inclusion of considering re-validation as part of change control and included reference to procedure on patching. - 5.48: Reword tested by assessed, deleted specific (outdated) examples and included needs for back-up and recovery of systems and restore of data - 5.49: Considered self-explaining <p>Chapter 13 – Change Control</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13.10: Placed the existing statement on 'like for like' changes here and added that it is different from 'equivalent'. Clarified the scope for formal change control system. - 13.11: Focused on the different phases of change control including ideation/pre-assessment phase to determine if it is viable to start a formal change. - 13.12: Clearly defined that multiple departments are involved in change control and it is not an exclusive responsibility of the Quality Unit. - 13.13: Addressed the key topics of ICH, "warning" for not focusing on quality impact (specification) alone but also consider impact to other API properties and emphasized the benefits of classification of changes to prevent unnecessary burden of the system. - 13.14: Focused on "how to" after implementing approved changes, for documents. - 13.15 Advice for not focusing on quality impact (specification) alone but also consider impact to other API properties. <p>Questions&Answers</p> <p>Chapter 5,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Question 1: Clarified that bullets relate to cleaning frequency rather than to visual inspection - Question 2: Microbial contaminants mentioned - Question 3: Distinguishment between cleaning, dirty hold time and clean hold time - Question 4: Clarification via additional example - Question 5: Requirement of visual inspection and analytical testing added |



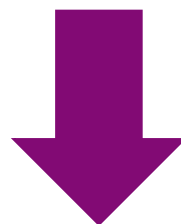
SHOULD

- Requisitos e recomendações devem ser aplicados
- Exceções devem ser justificadas



Uma matéria-prima foi recebida e testada conforme as especificações. A Produção solicita autorização para libertar o material diretamente para uso, sem intervenção da Qualidade, alegando que os resultados estão dentro dos critérios de aceitação.

Com base na ICH Q7 e no documento “How to do”, esta prática é aceitável?



De acordo com a **ICH Q7**, a **libertação de materiais deve ser feita pela Qualidade**. Ou seja, **não é permitido** que funções fora da Qualidade libertem materiais para uso sem aprovação formal da Qualidade, apesar se utilizar sempre a palavra **“should”** e não **“must”**.

O documento “How to do” reforça que a libertação de materiais é uma atividade **“must”**, pois está diretamente ligada à conformidade regulamentar e à integridade do produto.



Durante uma auditoria interna, foi identificado que o procedimento de retenção de amostras está descrito como “**should** retain for 1 year after expiry”.
A empresa pode decidir reter por menos tempo?



O termo “**should**” indica uma recomendação, permitindo alguma flexibilidade, desde que justificada por uma avaliação de risco documentada. Se houver uma razão válida (ex.: estabilidade comprovada, tipo de produto, requisitos locais), pode-se reter por menos tempo.

Vamos à prática....

RACI2025

Aplicação do QRM na Definição de Materiais Críticos



Durante a revisão do inventário de matérias-primas, a equipa de desenvolvimento sugere que apenas os reagentes utilizados em etapas finais sejam considerados “críticos”.

- Como aplicar os princípios da ICH Q9 para avaliar se uma matéria-prima deve ser classificada como crítica?
- Aplicando o QRM, deve-se considerar:
 - Impacto no produto final (pureza, qualidade, segurança).
 - Probabilidade de falha associada ao uso do material.
 - Capacidade de detecção de desvios.
 - Histórico de qualidade do fornecedor.
 - Controlos existentes no processo.

A classificação como “crítico” não depende apenas da etapa de uso, mas sim do risco que o material representa para o paciente e para a qualidade do produto.

Vamos à prática....

RACI2025

Como justificar campanhas longas sem limpeza completa



A empresa pretende realizar uma campanha de 15 lotes de API consecutivos sem limpeza completa entre lotes, alegando que o produto é o mesmo e o equipamento é dedicado.

- Como garantir conformidade com a ICH Q7?
- A decisão deve ser baseada em uma **avaliação formal de risco**, considerando:
 - Tipo de produto (ex.: risco microbiológico, toxicidade).
 - Histórico de limpeza e validação.
 - Dados de tendências (microbiologia, impurezas, resíduos).
 - Capacidade de detecção de desvios.
 - Controles em processo e monitorização ambiental.

A ICH Q7 permite campanhas longas desde que haja validação da limpeza e controle adequado do risco de contaminação cruzada ou acumulada.

Vamos à prática....

RACI2025

Como gerir o reprocessamento e *reworking*



Um lote de API apresenta pH fora de especificação após a etapa final. A equipa de Produção propõe ajustar o pH com ácido e repetir a filtração.

- Esta ação é considerada reprocessamento ou *reworking*?
- Quais são os requisitos mínimos para garantir conformidade com ICH Q7?

Reprocessamento: Repetição de etapa já validada — filtração — para corrigir um desvio

Requisitos:

- Deve estar previsto ou justificado no sistema de qualidade.
- A etapa deve ser validada.
- A decisão deve ser documentada e baseada em QRM (ICH Q9).
- O produto final deve cumprir todas as especificações.

“How to do” da ICH Q7 em Inspeções

Pode ser usado para **preparar, justificar e melhorar** a abordagem durante inspeções regulamentares, promovendo consistência e conformidade com boas práticas de fabrico (GMP).

COMO?

- ✓ Identificar **áreas críticas** e alinhar práticas internas com as expectativas dos inspetores / auditores
- ✓ Apoiar decisões que diferem da ICH Q7 com interpretações práticas e baseadas em **risco**
- ✓ **Documentar** racional técnico para demonstrar conformidade mesmo em abordagens flexíveis
- ✓ **Treinar** equipas operacionais e de qualidade
- ✓ Uso em **auditorias** internas e revisões periódicas
- ✓ Identificar **oportunidades de melhoria**
- ✓ Documente tudo (**ALCOA+**)

Inspeções - Erros comuns

Como evitar?

RACI2025

- 1. Confundir “Reprocessamento” com “Reworking”**
→ Pode levar à aplicação de etapas não validadas ou sem justificção adequada a nível regulamentar.
- 2. Ignorar o Impacto de Mudanças na Estabilidade**
→ Alterações em processo, formulação ou embalagem devem ser avaliadas quanto ao impacto na estabilidade do produto.
- 3. Não Envolver a Qualidade em Decisões Críticas**
→ Violações diretas da ICH Q7, que exige envolvimento da Q em libertação de materiais, desvios, CAPAs e mudanças.
- 4. Falta de Justificação Formal para Campanhas Longas**
→ Realizar várias produções consecutivas sem limpeza adequada, sem validação ou avaliação de risco documentada.



Inspeções - Erros comuns

Como evitar?

RACI2025

- 5. Monitorização e Qualificação inadequada de Fornecedores**
→ Não realizar qualificação completa ou não monitorizar fornecedores críticos conforme exigido.
- 6. Documentação Incompleta ou Não Contemporânea**
→ Registos feitos fora de tempo ou sem rastreabilidade comprometem a integridade dos dados. (! ALCOA+)
- 7. Aplicação Inadequada do Quality Risk Management (QRM)**
→ Usar QRM apenas como formalidade, sem análise real de probabilidade, severidade e detectabilidade.
- 8. Limpeza não validada / verificada - Produtos Diferentes**
→ Especialmente crítico em equipamentos compartilhados, podendo levar à contaminação cruzada.



- O “How to do” -> **aliado**
- Versão 17 -> mais clareza e aplicabilidade
- É baseado em **experiências práticas** de SME
- Apoiar a tomada de decisão baseada em **Risco**
- Preparação para Inspeções (como Auditores e como Auditados) -> mais fortalecida
- Consistência e **Melhoria Contínua** -> alinhamento de equipas e harmonização de interpretações.



Mais do que um guia de interpretação, o *How to do* é uma ponte entre o que está escrito e o que realmente se faz — e essa ponte é o que sustenta a confiança nas nossas operações farmacêuticas.

RACI2025

3 A 5 DE OUTUBRO

Blue & Green Tróia Design Hotel

The future-proof Industrial Pharmacist:
Thinking ahead & ready to act

OBRIGADA

Helena Dordio

