



Attività ispettiva di Buone Pratiche di Fabbricazione per materie prime e medicinali

Francesco Tamburini

20/10/2023

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Francesco Tamburini**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. < Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva >

AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI MEDICINALI

D.Lgs. 219/2006 – TITOLO IV – CAPO I

Art. 50 - AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI MEDICINALI

1. Nessuno può produrre sul territorio nazionale, anche a solo scopo di esportazione, un medicinale senza l'autorizzazione dell'AIFA, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico-industriali conformi a quanto previsto dalle lettere b) e c) , del comma 2 (= disporre, per la produzione o l'importazione degli stessi medicinali, di locali, attrezzatura tecnica e strutture e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, sia per la produzione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali; disporre di almeno una Persona Qualificata).

REGISTRAZIONE/AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI API

Art. 52-bis - PRODUZIONE E IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

1. La produzione di sostanze attive utilizzate come materie prime farmacologicamente attive, ad eccezione di quelle sterili, di quelle biologiche e di quelle derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali, che sono **autorizzate** con la stessa modalità di autorizzazione previste per la produzione di medicinali, comprende (...)
2. I produttori e gli importatori di sostanze attive stabiliti in Italia **registrano** la loro attività presso l'AIFA.
4. (...) L'AIFA, in base alla valutazione del rischio, può decidere di effettuare un'ispezione entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di registrazione (...). Resta comunque fermo il potere dell'AIFA di effettuare ispezioni anche dopo l'avvio dell'attività.

AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE E GMP

D.Lgs. 219/2006
art. 51, c. 1/e



Il titolare dell'autorizzazione alla produzione è tenuto a conformarsi ai principi e alle linee guida sulle **NORME DI BUONA FABBRICAZIONE DEI MEDICINALI**.

GMP: che cosa sono?

- ★ Le Good Manufacturing Practices (GMP - Norme di Buona Fabbricazione) definiscono i requisiti che devono essere soddisfatti durante le fasi di sviluppo, produzione e controllo dei medicinali.
- ★ Il rispetto di queste linee guida garantisce la qualità farmaceutica dei medicinali, che è a sua volta pre-requisito indispensabile perché il medicinale possa essere definito sicuro ed efficace.
- ★ La sicurezza e l'efficacia, che sono caratteristiche inderogabili di ogni medicinale, possono essere ottenute solo con la stretta osservanza delle GMP durante tutte le fasi del processo produttivo e il successivo controllo analitico.

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines (1)

PART I → covers GMP principles for the manufacture of MEDICINAL PRODUCTS.

PART II → covers GMP for ACTIVE SUBSTANCES used as starting materials.

PART III → contains GMP RELATED DOCUMENTS, which clarify regulatory expectations.

ANNEXES

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines (2)

Parte I - Principi GMP per la fabbricazione di medicinali

Capitolo 1: Gestione aziendale della qualità

Capitolo 2: Personale

Capitolo 3: Locali ed apparecchiature

Capitolo 4: Documentazione

Capitolo 5: Produzione

Capitolo 6: Controllo della qualità

Capitolo 7: Fabbricazione ed analisi affidate a terzi

Capitolo 8: Reclami e ritiro del prodotto

Capitolo 9: Autoispezione

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines (3)

Parte II - GMP per le sostanze attive utilizzate come materie prime (ex Annex 18)

Capitolo 1: Introduzione

Capitolo 2: Gestione della Qualità

Capitolo 3: Personale

Capitolo 4: Edifici e strutture

Capitolo 5: Apparecchiature di processo

Capitolo 6: Documentazioni e registrazione dei dati

Capitolo 7: Gestione dei materiali

Capitolo 8: Controlli di produzione e di processo

Capitolo 9: Imballaggio ed etichettatura identificativa di API ed intermedi

Capitolo 10: Stoccaggio e distribuzione

Capitolo 11: Controlli di laboratorio

Capitolo 12: Convalida

Capitolo 13: Change control

Capitolo 14: Rifiuto e riutilizzo dei materiali

Capitolo 15: Reclami e richiami

Capitolo 16: Produttori a contratto

Capitolo 17: Agenti, broker, traders, distributori, riconfezionatori e rietichettatori

Capitolo 18: Guida specifica per API prodotti da colture cellulari/fermentazione

Capitolo 19: API destinati all'utilizzo all'interno degli studi clinici

Capitolo 20: Glossario

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines (4)

Parte III – GMP related documents

-  Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines (5)

Annexes (1)

Annex 1: Fabbricazione di medicinali sterili

Annex 2: Fabbricazione di sostanze attive biologiche e di medicinali biologici per uso umano

Annex 3: Fabbricazione dei radiofarmaci

Annex 4: Fabbricazione di medicinali veterinari oltre a prodotti medicinali veterinari ad azione immunologica

Annex 5: Fabbricazione di medicinali veterinari ad azione immunologica

Annex 6: Fabbricazione dei gas medicinali

Annex 7: Produzione di medicinali a base di erbe

Annex 8: Campionamento delle materie prime e dei materiali di confezionamento

Annex 9: Fabbricazione di liquidi, creme e unguenti

Annex 10: Fabbricazione di preparati per aerosol dosati pressurizzati per inalazione

EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines (6)

Annexes (2)

Annex 11: Sistemi computerizzati

Annex 12: Impiego delle radiazioni ionizzanti nella fabbricazione dei medicinali

Annex 13: Fabbricazione delle specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione

Annex 14: Fabbricazione di medicinali derivati da sangue umano o plasma umano

Annex 15: Qualifica e convalida

Annex 16: Certificazione da parte di una persona qualificata e rilascio dei lotti

Annex 17: Rilascio parametrico

Annex 19: Reference and retention samples (Controcampioni)

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (1)

**D.Lgs. 219/2006 – TITOLO IV –
CAPO II
«LINEE GUIDA SULLE NORME DI
BUONA FABBRICAZIONE»**



ARTICOLI DA 58 A 72

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (2)

Art. 59 - DEFINIZIONI



- Sistema di qualità farmaceutica** = la somma di tutte le procedure messe in atto per garantire che i medicinali abbiano la qualità richiesta per l'uso cui sono destinati.
- Norme di buona fabbricazione** = le regole tecniche relative al sistema di qualità che garantiscono che i medicinali sono costantemente prodotti, importati e controllati secondo norme di qualità adeguate all'uso cui sono destinati.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (3)

Art. 61 – CONFORMITA' ALLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE



Il produttore è tenuto a eseguire le operazioni di produzione conformemente alle norme di buona fabbricazione e all'autorizzazione alla produzione.



I medicinali importati da Paesi terzi rispondono a norme di produzione almeno equivalenti a quelle in vigore nell'Unione europea e sono prodotti da fabbricanti debitamente autorizzati a tal fine.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (4)

Art. 62 – CONFORMITA' ALL'AIC



Il produttore è tenuto ad eseguire tutte le operazioni di produzione o di importazione dei medicinali soggetti a un'AIC in conformità alle informazioni fornite nella relativa domanda di autorizzazione approvata dall'AIFA.



Il produttore riesamina a intervalli regolari, adeguati rispetto alle esigenze tecniche, i propri metodi di produzione alla luce del progresso tecnico e scientifico e dello sviluppo dei medicinali sperimentali. Quando è necessaria una variazione di AIC, la richiesta di variazione è presentata all'AIFA.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (5)

Art. 63 – SISTEMA DI GARANZIA DELLA QUALITA'

Il produttore istituisce, attua e mantiene un efficace sistema di qualità farmaceutica che implica l'attiva partecipazione della dirigenza e del personale a tutte le diverse attività di:



Produzione, Documentazione, Controllo

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (6)

Art. 64 – PERSONALE

-  In ogni sito produttivo il produttore dispone di sufficiente personale dotato di competenza e qualifiche idonee per realizzare l'obiettivo di garantire la qualità farmaceutica.
-  I compiti del personale direttivo e di controllo, compresa la persona qualificata responsabile dell'applicazione e della messa in opera delle norme di buona fabbricazione, sono specificati in appositi mansionari.
-  I livelli di responsabilità sono definiti in un organigramma.
-  Organigrammi e mansionari sono approvati ai sensi delle procedure interne del produttore.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (7)



IL PERSONALE:



- ✓ Riceve una formazione iniziale e permanente, di cui è verificata l'efficacia, vertente in particolare sulla teoria e la pratica dell'assicurazione della qualità e delle norme di buona fabbricazione.
- ✓ Sono organizzati e seguiti corsi di igiene adeguati alle attività da svolgere. Essi riguardano soprattutto la salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (8)

Art. 65 – LOCALI E ATTREZZATURE



- ➔ L'ubicazione, la progettazione, la costruzione, l'ampliamento, la ristrutturazione e la manutenzione degli stabilimenti e degli impianti di produzione sono adeguati alle attività che vi dovranno essere svolte.
- ➔ I locali e le attrezzature di produzione sono organizzati, progettati e fatti funzionare in modo da minimizzare i rischi di errore e da permettere pulizia e manutenzione efficaci onde evitare contaminazioni, contaminazioni crociate e, in genere, effetti deleteri sulla qualità del prodotto.
- ➔ Gli stabilimenti e gli impianti da usare in fasi del processo produttivo decisive per la qualità dei prodotti sono sottoposti a qualifica e convalida.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (9)

Art. 66 – DOCUMENTAZIONE

Il produttore istituisce e aggiorna un sistema di documentazione basato su specifiche, formule di produzione, istruzioni di lavorazione e di imballaggio, procedure e registrazioni per ogni operazione produttiva eseguita. Il sistema di documentazione garantisce la qualità e l'integrità dei dati.

 La documentazione è chiara, veritiera, aggiornata.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (10)

Art. 66 – DOCUMENTAZIONE

- ✓ L'insieme di documenti permette di ricostruire l'iter di produzione di ogni lotto.
- ✓ La documentazione sui lotti di un medicinale è conservata per almeno 1 anno dalla data di scadenza dei lotti cui si riferisce o per almeno cinque anni dal rilascio degli attestati.
- ✓ Per i medicinali sperimentali, la documentazione dei lotti è conservata per almeno cinque anni dal completamento o dalla sospensione formale dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto è stato usato.
- ✓ Il promotore della sperimentazione o il titolare dell'AIC è responsabile della conservazione dei documenti necessari a tale autorizzazione.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (11)



Tipologie di documentazione:

Site Master File (SMF)



Documento di «presentazione» del produttore farmaceutico, che deve contenere delle informazioni specifiche sulle politiche e sulle attività di gestione della qualità del sito, sulla produzione e/o sul controllo di qualità delle operazioni di produzione farmaceutica effettuate presso il sito (-> GMP Volume 4, Part III).
Deve essere mantenuto aggiornato.

Validation Master Plan (VMP)



Piano generale di convalida (-> Annex 15) all'interno del quale devono essere descritti gli elementi chiave dei programmi di qualifica e convalida dell'azienda .
Deve essere breve, conciso, chiaro.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (12)

Batch Record



I batch record di produzione dei lotti includono informazioni complete relative alla produzione e al controllo di ciascun lotto. È lo strumento fondamentale per la produzione e il documento da cui spesso gli ispettori partono per verificare l'effettiva compliance di un processo ai dossier di registrazione e alle GMP.

Procedure Operative Standard (SOP)



Sono documenti interni che si traducono in un insieme di istruzioni dettagliate che descrivono operazioni di routine complesse. Garantiscono la standardizzazione di qualsiasi processo aziendale indispensabile per garantire l'efficacia, la qualità e la sicurezza del farmaco che si produce all'interno.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (13)

Art. 67 – PRODUZIONE

- ➔ I produttori garantiscono che le varie operazioni di produzione siano effettuate secondo istruzioni e procedure prestabilite e in base alle norme di buona fabbricazione.
- ➔ I produttori mettono a disposizione altresì risorse adeguate e sufficienti per l'esecuzione dei controlli durante la produzione.
- ➔ Deviazioni dalle procedure e difetti di produzione sono documentati e accuratamente investigati.
- ➔ Ogni nuova produzione o modifica importante alla produzione di un medicinale è convalidata. Fasi critiche dei processi produttivi sono regolarmente oggetto di nuova convalida.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (14)



Art. 68 – CONTROLLO DI QUALITA'

- ✓ Il produttore istituisce e mantiene un sistema di controllo della qualità posto sotto la responsabilità di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione. Tale persona dispone o ha accesso a uno o più laboratori di controllo della qualità dotati di personale e di strumenti adeguati per analizzare e testare le materie prime, i materiali da imballaggio e i prodotti intermedi e finiti.
- ✓ Durante il controllo finale del prodotto finito, prima della distribuzione o dell'immissione in commercio o dell'utilizzazione per sperimentazione clinica, il sistema di controllo della qualità tiene conto, oltre che dei risultati delle analisi, anche di informazioni essenziali come:
 - condizioni di produzione
 - controlli nel corso del processo
 - esame dei documenti di produzione
 - conformità del prodotto alle specifiche e dell'imballaggio definitivo

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (15)



Art. 68 – CONTROLLO DI QUALITA'

- ✓ I campioni di ogni lotto di medicinale finito sono conservati per almeno 1 anno dalla data di scadenza.
- ✓ I campioni delle materie prime usate nel processo di produzione, esclusi solventi, gas o acqua, sono conservati per almeno 2 anni dal rilascio del lotto del medicinale.
- ✓ Tutti i campioni sono tenuti a disposizione delle autorità competenti.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (16)

Art. 70 – RECLAMI E RITIRI DEL MEDICINALE



Per i medicinali, il produttore mette in opera un sistema che registra ed esamina i reclami e un sistema efficace di ritiro rapido, in qualunque momento, dei medicinali già nella rete di distribuzione.



Il produttore registra ed esamina ogni reclamo relativo a difetti e informa l'AIFA e, se del caso, il titolare dell'AIC di tutti i difetti che possono dar luogo a ritiri dal mercato o ad anormali limitazioni delle forniture e, nei limiti del possibile, indica i Paesi di destinazione.

LINEE GUIDA SULLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (17)

Art. 71 – AUTOISPEZIONE

Il produttore effettua ripetute autoispezioni per controllare l'applicazione e il rispetto delle norme di buona fabbricazione e proporre le necessarie azioni correttive o le misure preventive.



Le autoispezioni sono registrate, come pure tutti i successivi correttivi, e tali registrazioni sono conservate per almeno dieci anni.

ATTIVITA' ISPETTIVA (1)

D.Lgs. 219/2006, art. 53. *Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti*

1. L'AIFA, in cooperazione con l'EMA, **assicura, mediante ispezioni, anche senza preavviso, che tutte le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate.** A tale scopo, ove opportuno, l'AIFA può chiedere ad un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine, di effettuare controlli su campioni. Tale cooperazione consiste in scambi di informazioni con l'EMA sia sulle ispezioni programmate sia sulle ispezioni che sono già state condotte. L'AIFA coopera con gli Stati membri e l'EMA nel coordinamento delle ispezioni nei paesi terzi. Le ispezioni includono quelle di cui ai commi da 1-bis a 1-sexies (*= produttori di medicinali; produttori, importatori e distributori di sostanze attive; ispezioni nell'Unione europea e nei paesi terzi su richiesta di uno Stato membro, della Commissione europea o dell'EMA; ispezioni presso i locali dei titolari dell'AIC e dei broker di medicinali; ispezione di un produttore di materie prime anche su specifica richiesta del medesimo), senza tuttavia essere limitate a esse.*

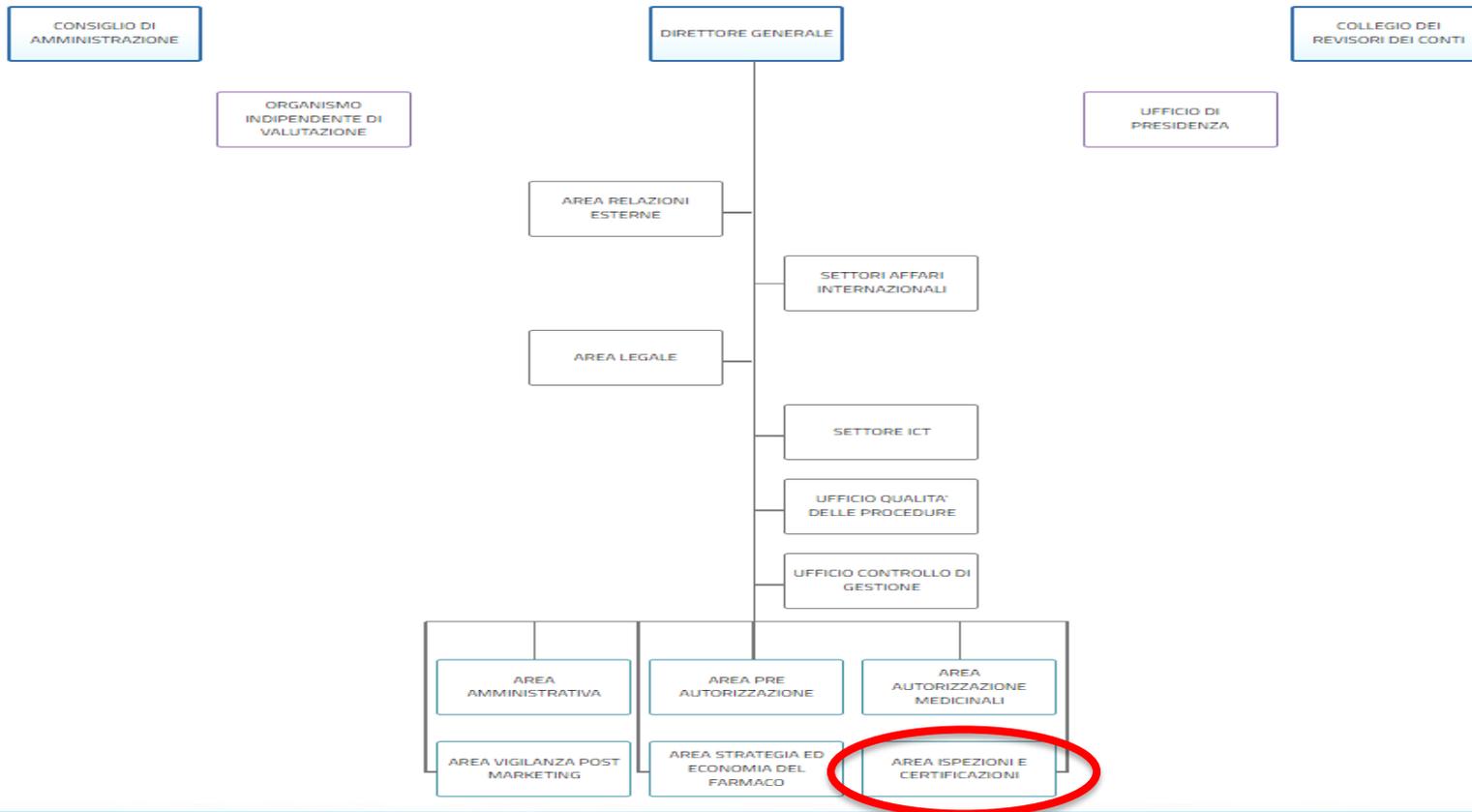
ATTIVITA' ISPETTIVA (2)

6. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra la Comunità europea e Paesi terzi, l'AIFA può chiedere al produttore stabilito in un Paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al comma 1.
7. **Dopo ogni ispezione, l'AIFA redige un verbale** contenente l'esito dell'ispezione, in cui si riporta se il soggetto ispezionato rispetta i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione, di cui al capo II del presente titolo, e successivi aggiornamenti comunitari. Il contenuto del verbale è comunicato al soggetto ispezionato. Prima di adottare i provvedimenti successivi a tale verbale è data al soggetto ispezionato interessato la possibilità di presentare osservazioni.
8. Nei novanta giorni successivi all'ispezione di cui al comma 1, se l'ispezione accerta l'osservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, al produttore è rilasciato un **certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione**.

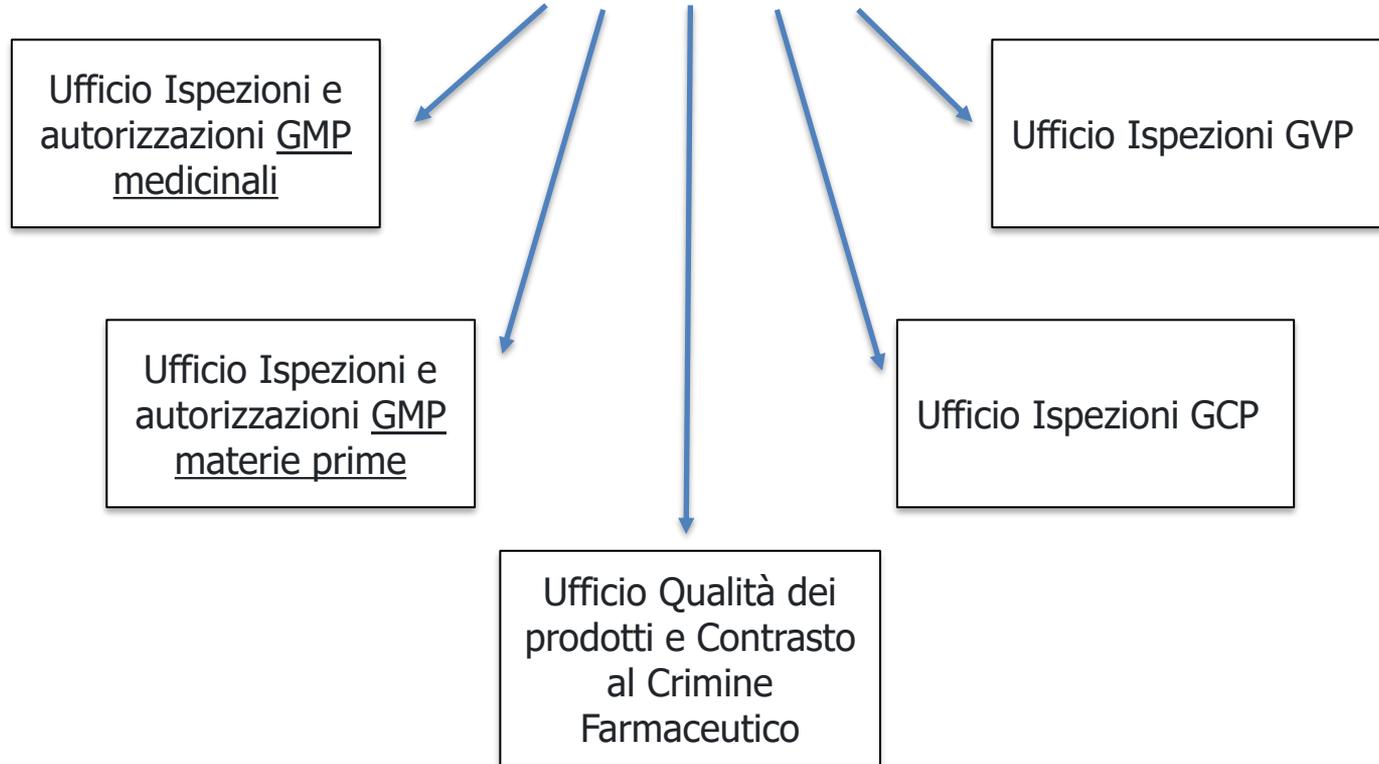
ATTIVITA' ISPETTIVA (3)

9. L'AIFA inserisce i certificati di conformità alle norme di buona fabbricazione, rilasciati in una banca dati dell'Unione europea gestita dall'EMA (-> **Eudra GMDP**), per conto dell'Unione europea. A norma dell'articolo 52-bis, comma 7, l'AIFA inserisce nella banca dati dell'Unione europea le informazioni relative ai produttori e agli importatori di sostanze attive. La banca dati è accessibile al pubblico.
10. Se l'ispezione di cui al comma 1 accerta l'inosservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione è iscritta nella banca dati comunitaria di cui al comma 9.
11. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo, l'AIFA può avvalersi di proprio personale, dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, delle unità sanitarie locali, e di altre strutture pubbliche riconosciute idonee dall'AIFA, purché in possesso dei requisiti professionali stabiliti dall'AIFA stessa, attraverso convenzioni con altri istituti.

ORGANIGRAMMA AIFA



AREA ISPEZIONI E CERTIFICAZIONI



UFFICIO ISPEZIONI E AUTORIZZAZIONI GMP MEDICINALI (1)

Svolge le **seguenti funzioni**:

- ispezioni nazionali e internazionali di officine di produzione/importazione di medicinali, anche per conto dell'EMA o nell'ambito di altre collaborazioni internazionali;
- follow-up delle ispezioni;
- rilascio delle autorizzazioni, sospensioni e revoche delle officine di produzione di medicinali;
- autorizzazione all'importazione di medicinali;
- gestione delle modifiche dell'autorizzazione e della registrazione di officine di produzione di medicinali;
- certificazioni GMP;
- aggiornamento database Eudra GMDP;

UFFICIO ISPEZIONI E AUTORIZZAZIONI GMP MEDICINALI (2)

- partecipazione a gruppi di lavoro internazionali in materia di norme di buona fabbricazione (GMP) dei medicinali;
- adeguamento alla disciplina tecnica e alle linee guida sviluppate in ambito europeo/internazionale relative alle GMP;
- sviluppo di linee guida per ispettori;
- rilascio idoneità all'esercizio della funzione di Persona Qualificata;
- attività inerenti la produzione e importazione di farmaci sperimentali presso strutture ospedaliere pubbliche.

UFFICIO ISPEZIONI E AUTORIZZAZIONI GMP MEDICINALI (3)

Sul territorio italiano sono presenti **275 officine di produzione di medicinali** e **153 di gas medicinali** (dato aggiornato al 30/06/2018) per le quali l'AIFA provvede regolarmente con il proprio ispettorato, ogni 2-3 anni, a verificare la produzione secondo le GMP e, conseguentemente, a emettere le autorizzazioni alla produzione / importazione e/o i certificati GMP.

Tale attività è tesa a garantire che sul mercato italiano ed estero (nel caso di produzione di medicinali per esportazione) siano commercializzati medicinali di elevata qualità e conformi allo standard europeo e in rispetto delle norme italiane vigenti.

GMP-MED: TIPOLOGIE DI ISPEZIONI (1)

ISPEZIONI SVOLTE SUL TERRITORIO ITALIANO:

- **Ispezioni di attivazione:** quando è necessario attivare una nuova officina di produzione;
- **Ispezione di riattivazione:** quando è necessario riattivare, a seguito di sospensione, un'officina di produzione o una linea/reparto produttivo;
- **Ispezioni di estensione:** quando è necessario autorizzare un nuovo reparto produttivo, una nuova linea produttiva o una nuova forma farmaceutica oppure in caso di modifiche essenziali, rispetto all'autorizzazione già rilasciata, che richiedano necessariamente un sopralluogo;
- **Ispezione prodotto-specifica:** quando è necessario eseguire un'ispezione relativa alla produzione di un determinato medicinale (ad esempio, a seguito di valutazione del CTD e a richieste dell'Area Autorizzazioni Medicinali); in questa tipologia di ispezioni sono incluse le ispezioni ai siti di produzione di medicinali per terapie avanzate (terapia cellulare, genica e tessutali) e siti di produzione dei radiofarmaci;

GMP-MED: TIPOLOGIE DI ISPEZIONI (2)

- **Ispezioni di follow-up:** nel caso in cui sia necessario verificare che le azioni correttive messe in atto, a seguito di una precedente ispezione, siano state effettivamente e correttamente implementate;
- **Ispezioni periodiche:** ispezioni di revisione generale con cadenza mai superiore ai 3 anni;
- **Ispezioni di controllo:** ispezioni disposte per motivi di tutela della salute pubblica in tutti i casi in cui un evento possa comportare un rischio per il paziente. Ad esempio, rientrano in questa tipologia ispezioni a seguito di reclami, rapida allerta, sospetta contraffazione. Le ispezioni possono essere richieste anche da altri uffici AIFA o da EMA o dall'Autorità Giudiziaria;
- **Ispezioni congiunte con Ufficio GMP-API:** alcune officine possono produrre sia medicinali sia sostanze attive e pertanto, possono essere eseguite ispezioni congiunte con Ufficio GMP API al fine di verificare, durante la medesima ispezione, le due tipologie produttive.

GMP-MED: TIPOLOGIE DI ISPEZIONI (3)



ISPEZIONI INTERNAZIONALI:

- **Ispezioni EMA:** ispezioni richieste dal CHMP di EMA per verificare la conformità alle GMP di officine Paesi Terzi che producono medicinali autorizzati secondo procedura centralizzata;
- **Ispezioni extra-UE programmate dall'AIFA:** ispezioni effettuate dall'AIFA in Paesi Terzi nel caso in cui la produzione di medicinali, la cui commercializzazione avviene in territorio nazionale, sia effettuata in tali Paesi e sia stata autorizzata dall'AIFA.
- **Ispezioni internazionali nell'ambito di collaborazione con altre organizzazioni** (es: OMS o Autorità Regolatorie di altri Paesi): qualora vi sia un interesse diretto dell'AIFA nei siti oggetto di ispezione.

UFFICIO ISPEZIONI E AUTORIZZAZIONI GMP MATERIE PRIME (1)

svolge le **seguenti funzioni**:

- ispezioni nazionali e internazionali di officine di produzione/importazione di sostanze attive, anche per conto dell'EMA, dell'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) o nell'ambito di altre collaborazioni internazionali;
- follow-up delle ispezioni;
- rilascio delle autorizzazioni/registrazioni, sospensioni e revoche delle officine di produzione di sostanze attive;
- autorizzazione/registrazione per l'importazione di sostanze attive;
- gestione delle modifiche dell'autorizzazione/registrazione di officine di produzione di sostanze attive;
- certificazioni GMP;

UFFICIO ISPEZIONI E AUTORIZZAZIONI GMP MATERIE PRIME (2)

- aggiornamento banca dati Eudra GMDP;
- ispezioni di produttori e importatori di eccipienti ove richiesto;
- svolgimento delle attività relative all'equivalenza del sistema di ispezioni e autorizzazioni/registrazioni delle sostanze attive agli standard comunitari;
- partecipazione a gruppi di lavoro internazionali in materia di norme di buona fabbricazione (GMP) delle materie prime (sostanze attive ed eccipienti);
- adeguamento alla disciplina tecnica e alle linee guida sviluppate in ambito europeo/internazionale relative alle GMP;
- sviluppo di linee guida per ispettori.

GMP-API: TIPOLOGIE DI ISPEZIONI (1)



ISPEZIONI NAZIONALI GMP-API

- **Ispezioni nazionali preventive:** per **attivare** una nuova officina di produzione e/o di importazione di sostanze attive o un nuovo reparto produttivo o una nuova linea produttiva; per **riattivare** reparti o linee produttive per i quali sia stato emesso un provvedimento di sospensione; per **autorizzare** (modifiche essenziali o nuovi API sterili e/o di origine biologica; cfr. artt. 50 e 52-bis) o per **registrare** (API non sterili e/o non di origine biologica, nel caso in cui AIFA ne ravveda la necessità sulla base di una valutazione del rischio; cfr. art. 52-bis) la produzione o l'importazione di nuove sostanze attive, e modifiche essenziali.
- **Ispezioni nazionali di follow-up:** per verificare la conformità alle GMP delle azioni correttive dichiarate come attuate dall'officina nella fase di follow up ispettivo di una precedente ispezione.

GMP-API: TIPOLOGIE DI ISPEZIONI (2)

- **Ispezioni nazionali periodiche di revisione generale:** frequenza variabile in funzione della valutazione del rischio (cfr. art. 53). Riesame completo a campione di tutta l'attività dell'officina. Se viene confermata la conformità alle GMP, l'Ufficio rinnova l'autorizzazione/registrazione alla produzione/importazione e fornisce alle aziende un certificato GMP.
- **Ispezioni straordinarie o di controllo:** ispezioni straordinarie rispetto ai normali programmi ispettivi di revisione generale, disposte per motivi di tutela della salute pubblica.
- **Ispezioni su richiesta motivata di altri uffici AIFA:** ispezioni richieste dall'Ufficio Qualità dei prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico, dagli Uffici dell'Area Vigilanza Post-marketing e dell'Area Autorizzazioni Medicinali.
- **Ispezioni congiunte con Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP medicinali:** ispezioni di officine nazionali che producono sia sostanze attive che medicinali, o che effettuano produzione primaria e secondaria di gas medicinali.

GMP-API: TIPOLOGIE DI ISPEZIONI (3)



ISPEZIONI INTERNAZIONALI:

- **Ispezioni EMA:** ispezioni che vengono richieste dal CHMP per verificare la conformità alle GMP di officine di produzione extra-EU di sostanze attive contenute in medicinali autorizzati secondo procedura centralizzata.
- **Ispezioni internazionali nell'ambito di collaborazione con altre organizzazioni** (per es. con l'EDQM o con l'OMS): ispezioni che vengono effettuate in collaborazione con l'organizzazione che richiede l'ispezione.
- **Ispezioni extra-UE programmate dall'AIFA:** programmate ed effettuate dall'AIFA se sussiste un rilevante interesse per la sostanza attiva importata, ai fini della produzione di medicinali la cui commercializzazione in territorio nazionale sia stata autorizzata dall'AIFA.

RISPETTO DELLE GMP



Il rispetto accurato delle GMP ha un notevole impatto sul costo globale di produzione di un farmaco.



Il mantenimento di tutte le condizioni richieste richiede una serie di attività non rinunciabili, come, per esempio:

- Qualifica degli impianti
- Manutenzione e controllo di tutte le utilities (aria , acqua , vapore, etc)
- Convalida di processo e definizione di controlli «in-process»
- Qualifica degli apparecchi per analisi e convalida dei metodi
- Tracciabilità e qualifica dei fornitori sia di principio attivo che di eccipienti
- Formazione del personale
- Gestione in qualità della produzione
- Monitoraggi vari

ESEMPI DI MANCATO RISPETTO DELLE GMP

- ★ Apparecchiature di processo non mantenute, per esempio:
 - Cleaning inadeguato
 - Prodotto cross-contaminato
 - Dosaggi non corretti, lotti non omogenei, contenuto di principio attivo non uniforme.
 - Controlli analitici scadenti
- ★ Conservazione inadeguata
- ★ Documenti relativi a tracciabilità dei fornitori e qualità del materiale acquistato non presenti
- ★ Batch record incompleti o non aggiornati

Grazie per l'attenzione!

f.tamburini@aifa.gov.it