

## REVISIONE DELLE DEVIAZIONI RICONTRATE NEL CORSO DELL'ATTIVITÀ ISPETTIVA SVOLTA NEL TRIENNIO 2012-2014 DALL'UNITÀ ISPEZIONI MATERIE PRIME

Nel corso del triennio 2012-2014 l'Unità Ispezioni Materie Prime ha effettuato 198 ispezioni nazionali a officine di produzione/importazione di sostanze attive (API), incluse le officine di produzione primaria di gas medicinali.

Le ispezioni sono state condotte dagli ispettori dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in virtù della convenzione sottoscritta tra AIFA e ISS. Alcune ispezioni sono state condotte in collaborazione con gli ispettori del Nucleo Antisofisticazione e Sanità (CCTS-NAS).

La maggior parte delle ispezioni è stata effettuata nell'ambito della revisione periodica dell'officina, oppure a seguito di richiesta di estensione dell'autorizzazione, di attivazione di nuove linee di produzione o di nuove officine. Alcune ispezioni sono state condotte a seguito di reclami o per verifica di sospette violazioni.

Si osserva un trend in crescita delle ispezioni effettuate congiuntamente con l'Ufficio Attività Ispettive GMP per i siti che producono sia sostanze attive che medicinali. Nel 2014 è inoltre entrato in vigore il D.lgs 17/2014 in accordo al quale alcune ispezioni sono state effettuate per la registrazione di nuove sostanze attive o per la verifica di modifiche essenziali implementate da officine di produzione di API soggette a regime di registrazione.

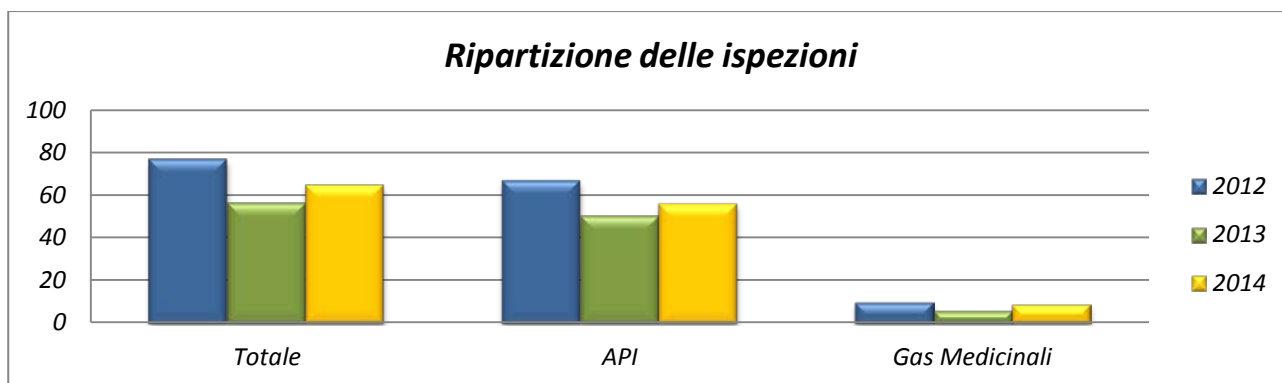


Figura 1: Ripartizione ispezioni API/GAS.

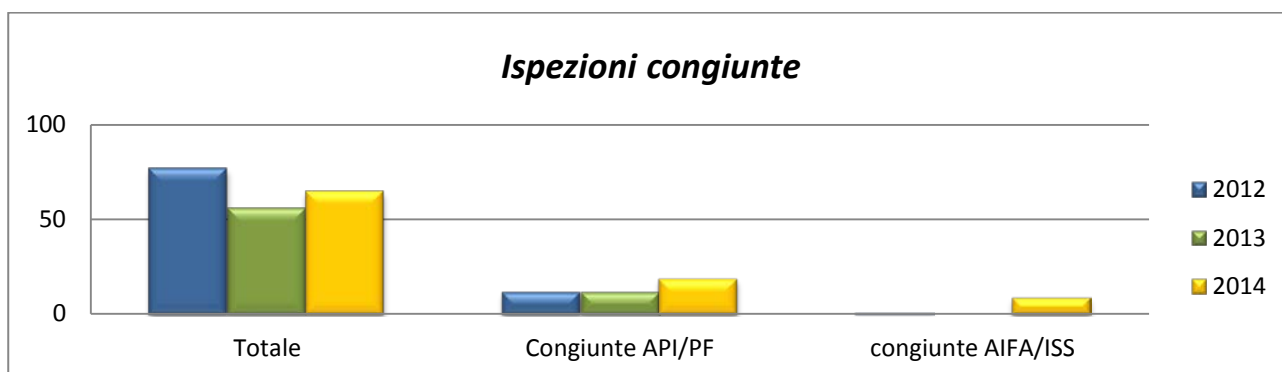


Figura 2: Ispezioni congiunte.

## Tipologia di ispezioni Nazionali condotte nel triennio 2012-2014

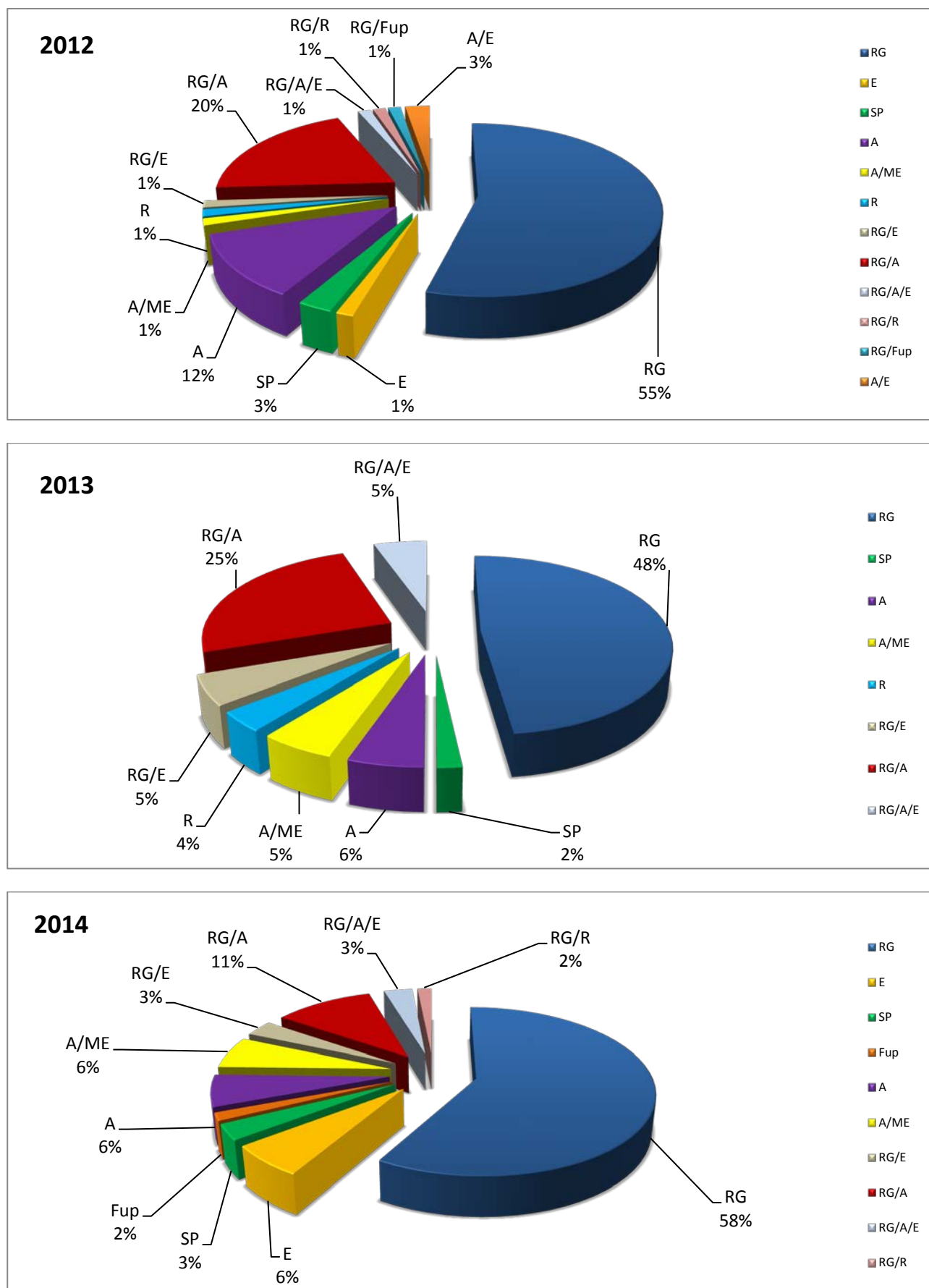


Figura 3: Tipologia di ispezioni condotte nel triennio 2012-2014.

RG : Revisione Generale; E: Estensione dell'autorizzazione; SP: Senza Preavviso; Fup: Follow up; A: Attivazione Officina; A/ME: Attivazione nuova area/linea di produzione o Modifica Essenziale; R: Reclamo.

Nel corso del 2012 sono state riscontrate in totale 1006 deviazioni (638 Altre, 357 Maggiori, 11 Critiche), delle quali 96 (66 Altre, 30 Maggiori) a carico delle officine di produzione primaria di gas medicinali (\*).

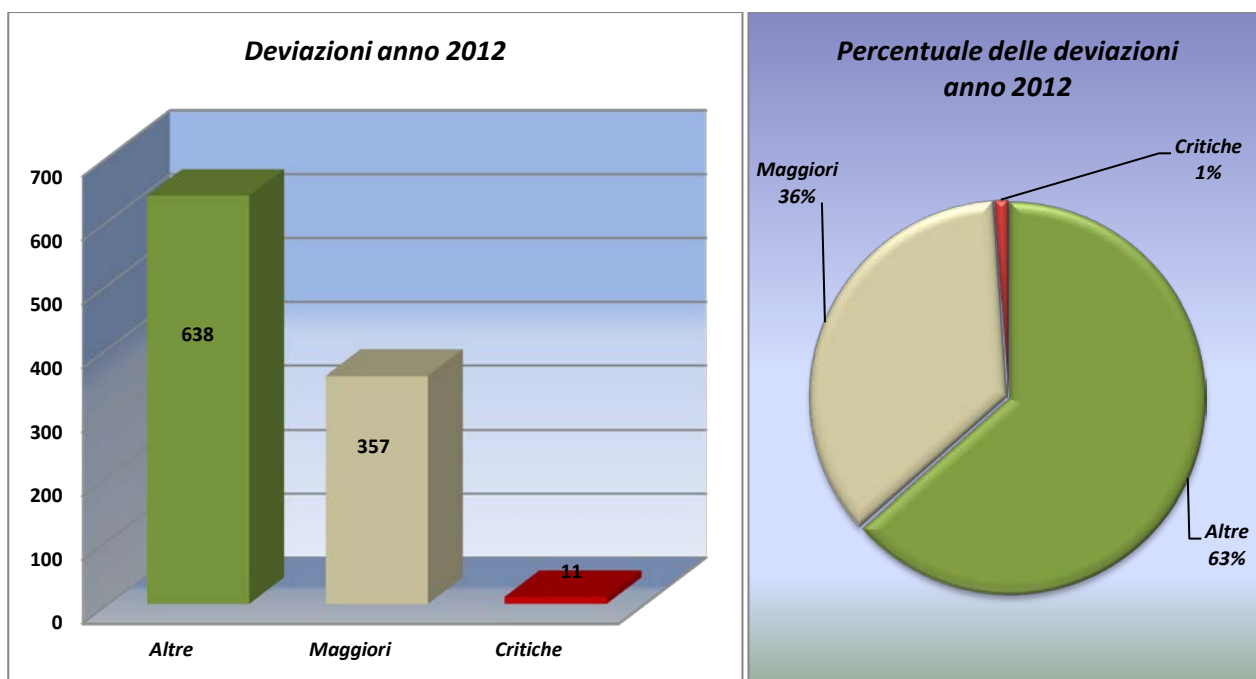


Figura 4: Deviazioni riscontrate nel 2012.

Nel corso del 2013 sono state riscontrate in totale 718 deviazioni (469 Altre, 247 Maggiori, 2 Critiche), di cui 45 per le officine di produzione primaria di gas medicinali (35 Altre, 10 Maggiori).

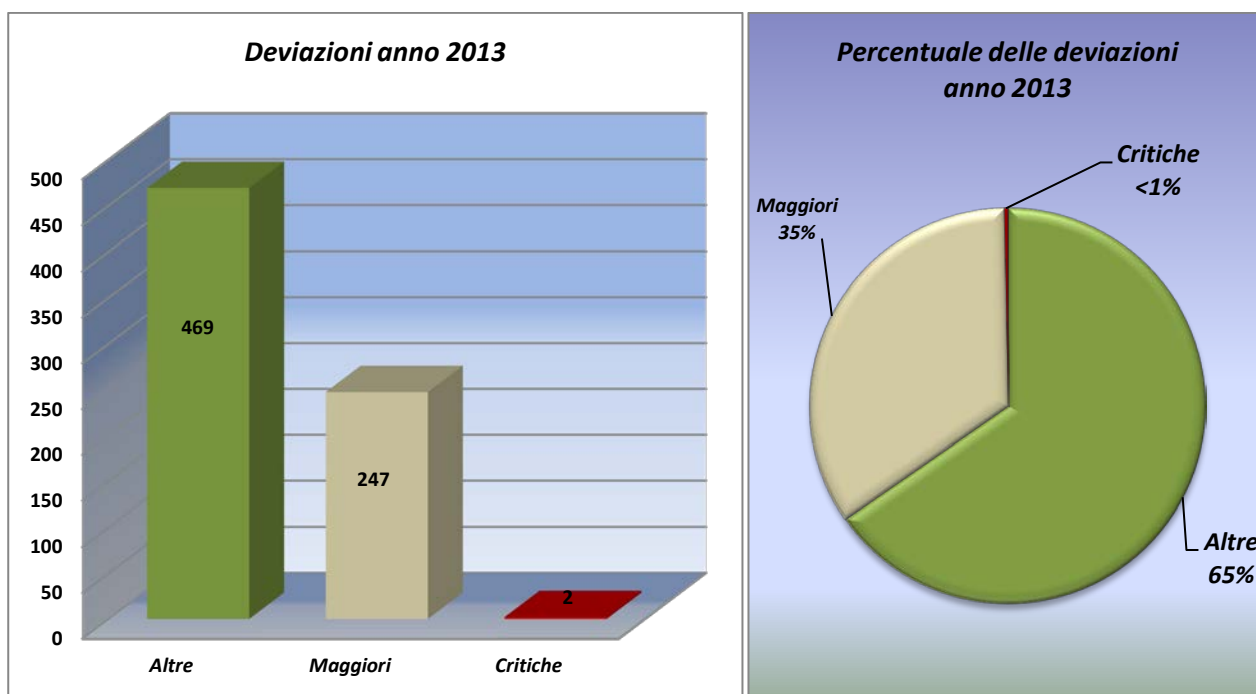


Figura 5: Deviazioni riscontrate nel 2013.

(\*) La classificazione delle deviazioni in "Altre", "Maggiori" e "Critiche" tiene conto della definizione della Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (EMA/572454/2014 Rev 17).

Nel corso del 2014 sono state riscontrate in totale 796 deviazioni (516 Altre, 273 Maggiori, 7 Critiche), delle quali 66 per le officine di produzione primaria di gas medicinali (52 Altre, 14 Maggiori).

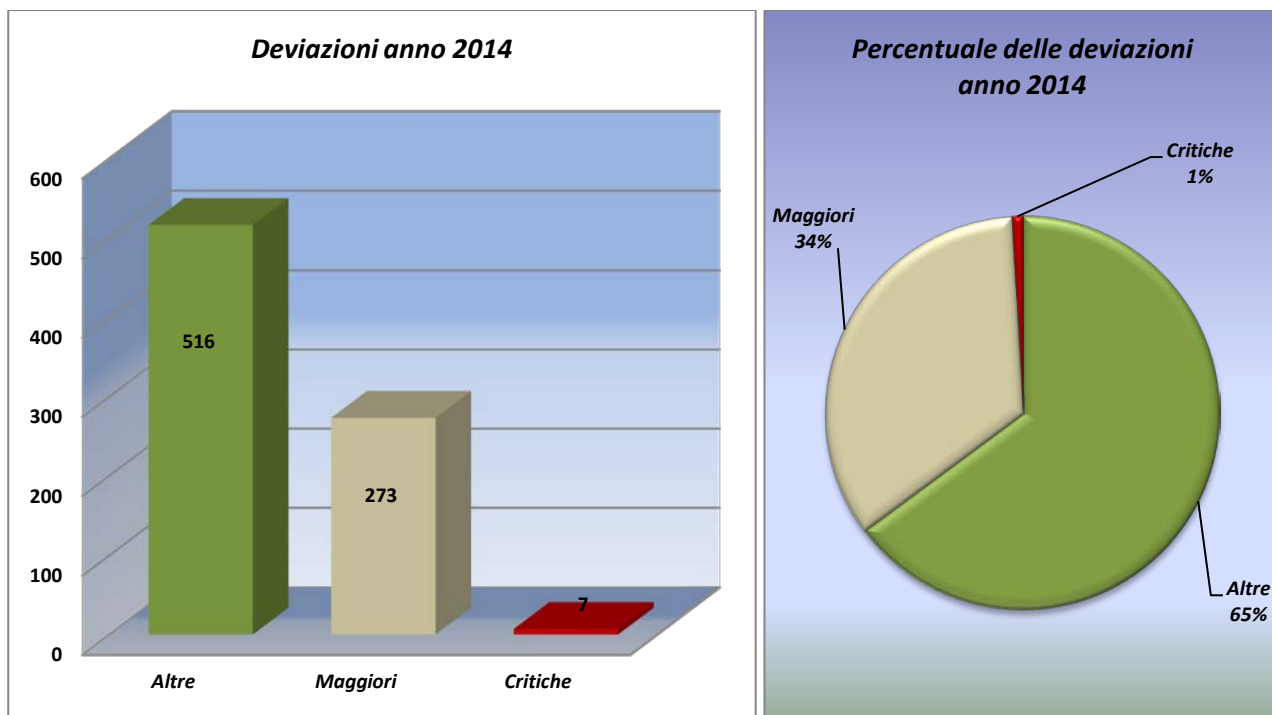


Figura 6: Deviazioni riscontrate nel 2014.

***Classificazione delle deviazioni riscontrate nel triennio a carico dei produttori di sostanze attive (esclusi i produttori primari di gas medicinali), ripartite in “Altre”, “Maggiori/Critiche”.***

Di seguito sono riportate, in percentuale, le deviazioni riscontrate nel triennio suddivise in “Altre” e “Maggiori/Critiche” in base al totale delle deviazioni riscontrate nell’anno di riferimento.

	2012		2013		2014	
	A	M/C	A	M/C	A	M/C
<b>Introduction</b>	//	<1%	<1%	1%	<1%	1%
<b>Quality Management</b>	8%	3%	9%	3%	7%	3%
<b>Personnel</b>	4%	1%	3%	1%	2%	1%
<b>Buildings and Facilities</b>	9%	6%	9%	8%	9%	8%
<b>Process Equipment</b>	9%	3%	11%	5%	9%	4%
<b>Documentation &amp; Records</b>	9%	4%	7%	3%	8%	4%
<b>Materials Management</b>	5%	3%	5%	3%	6%	2%
<b>Production and In process Control</b>	2%	1%	1%	<1%	1%	1%
<b>Packaging and identification Labelling of APIs and Intermediates</b>	1%	1%	<1%	1%	1%	<1%
<b>Storage and Distribution</b>	<1%	1%	1%	1%	1%	1%
<b>Laboratory Controls</b>	3%	2%	3%	1%	6%	2%
<b>Validation</b>	2%	2%	3%	2%	3%	3%
<b>Change Control</b>	1%	<1%	1%	1%	1%	<1%
<b>Rejection and Reuse of Materials</b>	1%	<1%	2%	//	1%	<1%
<b>Complaints and Recalls</b>	2%	<1%	1%	<1%	1%	//
<b>Contract Manufacturers (including Laboratories)</b>	2%	2%	3%	1%	2%	<1%
<b>Agents, brokers, traders, distributors, repackagers and relabellers</b>	//	<1%	<1%	//	<1%	<1%
<b>Specific guidance for APIs manufactured by cell culture/fermentation</b>	<1%	<1%	//	//	<1%	<1%
<b>APIs for use in clinical trials</b>	<1%	<1%	<1%	//	<1%	//
<b>Annex alle GMP</b>	4%	3%	3%	3%	6%	5%
<b>Prescrizioni Normative</b>	1%	3%	1%	2%	1%	1%
<b>Farmacopea Europea</b>	<1%	<1%	<1%	//	<1%	//

Tabella 1: Deviazioni riscontrate nel triennio 2012-2014.  
A: Altra; M /C: Maggiori/ Critiche.

Nei grafici sottostanti sono riportate le deviazioni riscontrate nel corso dell'attività ispettiva. Per tali deviazioni sono riportate le percentuali di ripartizione delle deviazioni classificate in "Altre", "Maggiori" e "Critiche". Le deviazioni sono state riferite ai vari capitoli delle GMP Parte II, agli Annex alle GMP, alla Farmacopea Europea e a prescrizioni normative nazionali.

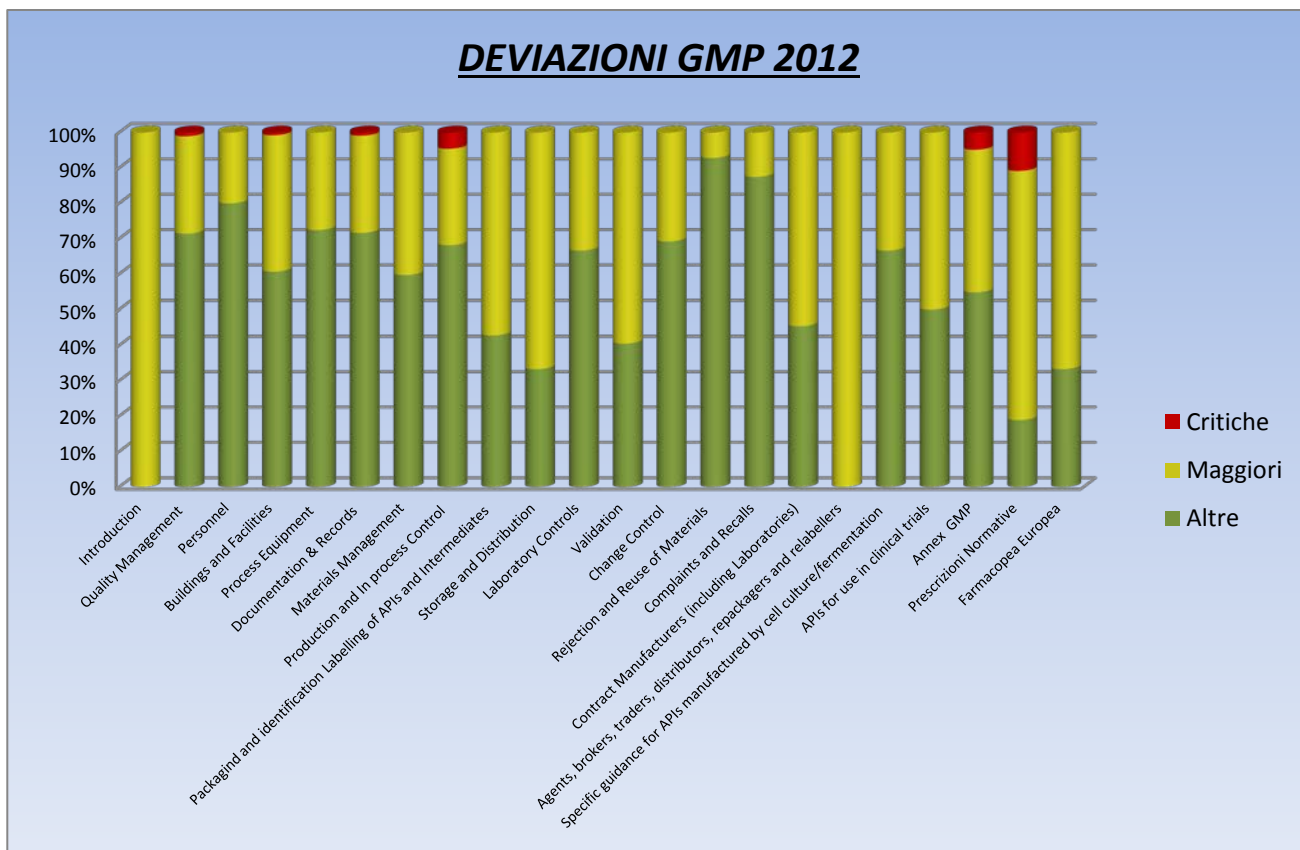


Figura 7: Deviazioni del 2012.

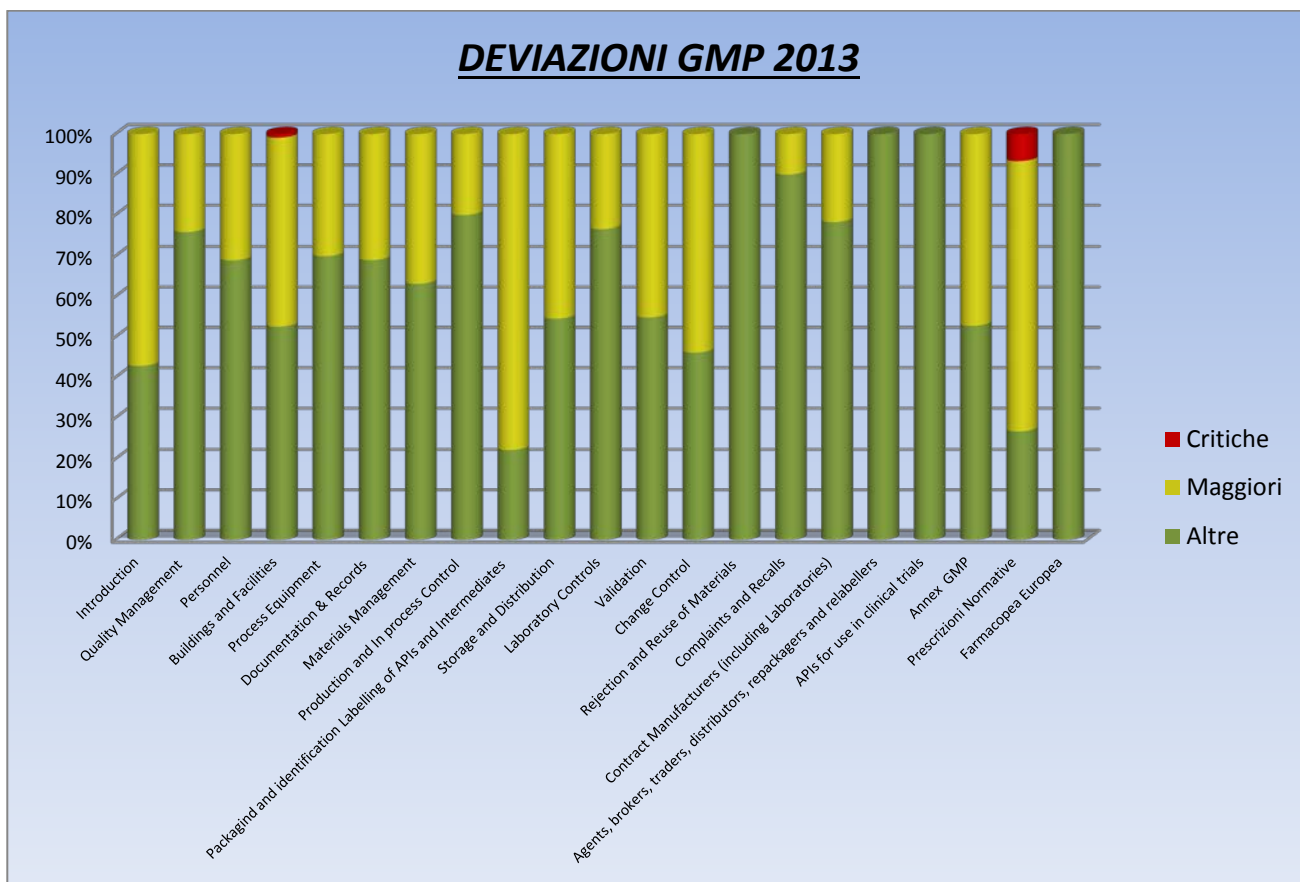


Figura 8: Deviazioni del 2013.

## DEVIAZIONI GMP 2014

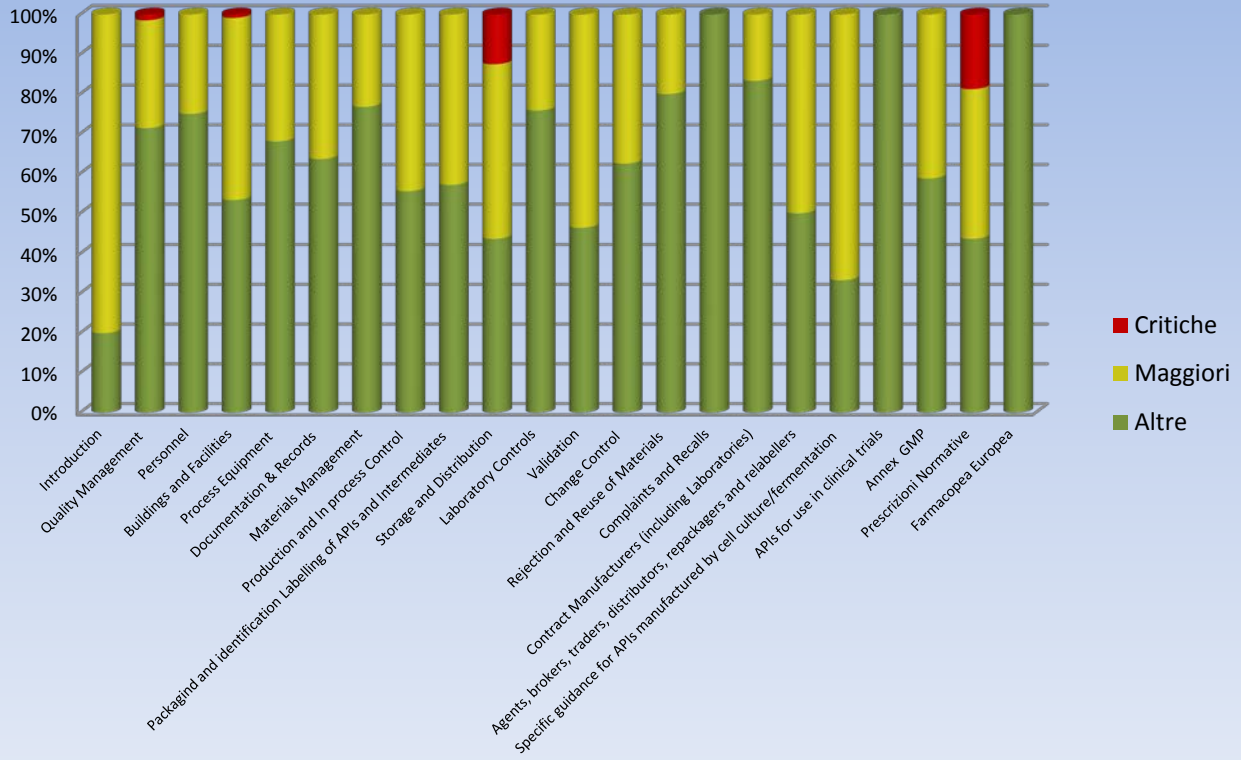


Figura 9: Deviazioni del 2014.

Di seguito sono riportati i trend delle deviazioni per ciascun anno del triennio 2012-2014.

**2012: Classificazione delle deviazioni secondo le GMP Parte II**

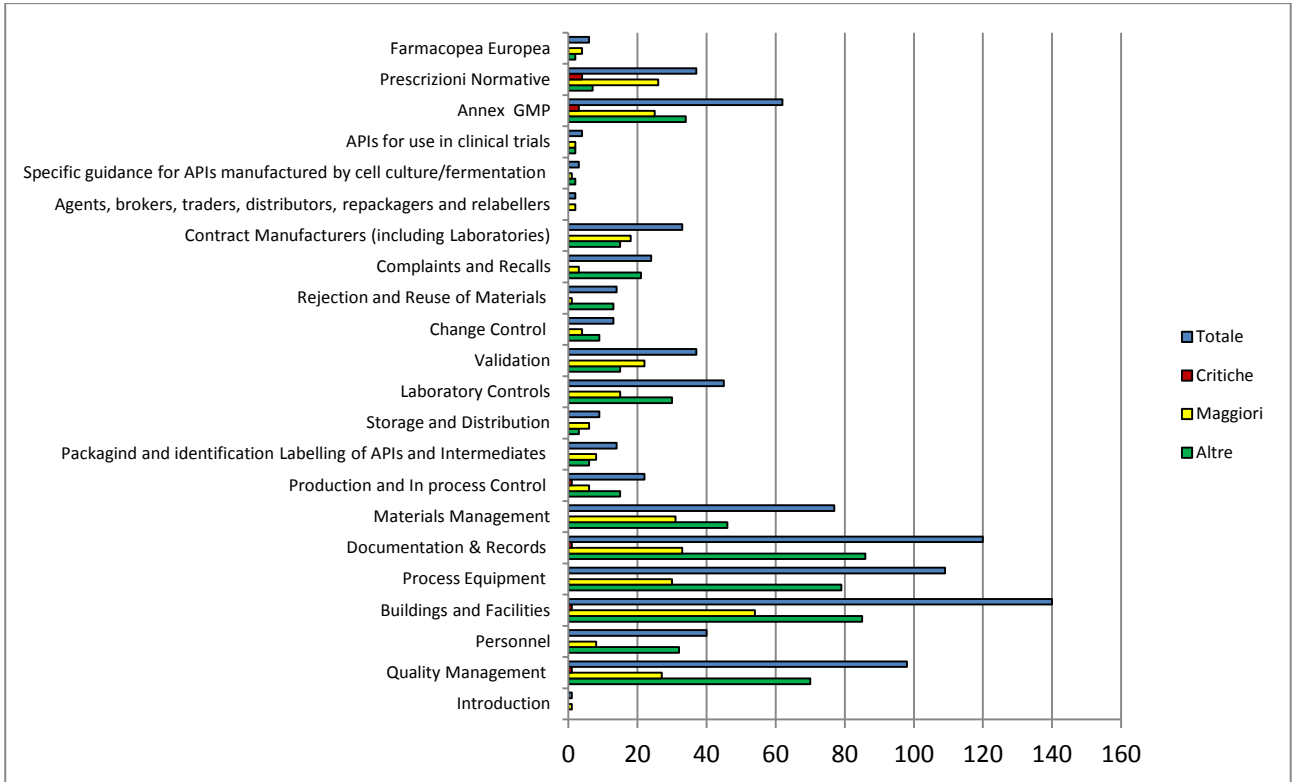


Figura 10: Classificazione delle deviazioni secondo le GMP Parte II, anno 2012

**Trend del 2012**

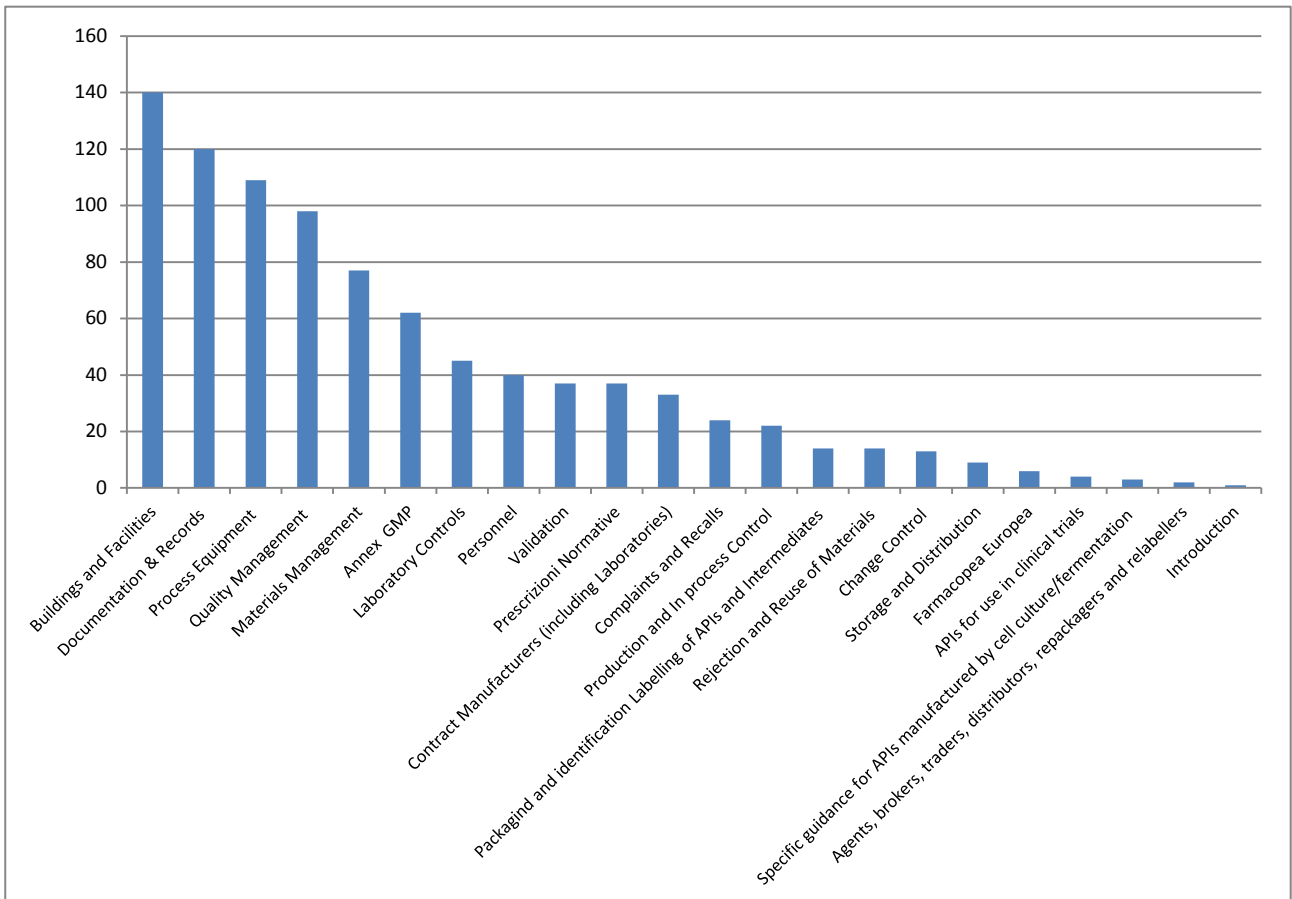


Figura 11: Trend deviazioni totali anno 2012



**2013: Classificazione delle deviazioni secondo le GMP Parte II**

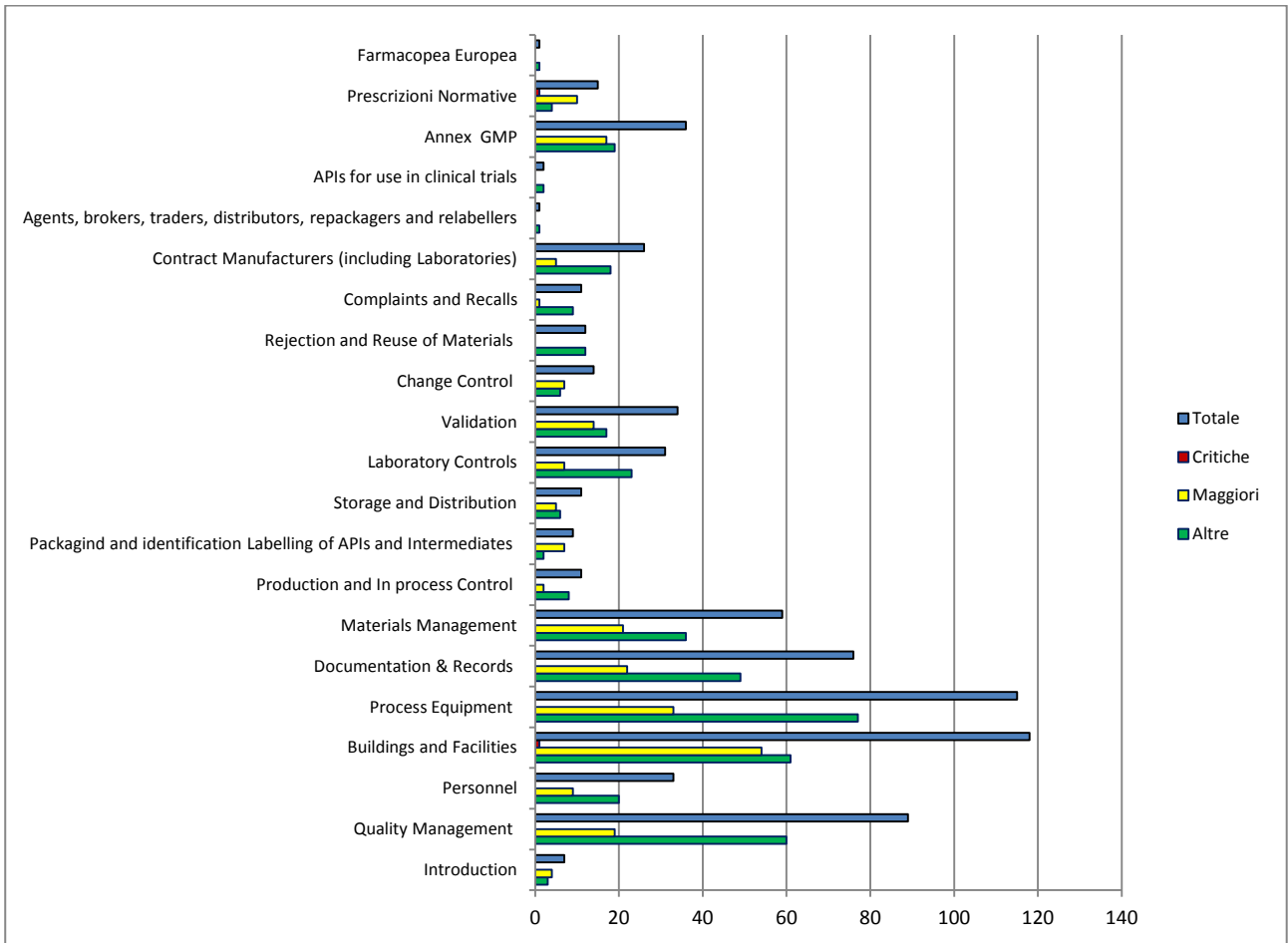


Figura 12: Classificazione delle deviazioni secondo le GMP Parte II, anno 2013

**Trend del 2013**

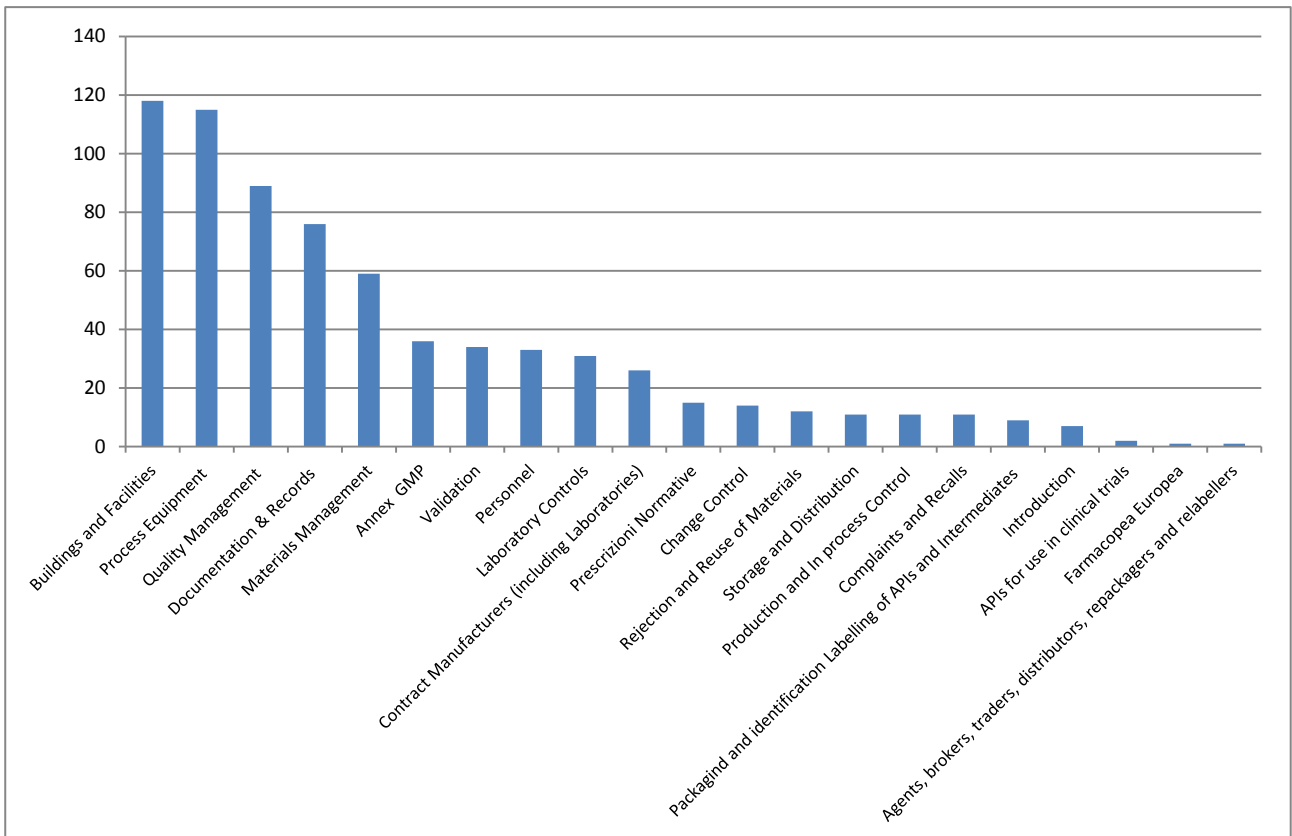


Figura 13: Trend deviazioni totali anno 2013

## 2014: Classificazione delle deviazioni secondo le GMP Parte II

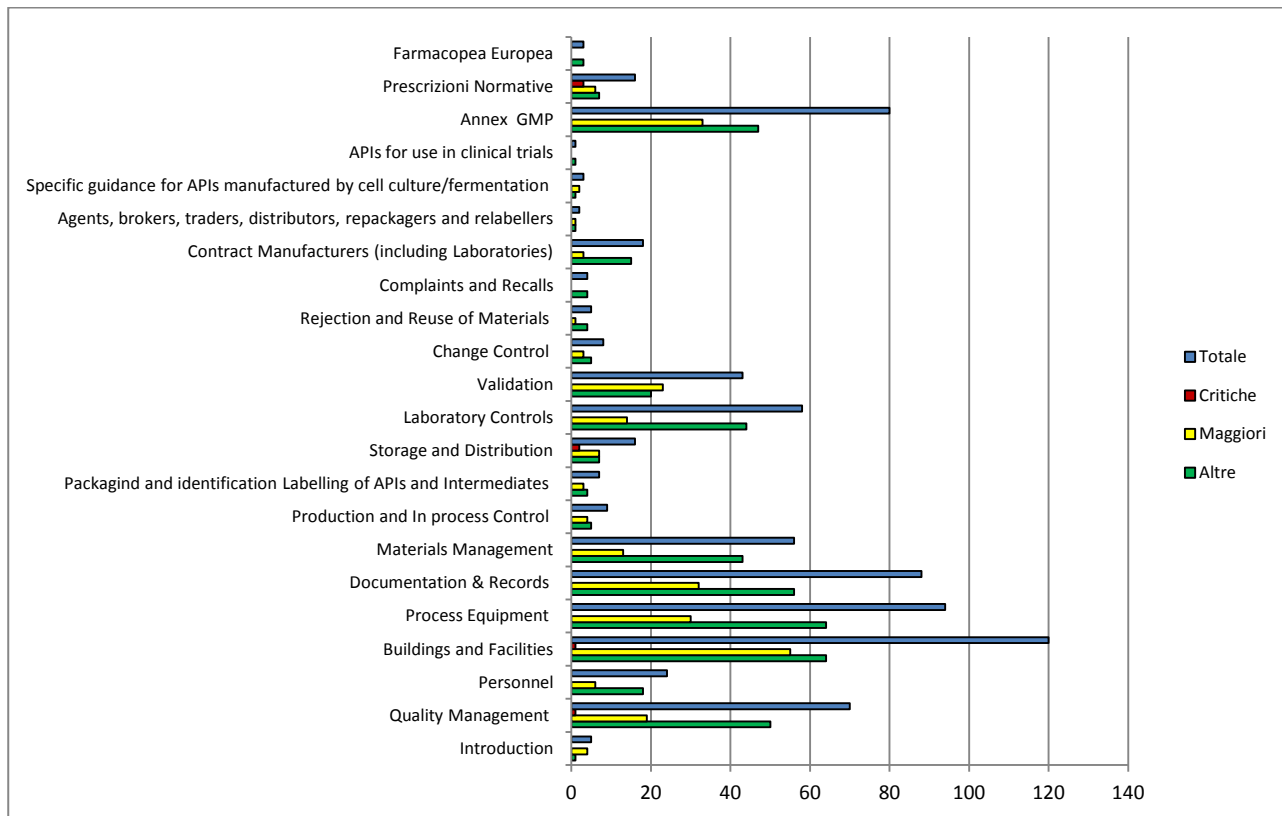


Figura 14: Classificazione delle deviazioni secondo le GMP Parte II, anno 2014

## Trend del 2014

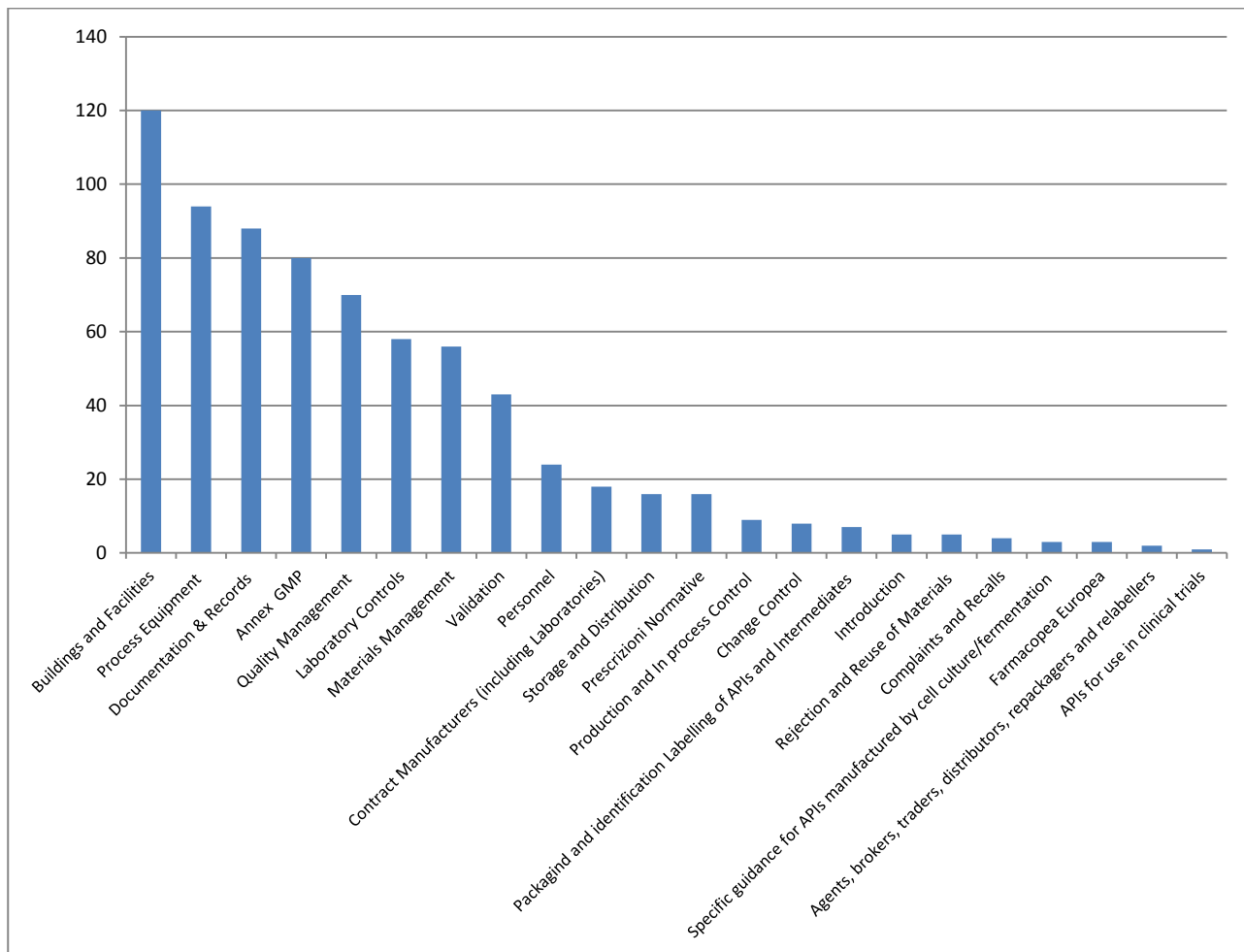


Figura 15: Trend deviazioni totali anno 2014

Dalla tabella 1 e dai grafici riportati, si può notare che le 3 aree maggiormente soggette a deviazioni M/C alle GMP sono:

1. Buildings and Facilities
2. Process Equipment
3. Documentation & Records

***Esempi di deviazioni Maggiori/Critiche riscontrate nel corso del triennio:***

- Nei reparti di produzione sono stati rinvenuti residui consistenti di prodotti precedentemente lavorati con rischio di cross-contamination
- La documentazione di produzione non era disponibile in fase di produzione
- Importazioni di sostanze attive in assenza di autorizzazione AIFA
- Rilascio di lotti di sostanze attive sterili in assenza di documentato controllo particellare (classe A/B)
- Deviazioni relative alla gestione della qualità, ad esempio: procedure superficiali e/o mancanti, APR (Annual Product Review) che non contengono valutazioni/giustificazioni di anomalie o fuori trend
- Discordanze tra Master Batch Record e ASMF (Active Substance Master File)
- Reparti in carente stato di manutenzione e pulizia
- Non adeguata gestione delle apparecchiature (manutenzione, cleaning)
- Carente gestione dei Magazzini (controlli ambientali, segregazione dei materiali)
- Mancanza di investigazioni su fuori specifica
- Inadeguata gestione degli standard di laboratorio
- Convalide dei metodi analitici non adeguate
- Utilizzo di sistemi computerizzati (inclusi i fogli di calcolo) non convalidati
- Convalide di processo/cleaning non adeguate

## Deviazioni riscontrate presso le officine di produzione primaria di gas medicinali

Nel corso del triennio sono state effettuate 25 ispezioni ad officine di produzione primaria di gas medicinali. Alcune di queste sono state condotte congiuntamente con l'Ufficio Attività Ispettive GMP presso officine di produzione primaria e secondaria di gas medicinali.

Sono state riscontrate in totale 207 deviazioni, nessuna delle quali classificata come "Critica".

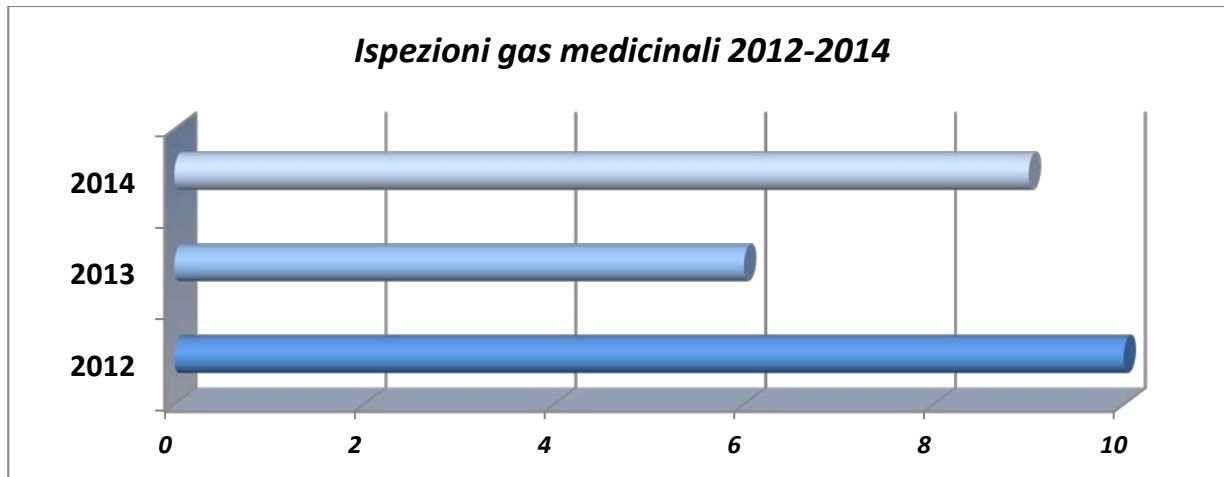


Figura 16: Ispezioni ad officine di produzione primaria di gas medicinali nel corso del triennio 2012-2014.

Di seguito sono riportate le deviazioni classificate come "Altre" e "Maggiori" rispetto alle GMP Parte II, espresse in percentuale sul totale per ogni area di interesse, per il triennio 2012-2014.

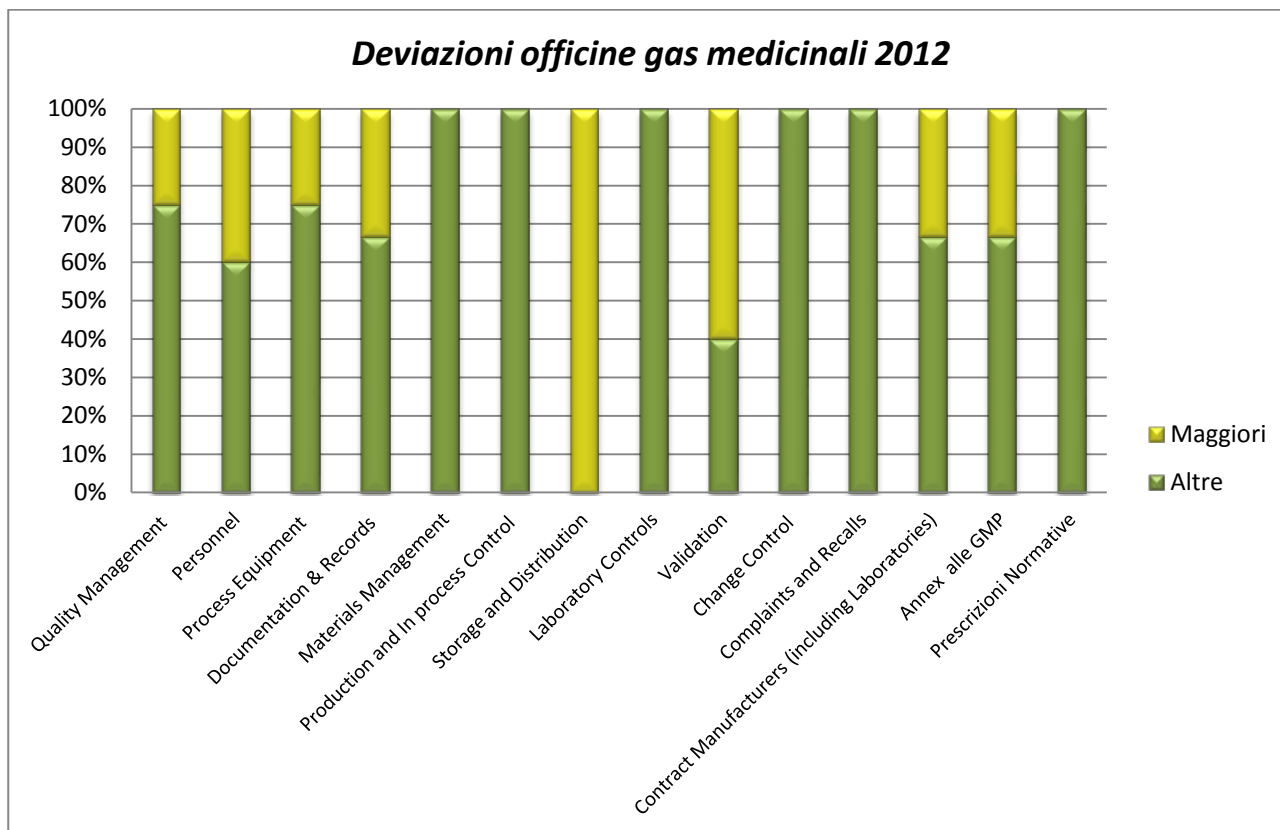


Figura 17: Deviazioni del 2012.

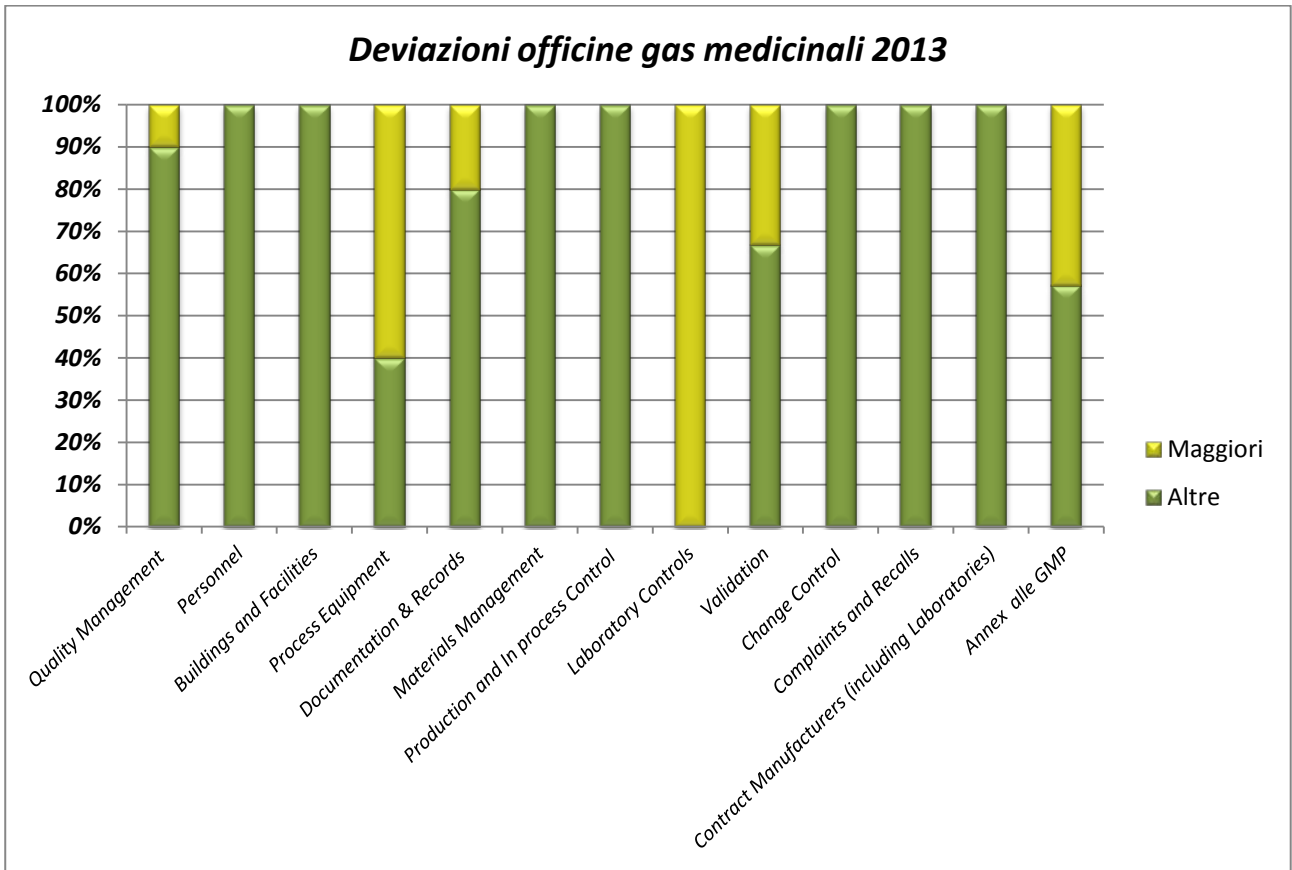


Figura 18: Deviazioni del 2013.

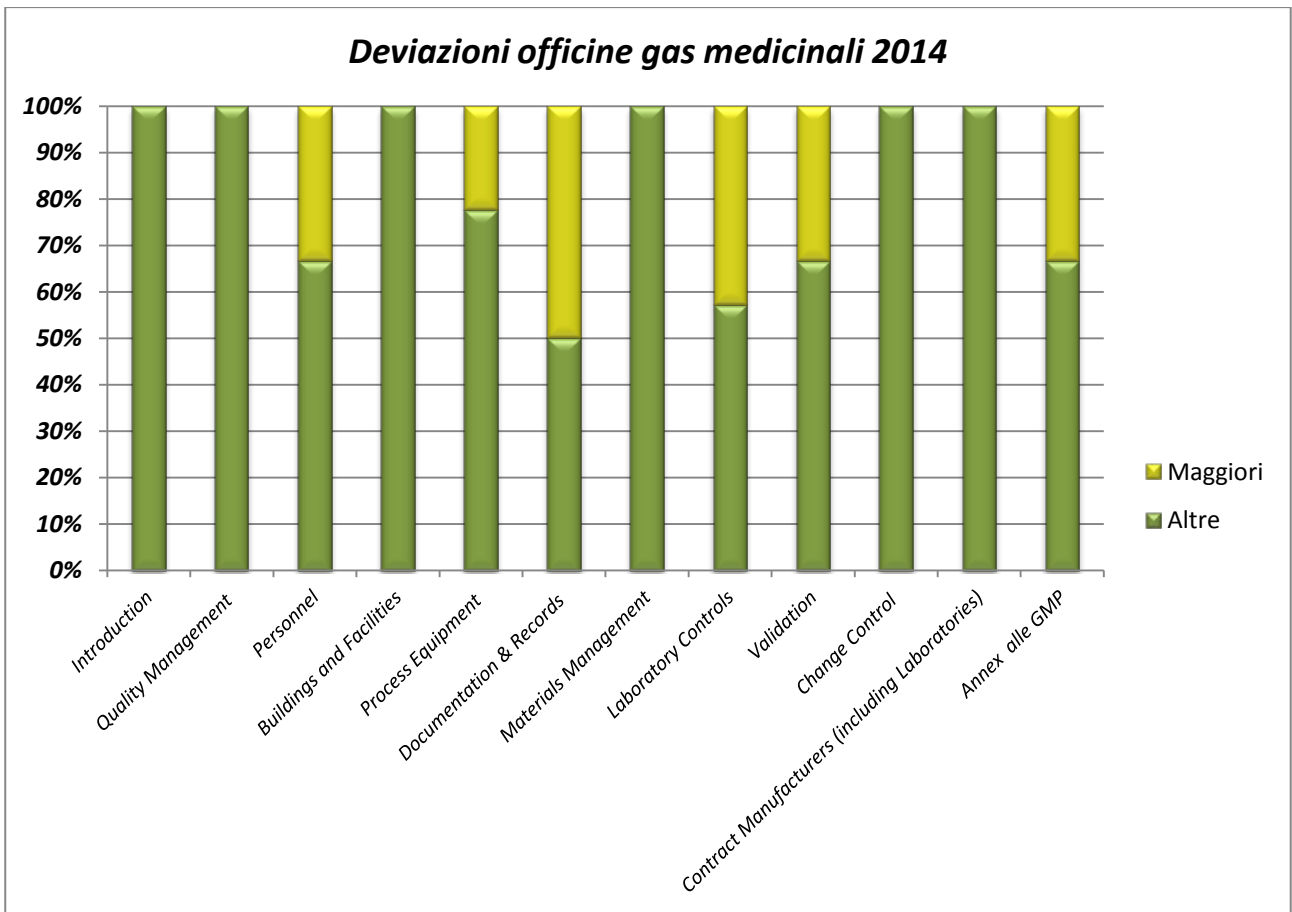


Figura 19: Deviazioni del 2014.

***Esempi di deviazioni Maggiori/Altre riscontrate nel corso del triennio a carico delle officine di produzione primaria di gas medicinali:***

- Assenza di dati grezzi allegati alla documentazione di rilascio lotti
- Procedure superficiali e/o mancanti e carenza nella gestione dei documenti
- Documentazione allegata al Batch Record carente
- Convalide di processo non adeguate
- Carente gestione di OOS (Out of Specification)/non conformità
- Mancanza di training al personale
- Utilizzo di sistemi informatici non convalidati
- Modalità di rilascio lotti non adeguata
- Mancata esecuzione/registrazione della verifica del contenuto di acqua a seguito delle attività di bonifica delle cisterne
- Metodi di analisi non adeguati/non previsti dalla Farmacopea Europea
- Non adeguata gestione del magazzino
- Carenza di "Quality Agreements"

## Conclusioni

Nel corso del triennio 2012-2014 sono state effettuate, dall'Unità Ispezioni Materie Prime, 198 ispezioni nazionali, nelle quali sono state rilevate complessivamente 2520 deviazioni alle GMP.

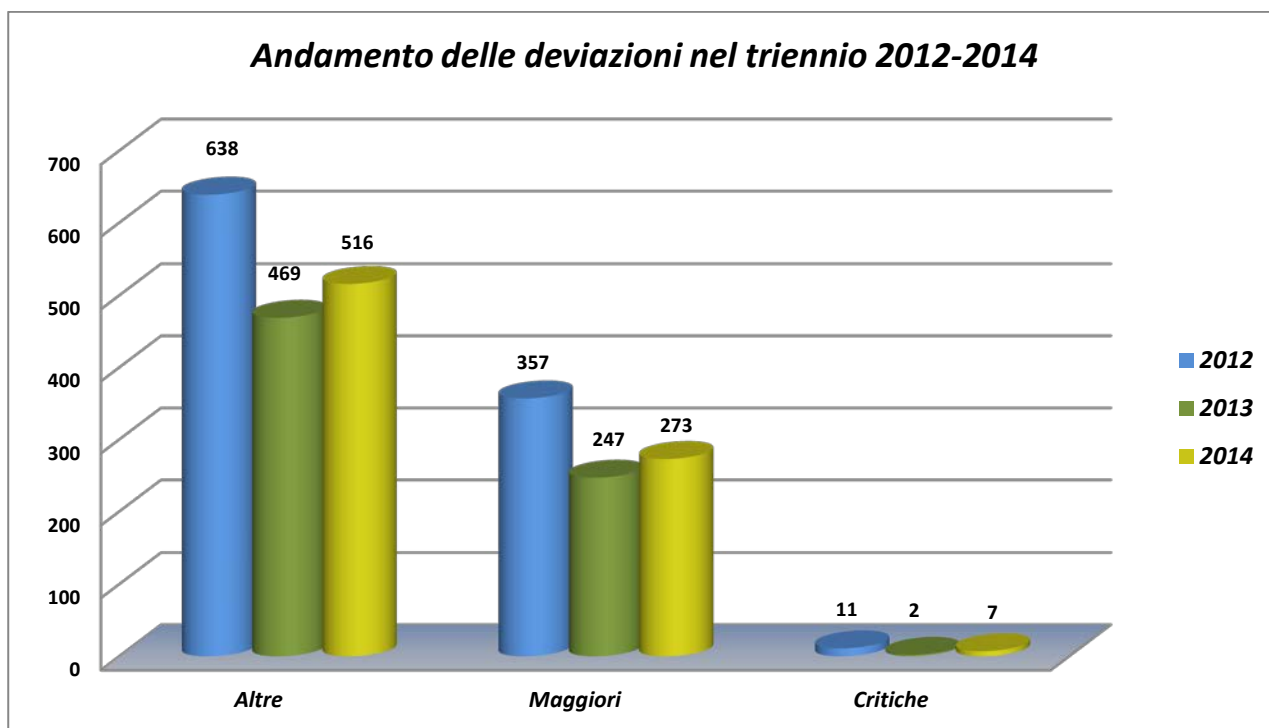


Figura 20: Andamento delle deviazioni riscontrate nel triennio 2012-2014 in base alla loro classificazione.

La *Compilation of Community Procedures* dell'EMA ha introdotto la possibilità di ridurre o estendere la validità del certificato GMP, se sono adottati criteri di valutazione di rischio nella definizione della frequenza di ispezione periodica.

Da settembre 2014 l'Unità Ispezioni Materie Prime, in accordo a quanto previsto dal Decreto Legislativo 19 febbraio 2014, n.17, e in base alla POS 371 "Modello di Valutazione del Rischio nella Programmazione delle Ispezioni a Produttori e Importatori di Sostanze Attive", sta effettuando una mappatura del rischio nell'ambito delle ispezioni di revisione periodica allo scopo di stabilire, tramite opportuna valutazione, una frequenza di re-ispezione sulla base della quale stabilire la validità del certificato GMP, che quindi non è necessariamente a validità triennale.

Tale valutazione di rischio viene effettuata per le officine che devono essere ispezionate, pertanto il processo di mappatura si prolungherà nel tempo.

Al fine di consentire il rinnovo del certificato GMP di officine di produzione per le quali non è ancora disponibile la valutazione di rischio, l'Unità Ispezioni Materie Prime continuerà a mantenere la frequenza di re-ispezione triennale, fino a completamento del processo di mappatura di tutte le officine autorizzate e registrate.