



# Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP medicinali: attività svolte nell'anno 2019

Marco Fulfaro

Ispettore Senior GMP

28/11/2019

# 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	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* Marco Fulfaro, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

# Introduzione

Organizzazione Ufficio GMPMED

“Annual Review” attività 2018 vs 2019

Deviazioni d’interesse generale

Case Study d’interesse generale

# Organizzazione Ufficio GMPMED

Ristrutturazione organizzativa definita con il Regolamento AIFA 2016 (soppressione Ufficio Autorizzazioni Officine ed istituzione Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP medicinali)

Febbraio 2019 + 2 Osservatori

Giugno 2019 Nuove assunzioni + 4 chimici di cui 3 con esperienza specifica industria farmaceutica e un Esperto ISS

Organico attuale 11 Ispettori Senior – 6 Osservatori

14 Amministrativi

## Compiti istituzionali Ufficio GMPMED

1. eseguire ispezioni in Italia e all'estero e rilascio MIA e GMP
2. autorizzazioni modifiche essenziali/valutazione non essenziali
3. partecipazione a Gruppi di Lavoro (EMA, PICS, WHO ecc)
4. rilascio idoneità all'esercizio della funzione di Persona Qualificata
5. rilascio di certificati di prodotto farmaceutico per esclusiva esportazione (CPP) e di prodotto omeopatico per esclusiva esportazione (CPO)

## Attività ispettiva 2018 vs 2019

415 officine di produzione di Medicinali su territorio nazionale  
frequenza ispettiva triennale

Officine medicinali: 262 (di cui 22 per terapia avanzate)

Officine GAS: 153

2018	2019
130	143 (escluso dicembre)

## Attività ispettiva 2018 vs 2019

Tipologia	2018	11/2019
<b>MEDICINALI</b>		
Revisione generale	73	68
Revisione generale/estensione	24	21
Revisione generale/Reclamo	5	3
Estensione	1	4
Attivazione/Riattivazione	4	10 – di cui <b>3 ATMP</b>
Reclamo	0	2
<b>Totale</b>	<b>107</b>	<b>108</b>

# Attività ispettiva 2018 vs 2019

<b>GAS MEDICINALI</b>		
<b>Tipologia</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
Revisione generale	13	22
Revisione generale/ Estensione	2	4
Attivazione	1	0
<b>Totale</b>	<b>16</b>	<b>26</b>



# Attività ispettiva 2018 vs 2019

Tipologia	2018	2019
<b>ISPEZIONI INTERNAZIONALI</b>		
EMA	3	5
Internazionali	2	3
WHO	2	1
<b>Totale</b>	<b>7</b>	<b>9</b>

# Attività ispettiva 2018 vs 2019

## FDA GMP Inspection APIs + PF

	2018 vs 2019
GMP	- 60 %

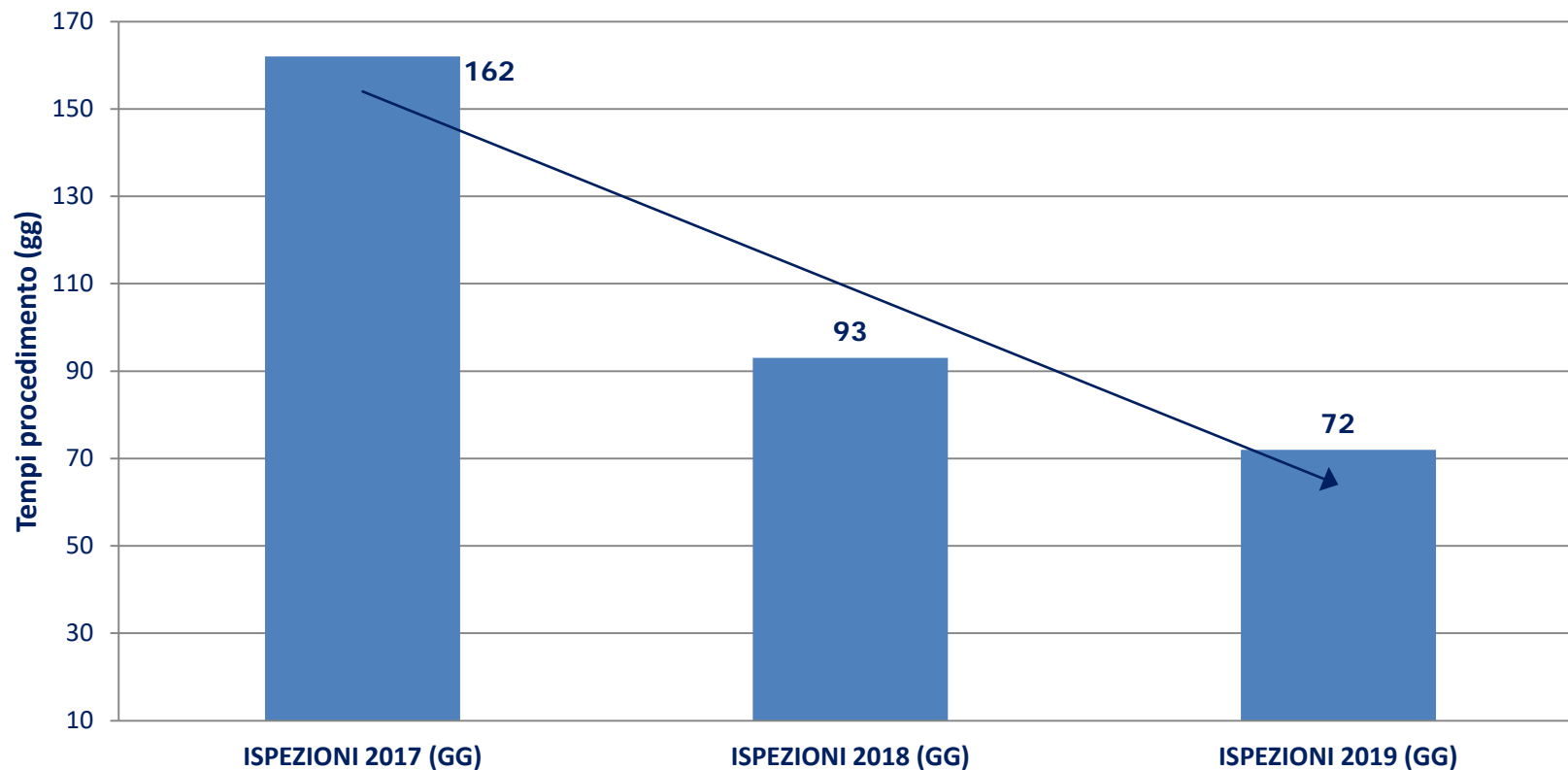
## Tempistiche Follow up 2018 vs 2019

<b>DURATA FOLLOW UP (GG)</b>		
<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
162	93	72

<b>TEMPISTICHE EMISSIONE MIA (GG)</b>		
<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
10	3.4	3.2

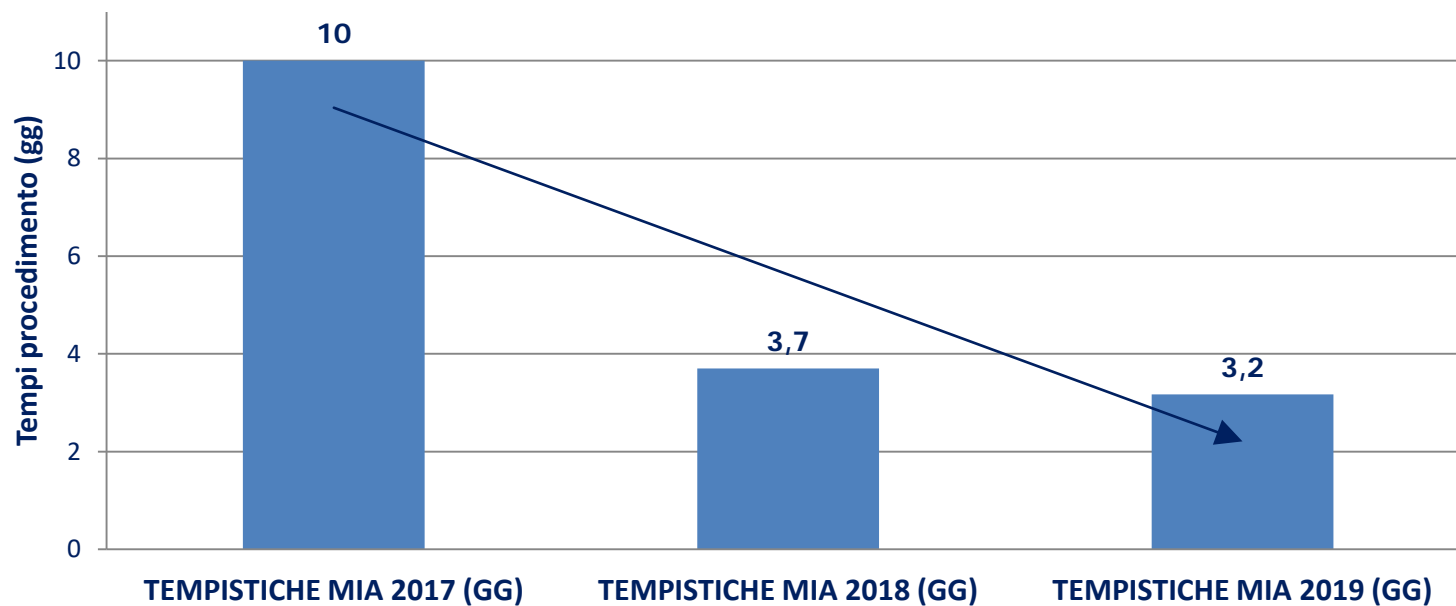
# Follow up Ispezioni Trend 2017 - 2019

## Tempistiche chiusura follow up 2017 - 2018 - 2019



# Follow up Ispezioni Trend 2017 - 2019

## Tempistiche emissione MIA 2017 - 2018 - 2019



# Modifiche essenziali 2018

**323 istanze** di modifiche essenziali

per 52 domande richiesta integrazione documentazione

40 Richieste Ispezione

**Tempo medio procedimento amministrativo 30 gg**

## Modifiche essenziali 2019

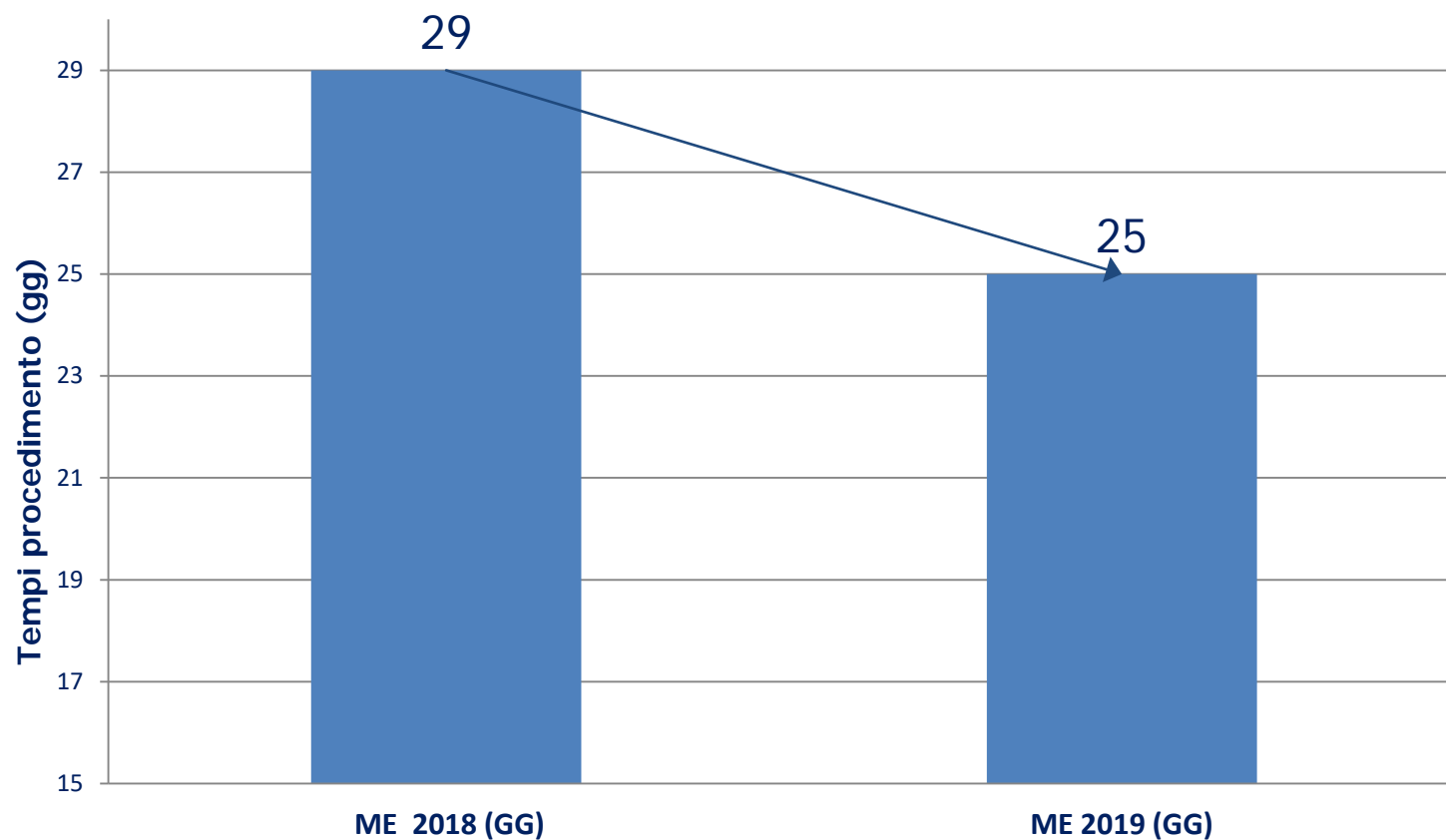
**273 Ottobre 19 (proiezione 2019 – 327 in linea con 2018)**

26 richiesta integrazione pagamento - 52 domande richiesta  
integrazione documentazione

23 Richieste Ispezione

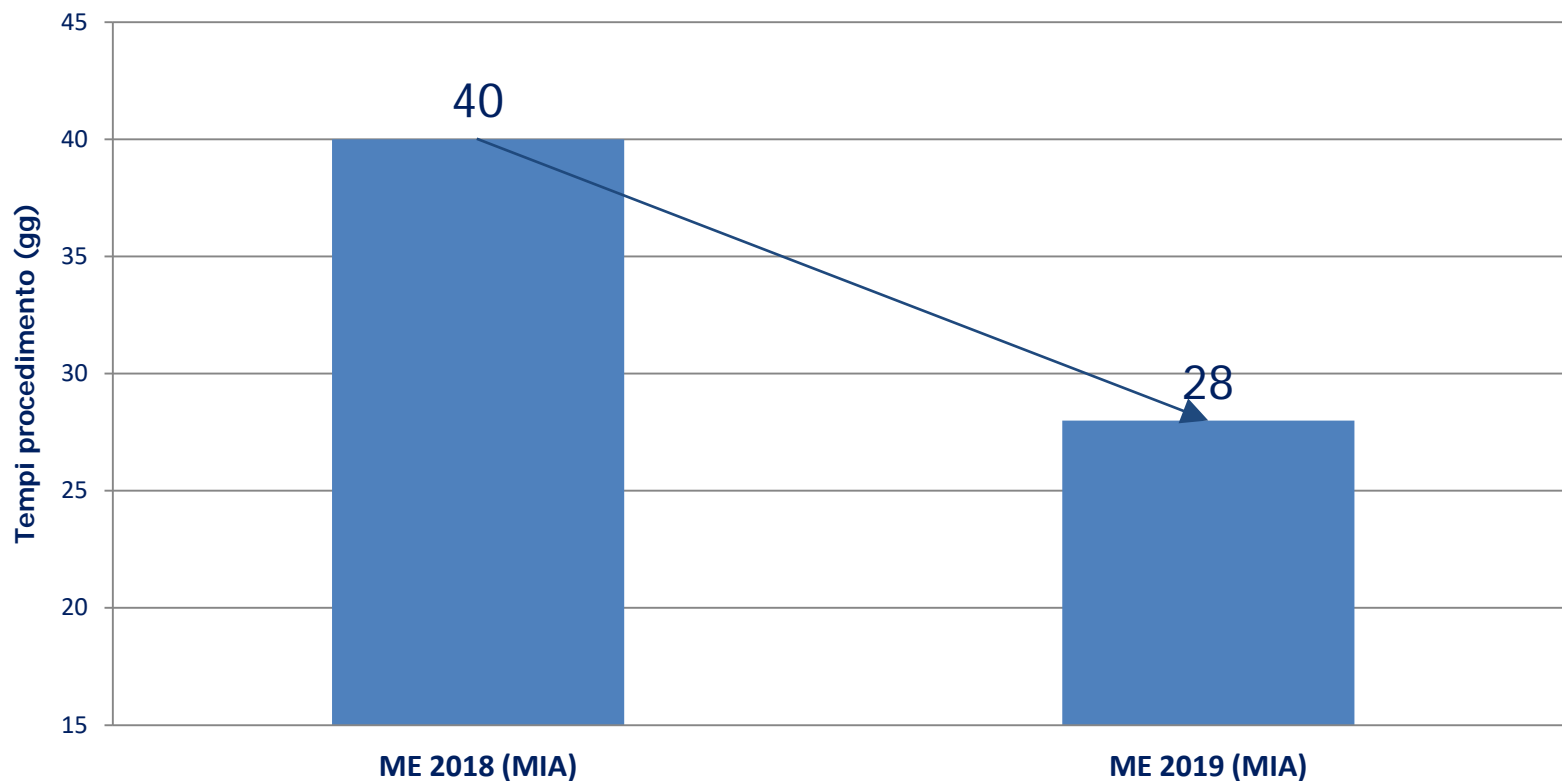
**Tempo medio procedimento amministrativo 25 gg**  
*(-) 5 gg vs 2018*

## Modifiche Essenziali Trend 2018 vs 2019 (giorni)





# Modifiche Autorizzazione alla Produzione 2018 vs 2019



## Modifiche non essenziali 2018

352 istanze pari a 444 modifiche

(media per pratica 1.3 max 5)

38 richieste integrazione documentazione

(pagamento non corretto)

(fare attenzione inizio anno/aprile cambio tariffe)

## Modifiche non essenziali 2019

283 istanze 10/2019  
(previsione 340 per il 2019 in linea con 2018)

391 modifiche (media per pratica 1.4 max 5)

56 (+ 12% vs 2018)  
richieste integrazione documentazione  
(pagamento non corretto)

## Ulteriori attività amministrative

95 decreti d'idoneità QP

270 interventi su EudraGMPDP per inserimento in manuale del certificato

GMP su EudraGMDP

168 decreti autorizzativi tipo aAMM (sostituzione/aggiunta QP, cambio ragione sociale ecc)

196 nuovi certificati GMP emessi (915 copie)

104 certificati CPP

15 certificati CPO

**Tempi di evasione atti amministrativi 15 giorni**

## Documentazione integrativa Principali carenze documentali

Mancanza dei Report Media Fill

(la modifica richiede l'esecuzione di media fill che non risultano ultimati - l'azienda si impegna a presentare i report)

Mancanza dei report di qualifica/convalida

Strategia di qualifica/convalida poco dettagliata

Per le richieste di attivazione/estensione MIA non è ben dettagliato il tipo di attività che la ditta intende eseguire

## Documentazione integrativa come presentarla

Le richieste di autorizzazione/modifica ecc devono essere inviate in **formato cartaceo + supporto informatico (DVD, USB key)** utilizzando i moduli presenti sul sito web

<https://www.aifa.gov.it/modulistica-gmp-medicinali> all'indirizzo:

Agenzia Italiana del Farmaco  
Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP medicinali  
Via del Tritone, n. 181  
00187 ROMA

**NON INVIARE DOCUMENTAZIONE A PIU' PEC** (Es. PEC Area Autorizzazioni Medicinali e Area Ispezioni e Certificazioni)

**NON INVIARE PEC E CARTACEO SUCCESSIVO!!!**

**PER EVITARE DI EMETTERE PIU' PROTOCOLLI PER LA STESSA RICHIESTA**

## Deviazioni d'interesse generale

È stato riscontrato che l'analisi HPLC per la determinazione delle impurezze relative allo studio di stabilità per il medicinale X non è stata adeguatamente rivista in quanto dal profilo cromatografico appare evidente **che l'integrazione automatica applicata dal software non è corretta** per cui l'area del picco relativo all'impurezza X e la relativa concentrazione sono state sottostimate. In corso d'ispezione è stato richiesto di procedere ad un'integrazione corretta del picco in questione; il valore ottenuto pur risultando maggiore (0,41%) rispetto a quello ottenuto dal processamento iniziale è risultato comunque ancora in specifica

## Deviazioni interesse generale

**Assenza di smoke test in operation** per attività di manipolazione in asepsi (es. carico tramogge con polveri sterili, allestimento filtro-sterilizzante-i, esecuzione connessioni asettiche)

Per la sanitizzazione delle superfici dei materiali impiegati in Classe A/B è previsto **solo l'utilizzo di alcol isopropilico** e non anche di uno sporicida

Non è previsto di eseguire **investigazioni** a seguito di rilevamento di **muffe in classe B**

L'acqua per preparazioni iniettabili sterile utilizzata per l'umidificazione degli incubatori a CO<sub>2</sub> ubicati in classe B permane all'interno degli stessi fino a 30 gg e non è previsto di verificarne periodicamente la carica microbica (**solo per ATPMs**)



## For cause inspection – Case Study 1

Ditta presenta nel 01/2018 richiesta attivazione reparti per produzione liquidi in asepsi - dopo revamping

Richiesta documentazione integrativa

Relativamente al rilevamento di muffe nel corso dello studio di qualifica della procedura di sanitizzazione della macchina ripartitrice chiarire, anche in considerazione della criticità del punto di campionamento in cui sono state isolate, la tesi secondo la quale la ditta ritiene che i sopracitati microrganismi appartengano alla normale flora microbica presente nello stabilimento

## For cause inspection – Case Study 1 (cont)

Our Quality Management System identified a trend in the environmental data following the summer shutdown period, specifically for the Grade C and D areas. The trend in environmental monitoring (EM) data (bacterial and low-level fungal recoveries).

### CAPA

Review where required the SOPs regarding material flow & storage management of grade D. Add an additional sporicidal step when moving materials from the warehouse to the airlock of the manufacturing areas

## For cause inspection – Case Study 1 (cont)

### CAPA

SOP "Using SAS UV aseptic area" will be updated to provide detailed instructions on how to sanitize tools or equipment before their introduction into aseptic areas

Introduce preventive periodic fumigation of grade C&D areas after winter shutdown and after summer shutdown

## For cause inspection – Case Study 2 (cont)

Dopo lo shut down estivo è stata osservato un aumento di contaminazione microbiologica nel corso dei routinari monitoraggi ambientali delle aree produttive; la contaminazione è relativa alla presenza di “funghi filamentosi (muffe)” all’interno delle aree classificate dei reparti dei liofilizzati.

L’immediata azione correttiva predisposta è stata un’attività di fumigazione con perossido di idrogeno ionizzato (IHP) nei reparti produttivi che, tuttavia, **dopo il primo trattamento non ha consentito di eliminare totalmente le muffe**. Pertanto, è stata eseguita una seconda attività di sanitizzazione con IHP nei reparti produttivi e nel laboratorio microbiologico

## For cause inspection – Case Study 2 (cont)

### Root Cause Analysis:

1. procedure per il trasferimento di materiale/personale non adeguate ai fini della protezione delle aree classificate, anche in relazione all'aumento delle concentrazioni di muffe nell'ambiente esterno
2. procedure di cleaning per facility ed equipment non adeguate

## For cause inspection – Case Study 2 (cont)

CAPA:

I sanitizzanti sono stati modificati: oltre allo sporicida a base di perossido è stato aggiunto uno sporicida a base di cloro

Tutte le POS di trasferimento materiali e sanitizzazione sono state aggiornate **inserendo stringenti requisiti relativi a sanitizzazione**

# Grazie dell'attenzione

## CONTACTS

Marco Fulfaro

t: +390659784438

e: [m.fulfaro@aifa.gov.it](mailto:m.fulfaro@aifa.gov.it)

w: [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

[www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

