UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE FARMACEUTICHE
Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche Maria Edvige Sangalli

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche – E25

Fabbricazione Industriale dei Medicinali – 4 CFU

Dott. Matteo Cerea

Ispezioni

Chiara Piacenza

Science For A Better Life

Ispezioni.

Corso fabbricazione industriale dei medicinali:

Anno Accademico 2018-2019

Chiara Piacenza - Bayer HealthCare Manufacturing Srl

Contenuto

- Introduzione al concetto di ispezione
- Tipi di ispezione
- Le ispezioni: GMP e D. L.vo 219/2006 / Direttiva 2001/83
- Perchè ispezionare?
- Processo di ispezione
- Ispezioni da Autorità sanitarie
- Esempi di esiti di ispezione
- Ispezioni e miglioramento continuo

Introduzione al concetto di ispezione

ISPEZIONE: l'esaminare una situazione per accertarne la regolarità, la conformità a quanto disposto dalle norme

NORME: insieme di regole riconosciute da entrambe le parti coinvolte (ispettore ed ispezionato)

Sinonimo: audit (spesso usato per le ispezioni non eseguite dalle Autorità Sanitarie)

Tipi di ispezione e norme

ESTERNE ⇒ presso terzi (fornitori di materiali o di servizi)

INTERNE ⇒ autoispezioni processi aziendali

⇒ ispezioni da parte di terzi o Autorità Sanitarie

Le NORME in vigore nel <u>settore farmaceutico produttivo</u> (medicinali e principi attivi):

⇒ GMP (EU, US…)

Le NORME in vigore in settori non propriamente farmaceutici (produttori di eccipienti e fornitori di servizi):

⇒ ISO

⇒ IPEC

Tipi di ispezione e norme

Tipo di ispezione	Ente ispettivo	Norma di riferimento
Interna	Interno	GMP e ISO (se applicabile)
Interna	Autorità Sanitaria/Terzi	GMP
Esterna	Interno	GMP (produzione(1) medicinali o principi attivi) ISO e/o IPEC (produzione di eccipienti) (2) ISO (gestione di servizi (3)) *(1) anche attività parziali (es. analisi, conservazione medicinali ecc..)* *(2) Linea guida (2015/C 95/02) del 19 marzo 2015 «sulla valutazione formale del rischio per accertare quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti dei medicinali per uso umano» (EU GMP parte III)* *(3) per alcuni servizi è possibile valutare anche secondo GMP (es. fornitori di software per uso farmaceutico)*

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Ispezioni ESTERNE :

- **EU GMP, capitolo 7 «Outsourced activities»** prevede:
  - 7.4…… il contract giver ha la responsabilità di assicurare processi tali da **controllare la qualità delle attività affidate a terzi**….
  - 7.5…… prima di avviare il contratto il contract giver deve **assicurare l'adeguatezza** e la competenza del contract acceptor nonchè la **rispondenza alle GMP** del processo da avviare presso terzi..
  - 7.7…il contract giver deve **monitorare e verificare la performance** del contract acceptor ed identificare ed implementare ogni miglioramento necessario…
  - 7.17 Il contratto deve consentire al contract giver di **ispezionare le attività affidate a terzi**, eseguite direttamente dal contract acceptor o da subcontractor

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Ispezioni ESTERNE :

- **EU GMP, capitolo 5 «Production»** prevede:

5.27 Per l'approvazione e la manutenzione di fornitori di principi attivi ed eccipienti è richiesto:

…..

- Devono essere effettuate **audit presso fornitori e distributori di principi attivi** per confermare la **conformità alle GMP e GDP**. Il titolare dell'autorizzazione può effettuare tali verifiche o autonomamente o tramite terzi tramite contratto. …..
- L'**audit** deve essere di una **durata ed ambito adeguato** al fine di assicurare una chiara valutazione GMP …….Il **rapporto** deve chiaramente riportare ciò che è stato fatto e ciò che è stato osservato inclusa ogni carenza individuata. **Le azioni correttive e preventive devono essere realizzate.**
- Successive **audit** devono essere previste ad **intervalli definiti da un quality risk management** al fine di assicurare il mantenimento di uno standard e l'uso di una catena di fornitura approvata

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Ispezioni ESTERNE :

- **EU GMP, annex 8 «Sampling of starting and packaging materials»** cita la convalida del produttore/fornitore di materie prime/materiali di confezionamento:

  ……la convalida deve prendere in considerazione i seguenti aspetti:

  - la natura e lo stato del produttore e del fornitore e la loro adesione e rispondenza alle GMP
  - il sistema di Assicurazione Qualità del fornitore/produttore
  - le condizioni produttive nelle quali il materiale viene fabbricato e controllato

  …….

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Le GMP regolamentano il processo di fornitura:

Linea guida (2015/C 95/02) del 19 marzo 2015 «sulla valutazione formale del rischio per accertare quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti dei medicinali per uso umano» (EU GMP parte III) ***(in vigore dal 21 Marzo 2016)***

- **il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione** deve **garantire** che gli **eccipienti siano idonei all'impiego nei medicinali** accertando quali siano **le buone prassi di fabbricazione** («good manufacturing practices», GMP) **appropriate**
- Tali **buone prassi di fabbricazione** per gli eccipienti dei medicinali per uso umano sono **accertate sulla base di una valutazione formale del rischio** in conformità delle presenti linee guida
- La **valutazione del rischio** tiene conto dei requisiti previsti da **altri sistemi di qualità appropriati**, nonché della **provenienza** e dell'**impiego** previsto degli eccipienti e di pregressi casi di **difetti di qualità**.
- Il **titolare dell'autorizzazione di fabbricazione** garantisce che le **GMP appropriate** accertate siano **applicate**. Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione **documenta le misure adottate**

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Ispezioni INTERNE (AUTOISPEZIONI):

- **EU GMP, capitolo 1 «Pharmaceutical Quality System»** prevede:

  1.4 Un adeguato Pharmaceutical Quality System per la produzione di un medicinale deve assicurare che

  ……(xvii) deve esserci un processo di self-inspection e audit di qualità che regolarmente verifica l'efficacia e l'applicabilità del Pharmaceutical Quality System.

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Ispezioni INTERNE (AUTOISPEZIONI):

- **EU GMP, capitolo 9 «Self Inspection»** prevede:
  - Le auto ispezioni sono necessarie **per monitorare l'implementazione e la conformità alle GMP** e nel caso proporre adeguate azioni correttive
  - **Tutti i processi/aree GMP** (es. produzione, controllo qualità, manutenzione, magazzino, assicurazione qualità….) **devono essere ispezionati ad intervalli regolari** al fine di verificare la conformità alle GMP
  - Le ispezioni interne devono essere condotte da **personale qualificato e indipendente** dall'area ispezionata (è possibile utilizzare esperti esterni)
  - Tutti gli eventi ispettivi devono essere registrati in **rapporti** che devono contenere le osservazioni registrate e le azioni correttive proposte

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Ispezioni INTERNE (AUTOISPEZIONI):

- **EU GMP, capitolo 5 «Production»** prevede :

  5.33 b Il produttore di prodotto finito deve eseguire audit ad intervalli appropriati ai luoghi incaricati all'analisi (incluso il campionamento) delle materie prime al fine di assicurare la compliance alle GMP e alle specifiche e metodi descritti nel dossier registrato.

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Ispezioni INTERNE (AUTORITA' SANITARIA):

DIRETTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

Titolo IX- Vigilanza e Sanzioni Art 111

1) Le autorità competenti dello Stato membro interessato si assicurano, con reiterate ispezioni, che le disposizioni di legge sui medicinali siano rispettate.

Le ispezioni vengono effettuate da agenti designati dalle competenti autorità, che devono essere autorizzati a quanto segue:

a) procedere ad ispezioni degli stabilimenti di produzione e di commercio nonché dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione di fabbricazione dell'effettuazione di controlli,in conformità dell'articolo 20

….

Le ispezioni:
GMP e D. L.vo 219/2006 e Direttiva 2001/83

Ispezioni INTERNE (AUTORITA' SANITARIA):

- **D. L.vo 219/2006 *, Titolo IV, art 53 "Accertamenti sulla produzione di medicinali "**

  1. L'AIFA può:

     a) procedere, in qualsiasi momento, anche senza preavviso, ove necessario ai fini di verificare l'osservanza delle prescrizioni del presente decreto ……ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali e delle sostanze attive utilizzate come materie prime nella produzione di medicinali

     ……

  3. Le ispezioni agli stabilimenti di produzione e ai laboratori di controllo di cui al comma 1 sono rinnovate periodicamente.

ATTUAZIONE DELLA DIRETTIVA 2001/83/CE (E SUCCESSIVE DIRETTIVE DI MODIFICA) RELATIVA AD UN CODICE COMUNITARIO CONCERNENTE I MEDICINALI PER USO UMANO, NONCHÈ DELLA DIRETTIVA 2003/94/CE

Perchè ispezionare ?

Valutazione iniziale dell'affidabilità di un processo

PRIMA ISPEZIONE

(es. Ispezioni di un'autorità sanitaria per garantire l'Autorizzazione alla produzione ad una nuova officina)

Costante verifica nel tempo della conformità alle GMP

ISPEZIONE DI FOLLOW UP

(per monitorare la conformità alle norme nel tempo)

Strumento rapido per indagare

ISPEZIONE D'EMERGENZA(es.: ispezioni a causa di non conformità gravi)

Processo di ispezione

simile per tutti i tipi di ispezione

Definizione di un **piano annuale** delle ispezioni

↓

Organizzazione ed esecuzione dell'ispezione

↓

Stesura del **rapporto** di ispezione

↓

Monitoraggio dell'esito dell'ispezione

Processo di ispezione

Definizione di un **piano annuale** delle ispezioni

La stesura del piano di ispezione si basa su un approccio di Risk Management :

- quali processi/funzioni o fornitori devono essere ispezionati ?
- con quale frequenza è necessario condurre l'ispezione? (potrebbe essere diverso a seconda del processo/funzione o fornitore)
- quali devono essere le caratteristiche dell'ispettore? (es.: livello di qualificazione)
- quanto dev'essere la durata dell'ispezione?

A supporto delle valutazioni sopra elencate sono:

- Criticità del processo/fornitore
- Storia «GMP» del processo/fornitore

Processo di ispezione

Definizione di un **piano annuale** delle ispezioni

Il piano deve comprendere:

- funzioni/fornitori che devono essere ispezionati
- tipo di processo/reparto coinvolto
- mese dell'ispezione

Il piano annuale può subire delle variazioni in caso di :

- variazioni sostanziali dei processi aziendali o dell'elenco fornitori
- necessità di verifiche straordinarie a causa di non conformità ricorrenti

Attenzione: il piano di ispezioni interne è spesso separato dal piano di ispezioni esterne

Processo di ispezione

Definizione di un **piano annuale** delle ispezioni

……e gli ispettori ?

L'ispettore deve avere:

- ☞ una buona conoscenza delle norme da utilizzare in sede d'ispezione
- ☞ una buona conoscenza tecnica del processo da ispezionare soprattutto se altamente critico (es. produzione medicinali sterili)
- ☞ esperienza di eventi ispettivi

Qualificazione degli ispettori:

- Esperienza di settore adeguata
- Affiancamento con tutor (prima in affiancamento e poi come capo ispettore)
- Report di qualificazione

Processo di ispezione

Organizzazione ed esecuzione dell'ispezione

- Il responsabile del gruppo ispettivo (Capo ispettore) invia in anticipo il **programma di ispezione**: **area da ispezionare, data e tempi di esecuzione, documenti di riferimento, argomenti da trattare nel corso dell'ispezione**
- Il programma d'ispezione deve prevedere la verifica dello stato di completamento e dell'efficacia delle azioni correttive e preventive intraprese a seguito delle precedenti verifiche ispettive

Processo di ispezione

Organizzazione dell'ispezione

- E' possibile richiedere in anticipo:
  - Documenti
  - Check-list
- Durante l'ispezione è necessario verificare tutti gli aspetti GMP applicabili
- L'ispezione deve essere condotta in modo obiettivo e imparziale → ispettori qualificati e indipendenti dall'area da ispezionare *

**in caso di ispettori esterni (consulenti, consorzi, associazioni, altre aziende) sono necessari accordi di qualità*

Processo di ispezione

Stesura del **rapporto** di ispezione

- Deve essere registrato quanto segue:
  - Tutti gli aspetti GMP ispezionati
  - Tutte le osservazioni (non-conformità alle GMP) rilevate

- Ogni osservazione deve essere classificata al fine di fornire anche una priorità dell'intervento correttivo :
  - Critica: osservazione che mostra evidenza di un potenziale rischio per la salute del paziente, di azioni regolatorie da parte delle autorità o significative deviazioni da quanto registrato
  - Maggiore: osservazione che mostra evidenza di scostamenti rilevanti da quanto richiesto dalle norme in vigore, o per un singolo evento o per un approccio sistematico non corretto e che possono avere un impatto diretto sulla qualità del prodotto
  - Minore: osservazione che mostra evidenza di scostamenti legati a eventi singoli non sistematici o di discrepanze senza impatto diretto sulla qualità de prodotto

Processo di ispezione

Stesura del **rapporto** di ispezione

- Come conclusione è necessario dichiarare lo stato di conformità dell'ente o dell'area ispezionata (di seguito un esempio):
  - in conformità
  - necessari interventi minori per raggiungere la compliance
  - necessari interventi maggiori per raggiungere la compliance

- Nel rapporto deve essere incluso un piano di azioni correttive per rimediare alle non conformità riscontrate (che cosa, chi, entro quando)

Processo di ispezione

Monitoraggio dell’esito dell’ispezione

- Con frequenza predefinita è necessario monitorare, con la funzione ispezionata, il completamento delle azioni correttive pianificate al termine dell’ispezione

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
AIFA

AIFA effettua ispezioni per:

- ✓ **Rilasciare** l'autorizzazione alla produzione
- ✓ **Rinnovare periodicamente** l'autorizzazione alla produzione
- ✓ **Autorizzare una modifica** all'autorizzazione alla produzione o comunque una modifica alle condizioni iniziali sulla base delle quali l'autorizzazione era stata precedentemente rilasciata
- ✓ **Sorvegliare** un'officina a richiesta dalla Commissione Europea, dell'EMA o di altro Stato membro
- ✓ **Sorvegliare** un'officina a seguito di segnalazioni di non conformità da parte della stessa o di terzi (reclami)

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
AIFA

Le ispezioni :

- ✓ Vengono precedute da una **richiesta di documentazione**
- ✓ Possono avvenire **anche senza preavviso**
- ✓ Vengono realizzate **da personale AIFA e/o da personale addestrato e delegato da AIFA** (e.g. Istituto superiore di Sanità, Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro…)
- ✓ Sono **rinnovate con una periodicità basata su una valutazione del rischio** (ma comuqnue come minimo ogni 3 anni)
- ✓ Possono essere organizzate **a seguito di variazioni** all'autorizzazione alla produzione
- ✓ Sono **a carico dell'officina**

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
AIFA

Prima dell'ispezione vengono richiesti:

- ✓ Site Master File aggiornato
- ✓ Validation Master Plan
- ✓ Elenco SOP
- ✓ Altre informazioni richieste da AIFA (es.: elenco reclami ricevuti negli ultimi 24 mesi, produzione in corso, modifiche realizzate dall'ultima ispezione)

Durante l'ispezione possono essere richiesti:

- ✓ Campioni di medicinali o di altre sostanze necessarie all'analisi
- ✓ Copie dei documenti visionati in sede di ispezione

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
AIFA

A seguito dell'ispezione:

- ✓ Viene allestito un **rapporto da parte di AIFA**
- ✓ Il contenuto può essere comunicato ad un'altra autorità sanitaria della Comunità Europea che ne faccia richiesta motivata

In caso di osservazione di non conformità alle GMP
viene richiesto da AIFA all'officina un piano di azioni correttive

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
AIFA

A seguito dell'ispezione:

- ✓ l'officina invia, secondo i tempi indicati da AIFA, **un piano di azioni correttive** unitamente al loro stato di realizzazione
- ✓ previa verifica dell'adeguatezza del piano di azioni correttive proposto dall'officina (tipo di azione e tempi di completamento), **AIFA invia la nuova Autorizzazione alla Produzione**
- ✓ all'ottenimento della nuova Autorizzazione alla Produzione, **l'officina può richiedere il corrispondente Certificato GMP**

E' comunque necessario informare AIFA del completamento delle azioni correttive ancora non realizzate alla data di arrivo della nuova Autorizzazione alla Produzione

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie

Ispezioni da autorità sanitarie di paesi diversi:

- ✓ L'approccio è **simile ad AIFA** con tempi e modalità diversi
- ✓ Conseguenza in caso di fallimento dell'ispezione: l'officina **non è autorizzata a produrre** medicinali **solo per il paese specifico**

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
FDA

……un caso particolare: FDA

- Anche FDA ispeziona periodicamente con una <u>frequenza basata sulla valutazione del rischio</u> (es. “storia ispettiva” dell’azienda)
- Per la valutazione del rischio sta iniziando ad utilizzare alcuni indicatori (Submission of Quality Metrics Data - Guidance for Industry (11.2016 DRAFT GUIDANCE, rev 1)
  - *Programma di reporting “volontario” dei Siti Produttivi verso FDA*
  - *Product KPI (preferiti) vs Site KPI*
  - *Indicatori scelti : Lot Acceptance Rate,Product Quality Complaint Rate, Invalidated Out-of-Specification Rate*
  - *Frequenza di reporting : trimestrale*

*FDA intends to **publish a list of the names of establishments that voluntarily report** all or a subset of quality data as described in this guidance (i.e., product reporting establishments and site reporting establishments). We believe that **there is a benefit to publicly sharing the names** of establishments that voluntarily choose to submit these quality data to FDA because, through their participation, these establishments **demonstrate a willingness to proactively engage with the Agency** in pursuit of the goals described in this guidance. **Participation** in this voluntary reporting phase of the program also **demonstrates a commitment to increasing transparency between industry and FDA and a contribution to improving quality monitoring throughout the industry.***

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
FDA

✓ FDA:

- In caso di non conformità registrate in sede di ispezione viene emesso un **modulo 483**

"...lists observations made by the FDA representative(s) during the inspection of your facility. They are inspectional observations, and do not represent a final Agency determination regarding your compliance"

- La risposta alle non conformità deve essere inviata entro 15 giorni e può prevedere la lista delle correzioni già implementate oppure un piano di implementazione.

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
FDA

✓ FDA:

- Suggerimenti per la risposta:
  - risposte chiare (ogni azione correttiva deve essere chiaramente assegnata all'osservazione), ben giustificate e documentate.
  - correggere sempre la "root cause"
  - dimostrare di aver sempre valutato l'estensione del problema (es.: su altri prodotti, processi, altre filiali)
  - valutare l'impatto dell'anomalia riscontrata sul processo effettuato sino ad oggi (es. Valutare con un risk assessment)
  - In caso di tempi di implementazione lunghi dell'azione correttiva indicare quali sono le azioni correttive momentanee implementate per mitigare comunque il rischio

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
FDA

- ✓ FDA:
  - In caso di risposta inadeguata alle osservazioni descritte nel modulo 483, FDA invia una **Warning Letter:** è un messaggio ufficiale di violazione di una norma

"...a correspondence that notifies regulated industry about violations that FDA has documented during its inspections or investigations. Typically, ***a Warning Letter notifies a responsible individual or firm that the Agency considers one or more products, practices, processes, or other activities to be in violation of the Federal Food, Drug , and Cosmetic Act (the Act****), its implementing regulations and other federal statutes. Warning Letters should* ***only be issued for violations of regulatory significance, i.e., those that may actually lead to an enforcement action if the documented violations are not promptly and adequately corrected.*** *A Warning Letter is one of the Agency's principal means of achieving prompt voluntary compliance with the Act."*

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie
FDA

✓ FDA:

- Le warning letter sono accessibili a chiunque in formato elettronico
- La disponibilità delle warning letter avviene grazie al Freedom of Information (FOI) Office e sono private di eventuali informazioni confidenziali
- E' importante che tutti possano accedervi per capire cosa richiedono le norme

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie

Agreement on Mutual Recognition

between the European Community and the United States of America

for Pharmaceutical GMP

(Decision No. 1/2017, 1 march 2017)

- Mutuo riconoscimento fra USA e EU per :
  - Ispezioni
  - Test analitici
- Prerequisito : valutazione reciproca, con esito positivo, dei sistemi in atto in EU e USA
- Tempi di implementazione : da novembre 2017 a luglio 2019

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie

PIC/S

- PIC/S: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
- Fondata nel 1995 come estensione della Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) del 1970
- Un’organizzazione non vincolante tra enti regolatori in ambito GMP. E’ aperta ad ogni autorità sanitaria con un sistemi di ispezioni GMP confrontabile
- PIC/S comprende 49 autorità partecipanti provenienti da paesi appartenenti a Europa, Africa, America, Asia, Australia.

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie

PIC/S

- L'intento della PIC/S è quello di armonizzare le procedure ispettive a livello mondiale:

  ► **Sviluppare standard comuni**

  ► **Organizzare sessioni di training agli ispettori**

  ► **Facilitare cooperazione e networking tra autorità sanitarie**

PIC/S' mission is ***to lead the international development, implementation and maintenance of harmonised GMP standards and quality systems of inspectorates*** *in the field of medicinal products.*

Ispezioni da parte di Autorità Sanitarie

Riferimenti:

PIC/S	Inspection of utilities	PI 009-2, July 2004
	Inspection of pharmaceutical quality control laboratories	PI 023-1, December 2005
	Inspection of medicinal gases	PI 025-1, September 2006
	GMP inspection related to packaging	PI 028-1, January 2009
	Inspection of active pharmaceutical ingredients	PI 030-1, January 2009
	A recommended model for risk-based inspection planning in the GMP environment	PI 037-1

EMA	Compilation of community procedures on inspections and exchange of information	EMEA/INS/GMP/313483/2006 rev 7 (March 2007)
	Guidance on the occasions when it is appropriate for Competent Authorities to conduct inspections at the premises of Manufacturers of Active Substances used as starting materials	EMEA/INS/GMP/50288/2005
	Inspections - Quality Working Party	n.a.
	Inspections - Process Analytical Technology	n.a.
	Inspections - Good Manufacturing Practice	n.a.
	GMP : an analysis of regulatory inspection findings in the centralized procedure	EMEA/INS/GMP/23022/2007
	EC - Switzerland MRA. Sectorial Annex on GMP medicinal products GMP inspection and batch certification	EMEA/INS/MRA/622138/2008

FDA	Inspection guide	Computerized systems in drug establishments	02.1983
	Inspection guide	Dosage form drug manufacturers - cGMP's	10.1993
	Inspection guide	Foreign pharmaceutical manufacturers	05.1996
	Inspection guide	Glossary of computerized systems software development terminology	08.1995
	Inspection guide	Guide to inspection of quality systems (medical devices)	August 1999
	Inspection guide	High purity water systems	07.1993
	Inspection guide	Lyophilization of parenterals	07.1993
	Inspection guide	Microbiological pharmaceutical quality control labs	07.1993
	Inspection guide	Oral solutions and suspensions	08.1994
	Inspection guide	Pharmaceutical quality control labs	07.1993
	Inspection guide	Topical drug products	07.1994
	Inspection guide	Validation of cleaning processes	07.1993

Esempi di esiti di ispezione

Gli esiti delle ispezioni vengono diffusi in modi diversi:

- La maggior parte delle autorità sanitarie :
  - Presentazioni
  - Trend annuali
  - Pubblicazioni periodiche o tramite sito

Esempi di esiti di ispezione

- FDA:
  - GMP Trends Newsletter

    *"….**our editors review all FDA 483's** issued by the FDA as soon as they become available, eliminate insignificant and irrelevant information, and **publish significant observations made by FDA** investigators during plant inspections throughout the world. **These significant and relevant observations are reprinted verbatim without editorial comments. This allows you and your staff to interpret these observations as they pertain to your facility and procedures"***
  - Pubblicazione nel sito delle warning letter mascherando i dati sensibili delle aziende
  - Pubblicazioni varie con trend annuali delle warning letter e confronto con anni precedenti (es. Pink Sheet)

Esempi di esiti di ispezione

U.S. Department of Health & Human Services

A to Z Index | Follow FDA | En Español

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

SEARCH

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tob

Pro

Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations

Home > Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations > Compliance Actions and Activities > Warning Letters

Warning Letters

Recently Posted | 2017 | 2016 | 2015 | 2014 | 2013 | 2012

Archived Warning Letters: 2011 | 2010 | 2009 | 2008 | 2007 | 2006 | 2005

Tobacco Retailer Warning Letters

Types of Warning Letters on the FDA Website

- General FDA Warning Letters
- Tobacco Retailer Warning Letters
- Drug Marketing and Advertising Warning Letters (and Untitled Letters to Pharmaceutical Companies)

Read more about types of warning letters

Topics on this Page:

- Ways to View/Browse Warning Letters
- More Information About Warning Letters Posted Here
- Recently Posted Warning Letters

Sign Up to Receive Warning Letter Updates

Esempi di esiti di ispezione

- MHRA:
  - Trend annuali

- AIFA:
  - Presentazioni a convegni

Esempi di esiti di ispezione

Un argomento più recente affrontato durante le ispezioni:

- Data integrity

L'integrità dei dati è l'accuratezza e la coerenza dei dati (elettronici e cartacei), indicati dall'assenza di qualsiasi alterazione nei dati stessi tra scrittura e lettura dei record. L'integrità dei dati è imposta in un sistema fin dalla fase della sua progettazione attraverso l'uso di regole standard e procedure, ed è mantenuta attraverso il controllo di errori procedurali ed operativi e routine di convalida.
*Il dato **deve** essere conforme all'acronimo "**ALCOA**":*

- ***A – Attribuibile**: alla persona/attività che ha generato il dato*
- ***L – Leggibile**: il dato deve essere leggibile e permanente (per sempre)*
- ***C – Contemporaneo**: registrazione contestuale al processo che lo genera (con time stamp)*
- ***O– Originale**: il dato deve essere originale o essere una sua "copia vera" (validata)*
- ***A – Accurato**: è effettivamente il dato che è stato rilevato?*

Ispezioni e miglioramento continuo

Opportunità di un'ispezione:

rivalutare costantemente i processi in atto in un'ottica di

Verifica dell'efficacia del sistema qualità

Miglioramento continuo

EU GMP capitolo 1 «Pharmaceutical Quality System»

Ispezioni e miglioramento continuo

…..pertanto è importante

- assicurare un monitoraggio costante della chiusura delle azioni correttive
- assicurare un'adeguata informazione al Senior Management (anche durante i Management Review) delle
  - Autoispezioni effettuate (numero ed esito) al fine di condividere il livello di compliance ed un piano di miglioramento
  - Ispezioni presso terzi al fine di monitorare la performance dei fornitori ed il necessario piano di miglioramento
  - Ispezioni subite da Autorità Sanitarie
- valutare la pianificazione di ispezioni interne eseguite da terzi (….un punto di vista diverso consente di osservare aspetti che l'abitudine non consente di vedere !)

Science For A Better Life

Grazie!