



Ministero della Salute



***DIPARTIMENTO DELLA SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA, DELLA SICUREZZA ALIMENTARE E DEGLI ORGANI
COLLEGIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE***

DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEI FARMACI VETERINARI

Esempi pratici di non conformità spunti di riflessione

Virgilio Donini - Anna Rita Villani

❖ **Classificazione delle NC: trend dal 2008 ad oggi**

❖ **Principali NC riscontrate – trend 2008-2011 ed esempi attuali:**

➤ NC alla normativa vigente

➤ NC alle linee guida NBF

✓ Quality management

✓ Personale

✓ Locali e apparecchiature

✓ produzione

✓ documentazione

✓ Controllo qualità

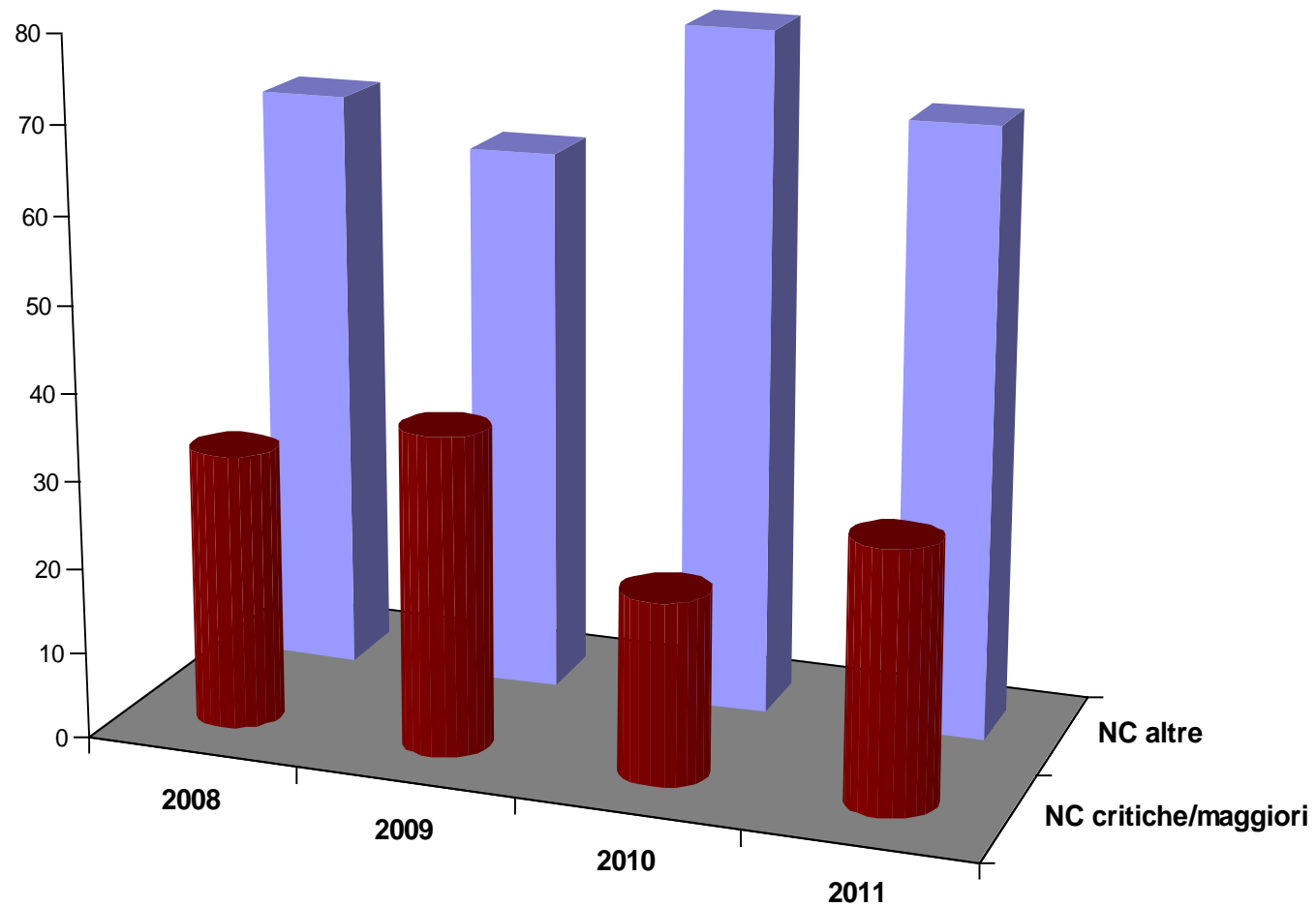
✓ Conto terzi

✓ Allegato 1 (medicinali sterili)

✓ Allegato 15 (convalida)

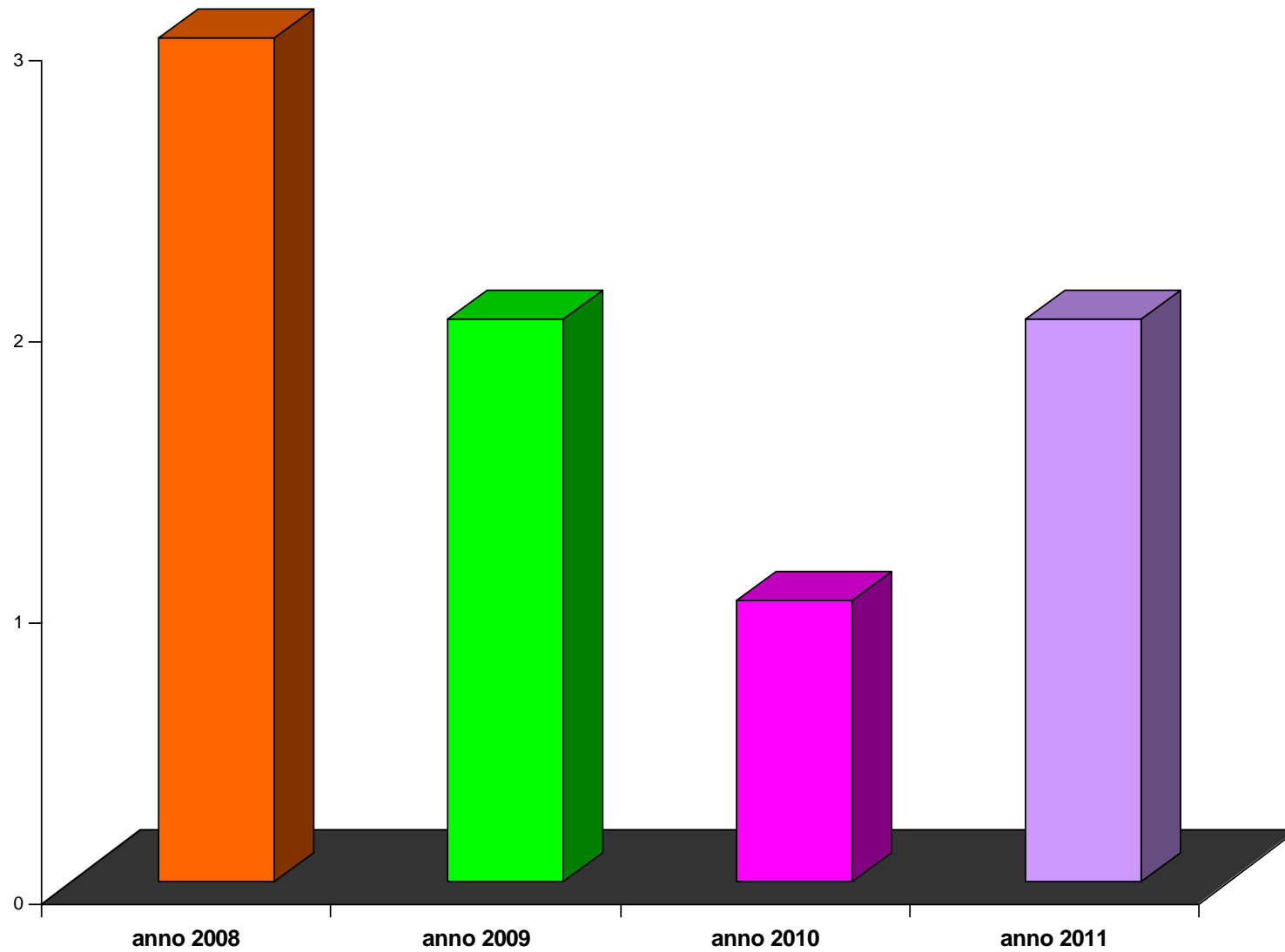
❖ **NC anno 2011 : andamento *critiche/maggiori e altre* rispetto ai singoli capitoli delle NBF**

Classificazione NC: trend 2008-2011



Principali NC alla normativa vigente

Trend 2008-2011 ed esempi attuali

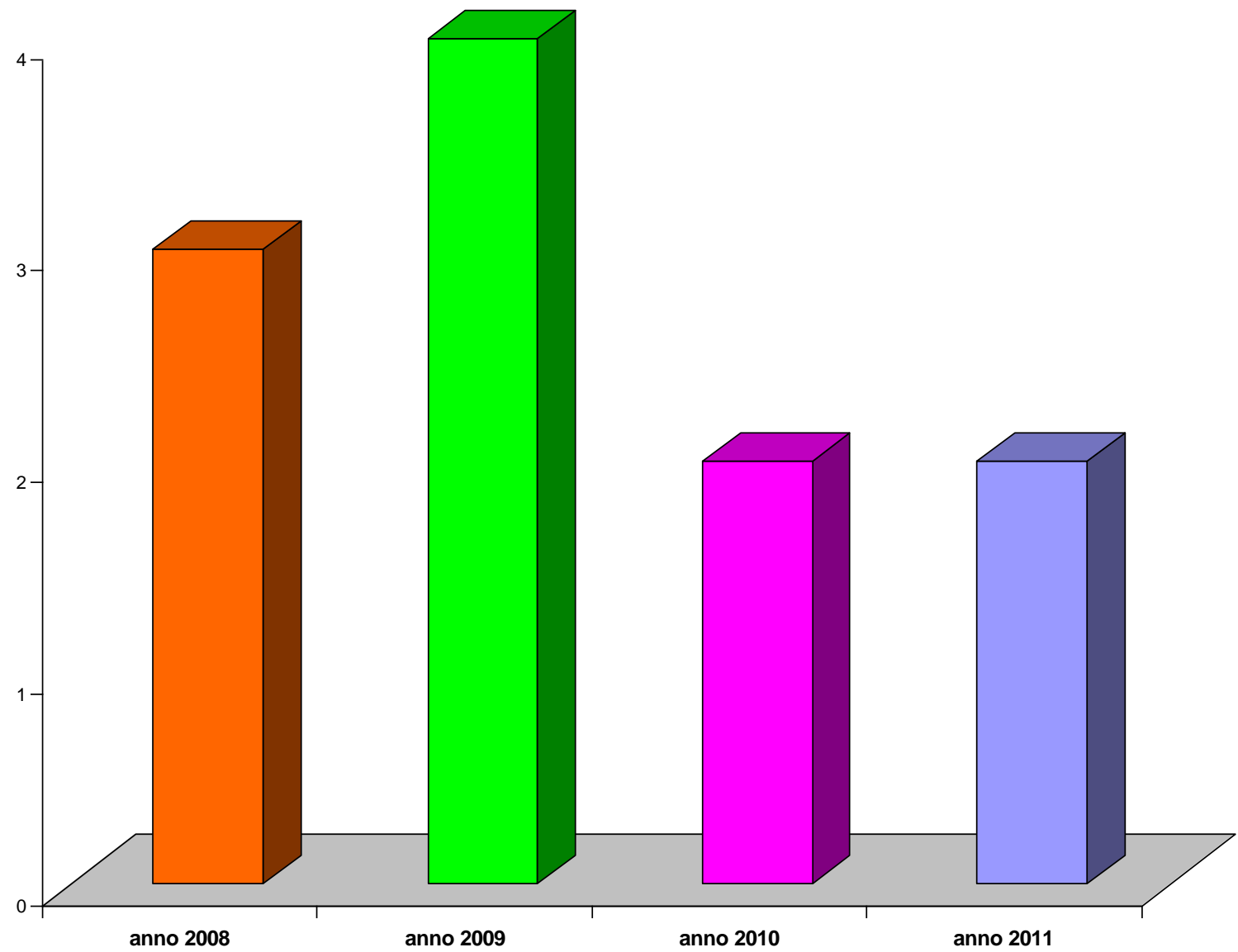


Esempi NC riscontrate

1. **La sostituzione della persona qualificata** è stato comunicato solo all'AIFA e non al Ministero della Salute
2. Sono stati prodotti dal 1234/2010 al 5678/2010 lotti per gli USA **senza avere la specifica autorizzazione**
3. La ditta XYZ utilizza come stoccaggio dei prodotti finiti , tra cui anche i diluenti prodotti per la ZYX, oltre al proprio magazzino anche l'officina YXZ, **autorizzata alle attività di magazzino e di confezionamento secondario dall'AIFA ma non dal Ministero della Salute**

Principali NC alle linee guida NBF
Trend 2008-2011 ed esempi attuali

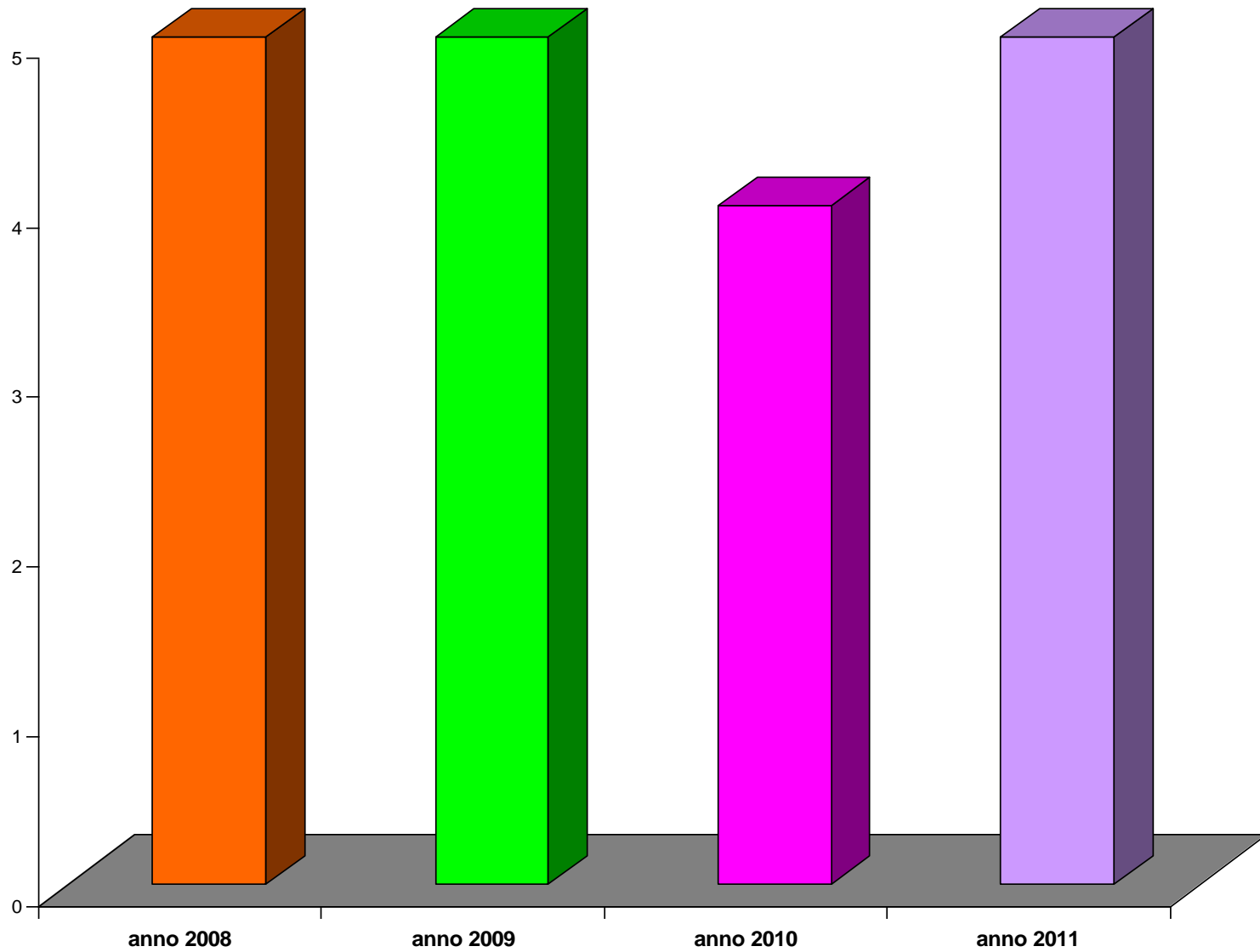
Gestione della qualità (quality management)



Esempi di NC riscontrate

1. Report relativo alla deviazione numero 10/00208 relativa ad un fuori specifica nel reparto inflaconamento , riguardante il controllo del grado di biocontaminazione del punto di campionamento n 1: in tale report non è presente **evidenza oggettiva delle azioni correttive/preventive intraprese**

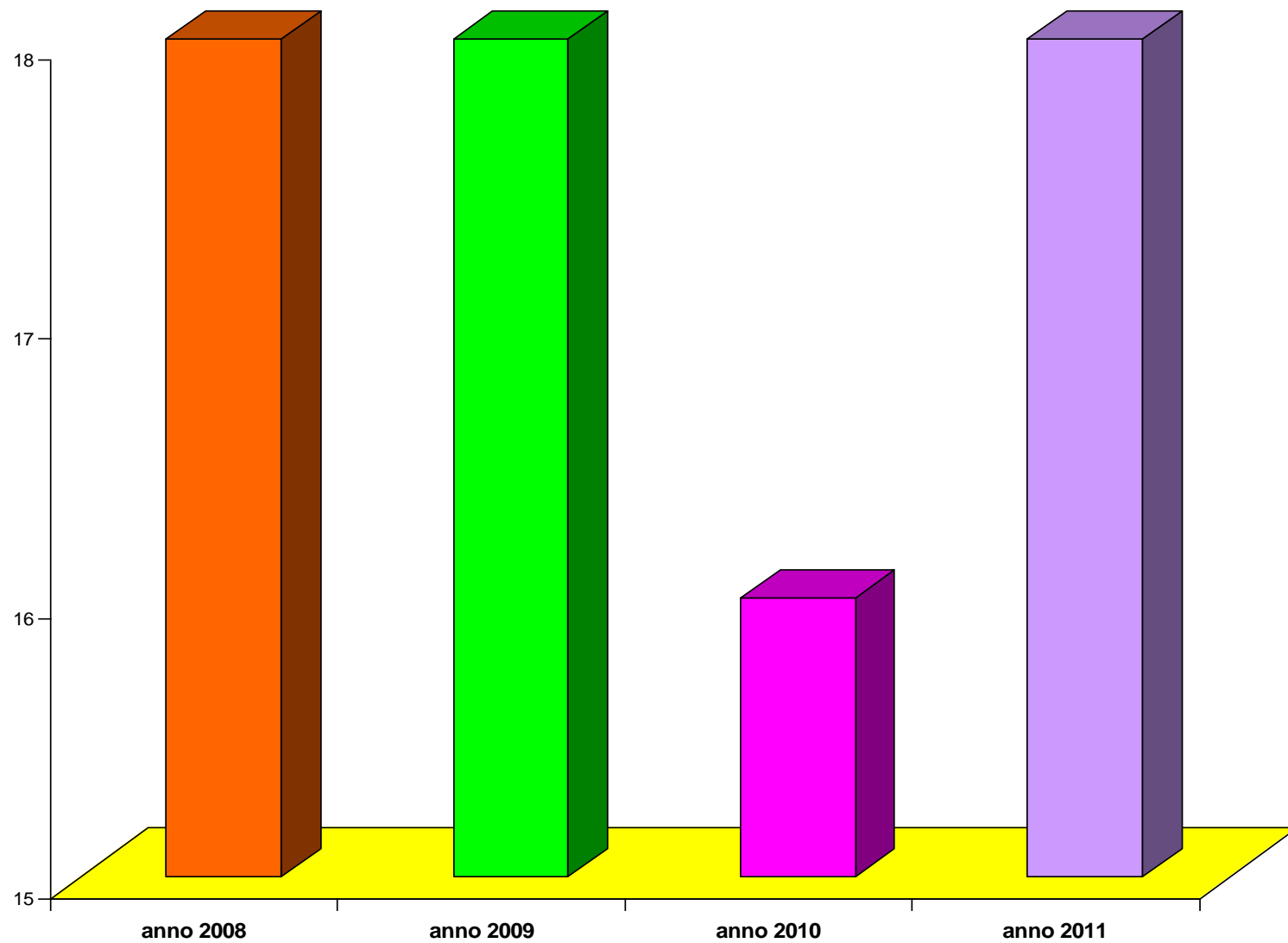
personale



Esempi di NC riscontrate

1. La verifica dell'apprendimento viene effettuata ma non documentata
2. Non risulta documentata la partecipazione del sig. XXX al corso di base effettuato dalla ditta fornitrice del sistema NIR
3. nella procedura PPP 1234 – 07 “formazione e addestramento” è riportato che nei programmi di formazione debbano essere inclusi corsi sui concetti di base delle NBF ma dello svolgimento di tali corsi non sono state fornite evidenze
4. Non vi è evidenza documentata circa il training impartito al sig. YYY, che si occupa di campionamento, in merito a piani, tecniche e strumenti di campionamento

Locali e apparecchiature



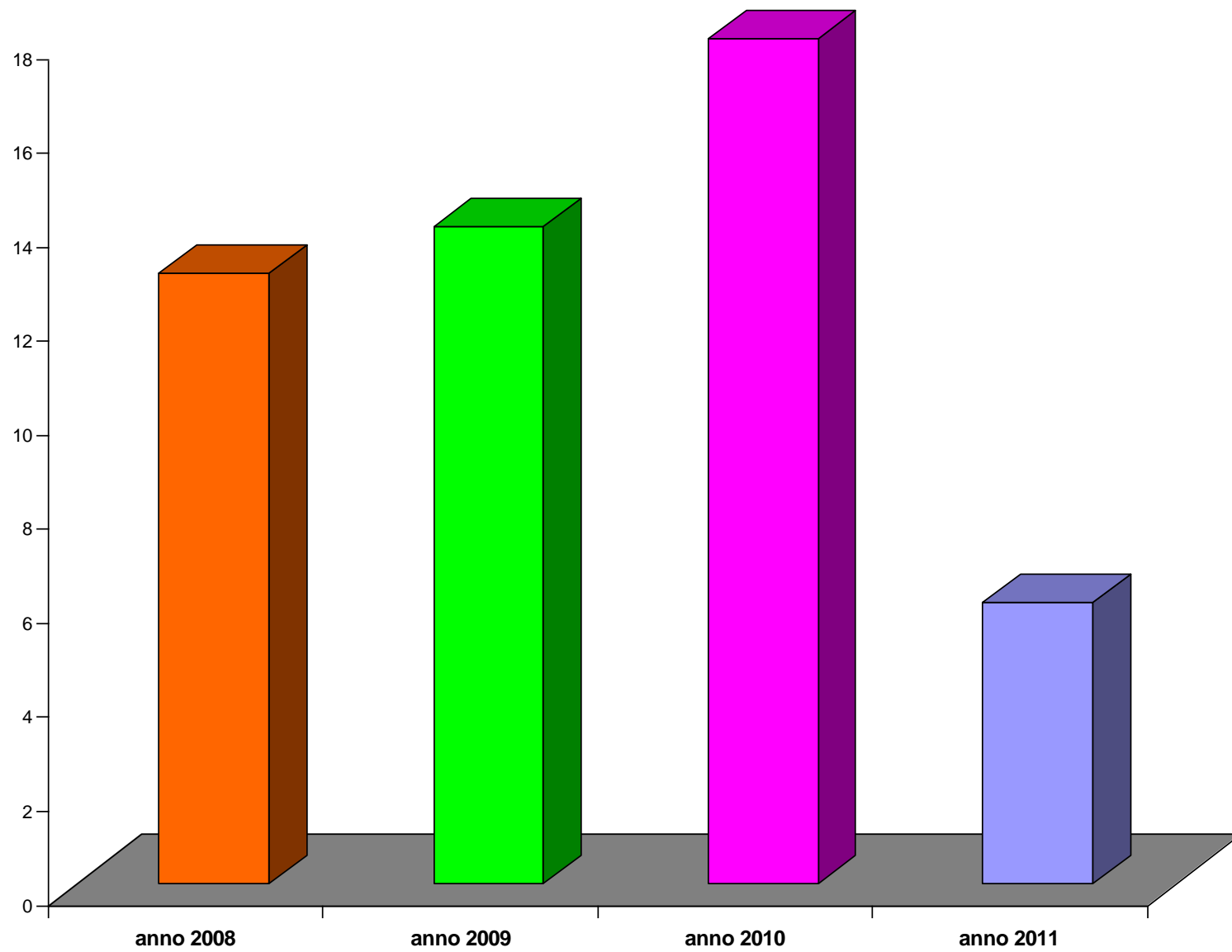
Esempi di NC riscontrate (1)

1. Il magazzino materie prime XYZ non dispone di un sistema di condizionamento. Esiste in tale magazzino un unico data logger per il quale non è stato definito il razionale del posizionamento
2. è stata verificata l'assenza di monitoraggio temperatura nel magazzino prodotti finiti
3. Spogliatoio di accesso reparto pesate: il rilevatore di pressione differenziale non è funzionante
4. Nei magazzini sono presenti dei materiali con lo status di "approvato" nelle aree segregate di quarantena

Esempi di NC riscontrate (2)

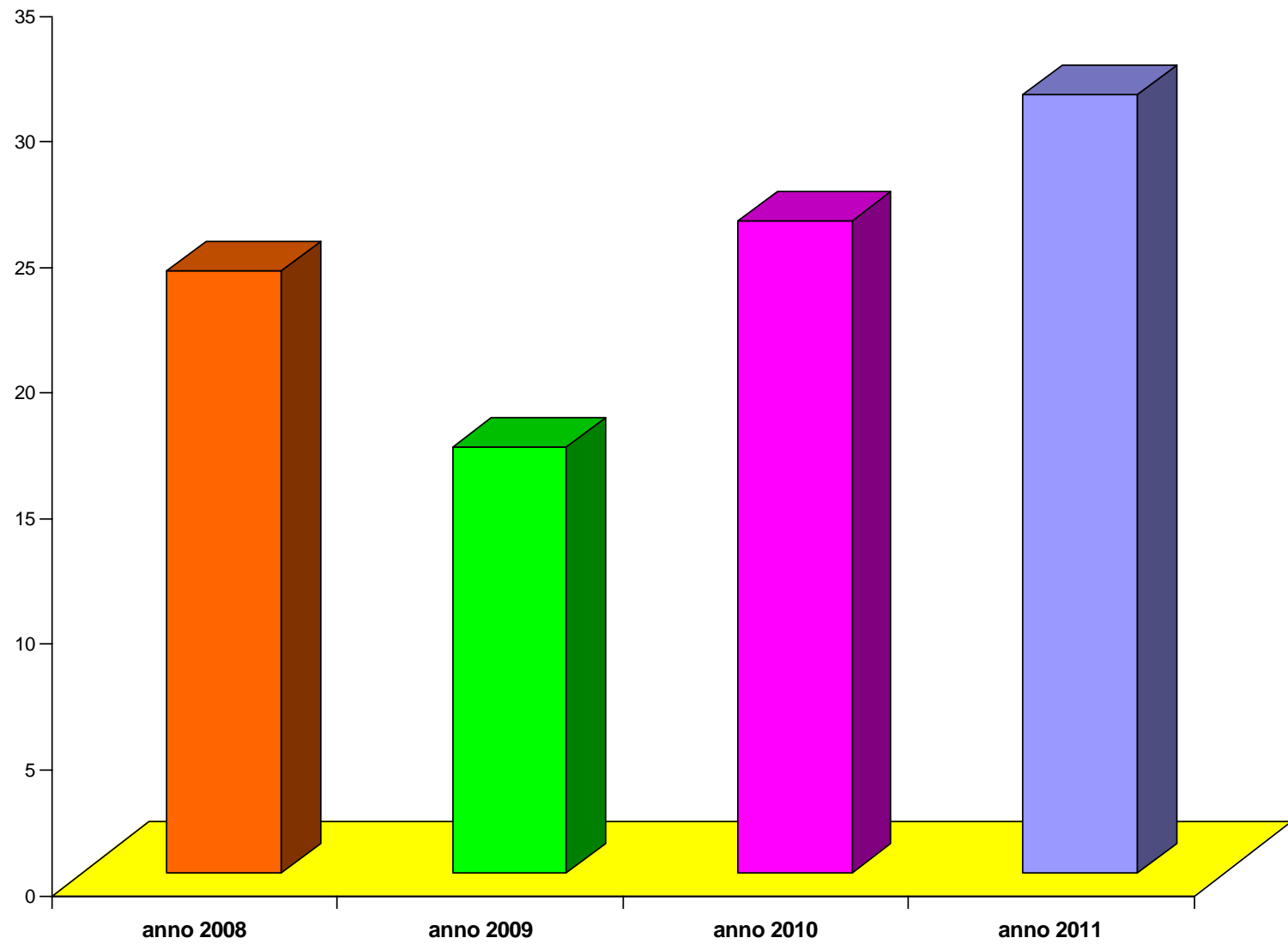
5. **I locali adibiti al nuovo magazzino** situato a circa 2 KM dal sito produttivo di xxy (attualmente ancora non autorizzati alla certificazione GMP), **non risultano idonei per caratteristiche di rifinitura** (vedi reparto area 123, 456 presenza di disconnessioni che rappresentano recessi di accumulo di sporcizia, finiture dei pavimenti)
6. **Il magazzino generale non risulta gestito e organizzato in maniera razionale**, per quanto riguarda la collocazione , l'identificazione, lo status e l'etichettatura dei materiali in esso contenuti

produzione



Esempi di NC riscontrate (1)

1. L'apposizione delle etichette sui materiali in arrivo nel magazzino generale non rispecchia quanto previsto nella relativa procedura (POS P P1234). Inoltre alcuni materiali non risultano etichettati
2. Nel reparto confezionamento sono stati rilevati dei materiali stampati all'esterno della zona protetta dall'accesso di persone non autorizzate
3. Nel reparto granulazione (solidi orali) erano apposti dei cartellini con lo status di "pulito" su macchine in uso
4. L'identificazione del numero dei sacchi di XYZ in sosta nel locale PP1234 non è risultata chiara e interpretabile dagli ispettori.



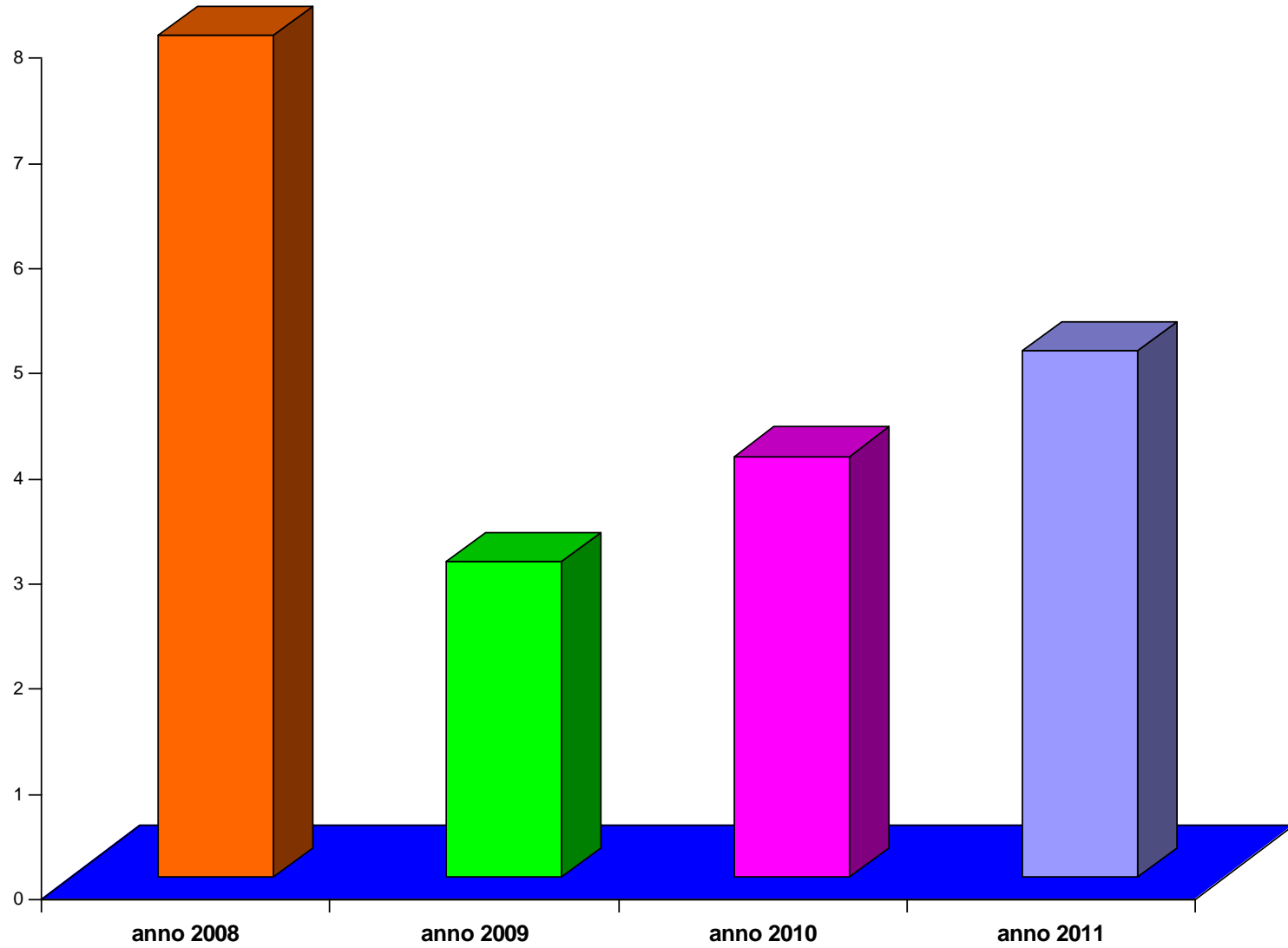
Esempi NC riscontrate (1)

1. Il protocollo che descrive lo svolgimento dei media fill – zona ripartizione aseptica – **non è aggiornato** in merito a quanto effettivamente attuato per il campionamento dell'aria
2. La convalida delle operazioni di pulizia/disinfestazione della linea prelievo nel locale YY (macchina XYZ) **non è riferita alle modalità operative attualmente in uso**
3. La planimetria dell'edificio XYZ **non dettaglia la presenza dell'autoclave** utilizzata
4. il modulo “reparto HPLC 1234” fa riferimento al **metodo 1234 che non è più in uso** e il modulo “reparto HPLC 5678” **non è stato compilato dall'operatore in tempo reale**
5. L'esame del batch record del medicinale XXX lotto 1234 della ditta YYY , ha messo in evidenza delle **discrepanze con la tecnica farmaceutica** fornita dal committente

Esempi NC riscontrate (2)

1. Reparto pesate: i moduli per la registrazione dei valori delle pressioni differenziali **non riportano gli orari in cui è stata effettuata la rilevazione** da parte dell'operatore interessato
2. Documento di convalida ambientale PP1234: verifica classe A del LAF L LL01: dai dati grezzi risultano **campionati due punti (conta particellare), nonostante il protocollo preveda il campionamento di tre punti**
3. Documento di Convalida ambientale HVAC PP1234: i punti relativi alla conta particellare effettuati a livello dei 3 LAF installati nel locale **non sono chiaramente individuati nella planimetria**

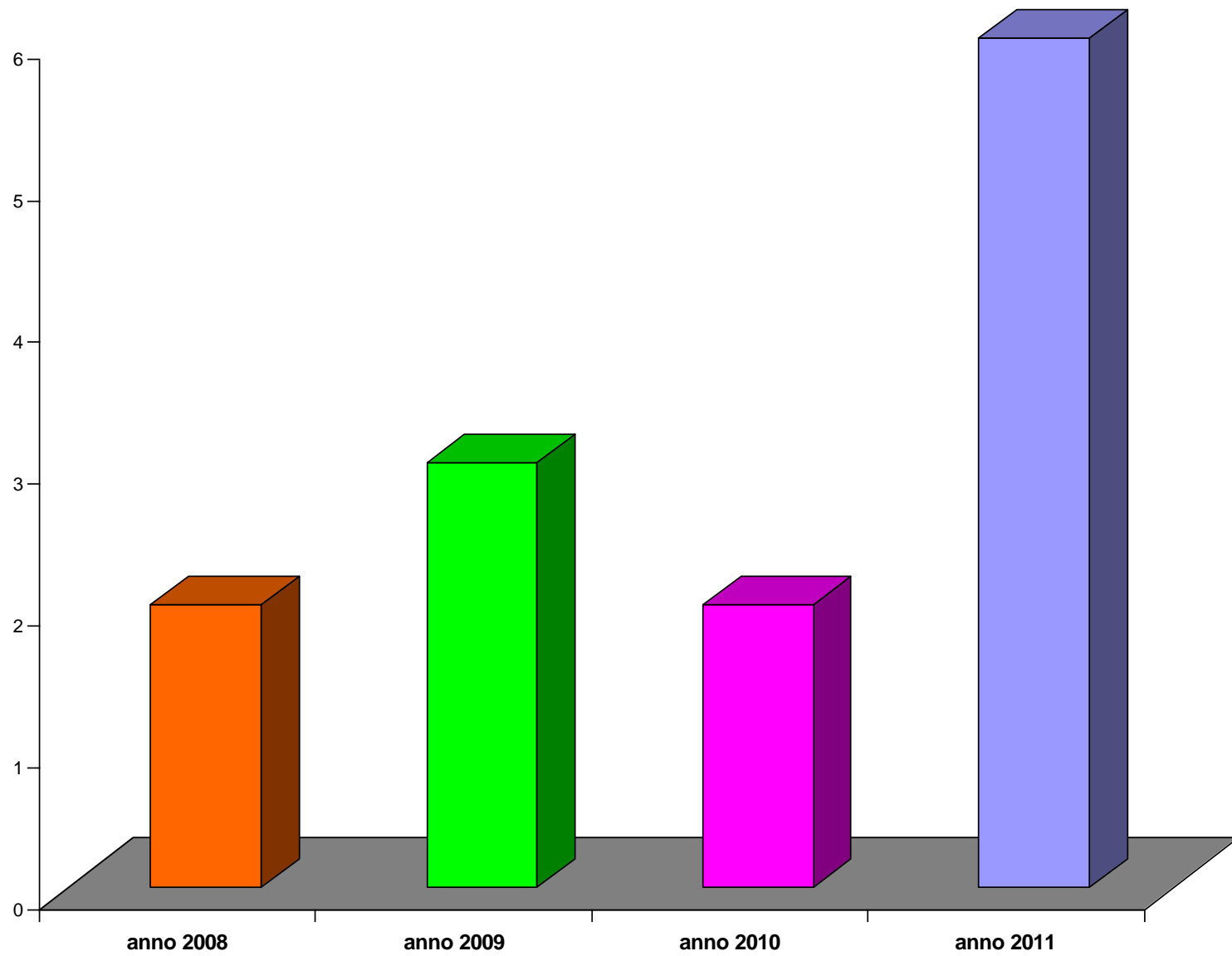
Controllo qualità



Esempi NC riscontrate

1. Nel laboratorio controllo qualità-analisi chimiche nel modulo di analisi del prodotto XYZ (lotto semilavorato 1234) **il titolo dello standard inserito nel software dello strumento di analisi non coincide con quello calcolato**
2. nel “laboratorio GRA è stata riscontrata una **non corretta applicazione della SOP 1234** “gestione dei reattivi, solventi, indicatori, tamponi, diluenti, fasi mobili, soluzioni standards e campioni” : una bottiglia contenente Iodio 0.1 N è stata trovata priva della etichettatura prevista dalla SOP e delle informazioni relative alla sua validità
3. manca la **qualifica dello spettrofotometro di assorbimento atomico VV1234** utilizzato per analizzare le impurezze di cadmio e piombo
4. manca l’indicazione della **sensibilità del metodo analitico** nella cleaning validation del XYZ

Produzione conto terzi



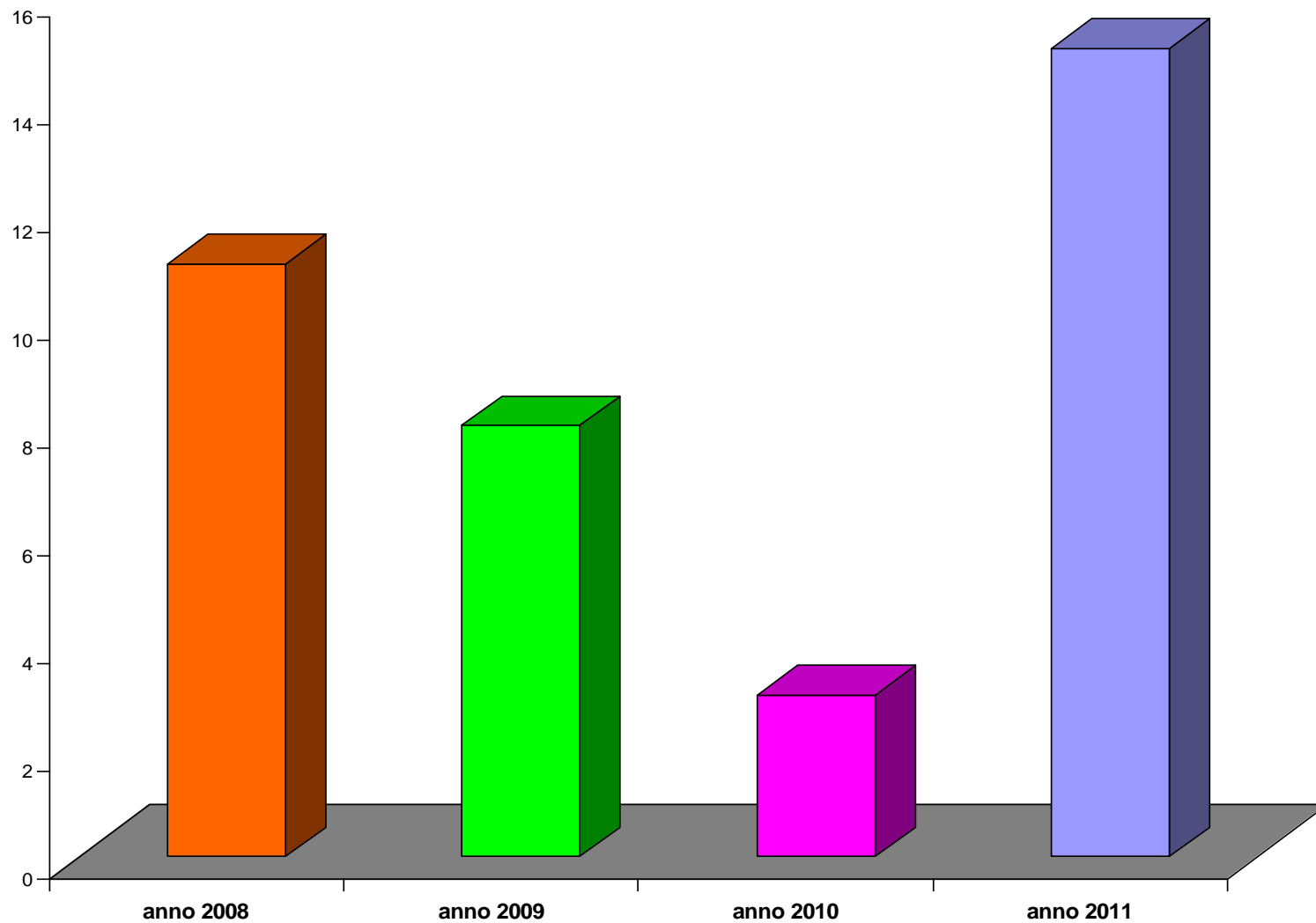
Esempi di NC riscontrate (1)

1. La Persona Qualificata della Società XYZ responsabile del batch release, **non riceve tutta la documentazione relativa al batch record**, dalla società ZYX
2. Vengono effettuate analisi di controllo per conto dell' officina farmaceutica XYZ in **assenza di un contratto scritto**;
3. nello schema riassuntivo delle responsabilità del capitolato tecnico tra la ditta XYZ e ZYX **non è indicata la responsabilità** relativamente alla gestione di alcune attività,
4. **manca il contratto conto terzi** relativo all'attività di micronizzazione del XYZ svolta dalla ditta XYZ..

Esempi di NC riscontrate (2)

6. All'esame della specialità XYZ della ditta YYY, lotto 01 del maggio 2010 con scadenza 01/2099, **non vi è corrispondenza fra quanto descritto nell'accordo commerciale** per la fabbricazione presso il terzista XYZ e **quanto riportato negli attuali rendiconti di fabbricazione e nel capitolato tecnico**
7. la produzione avviene su commissione , ma **non è disponibile un contratto** secondo quanto previsto dalle norme di buona fabbricazione
8. è stato affidato alla società XYZ l'incarico di eseguire alcune analisi sull'eccipiente "etanolo" ma **non è stato stipulato un contratto scritto**

Allegato 1 - medicinali sterili



Esempi di NC riscontrate (1)

1. Reparto biofermentatori: **l'operatore addetto al reparto non indossa il copribarba** come previsto dalla relativa procedura di vestizione
2. I flaconi utilizzati per il riempimento del medicinale XXY **transitano in zona con classificazione inferiore al grado A** prima di essere introdotti nella zona a flusso laminare dedicata alla ghieratura
3. Nel reparto riempimento del prodotto YYX, un carrello contenente i flaconi sterili da riempire è **posizionato in modo tale da non esporre alcuni flaconi al flusso laminare**. Nello stesso reparto la zona dove è presente il polmone di carico dei flaconi aperti **non ha un adeguato confinamento del flusso laminare** che assicuri un'idonea protezione dei flaconi stessi dalla contaminazione particellare

Esempi di NC riscontrate (2)

4. Reparto sospensioni β -lattamiche sterili i flaconi aperti vengono caricati sulla macchina in zona non completamente protetta da flusso laminare
5. Nel reparto di riempimento dei flaconi XYZ l'ingresso del polmone di carico si trova in una zona non protetta dal flusso laminare (esterna alla classe A). Esiste inoltre una zona priva di flusso laminare tra il liofilizzatore e la macchina di riempimento
6. Nel reparto riempimento XYZ l'operatrice addetta alla supervisione del processo non adotta le misure di comportamento previste per le aree sterili (es. disinfezione delle mani dopo aver toccato oggetti e quadro-macchina)
7. Reparto XYZ: il carico delle materie prime avviene in una zona non completamente protetta dal flusso laminare
8. Nel reparto XYZ l'operatrice addetta alla supervisione del processo non adotta le misure di comportamento previste per le aree sterili (es. disinfezione delle mani dopo aver toccato oggetti e quadro-macchina)

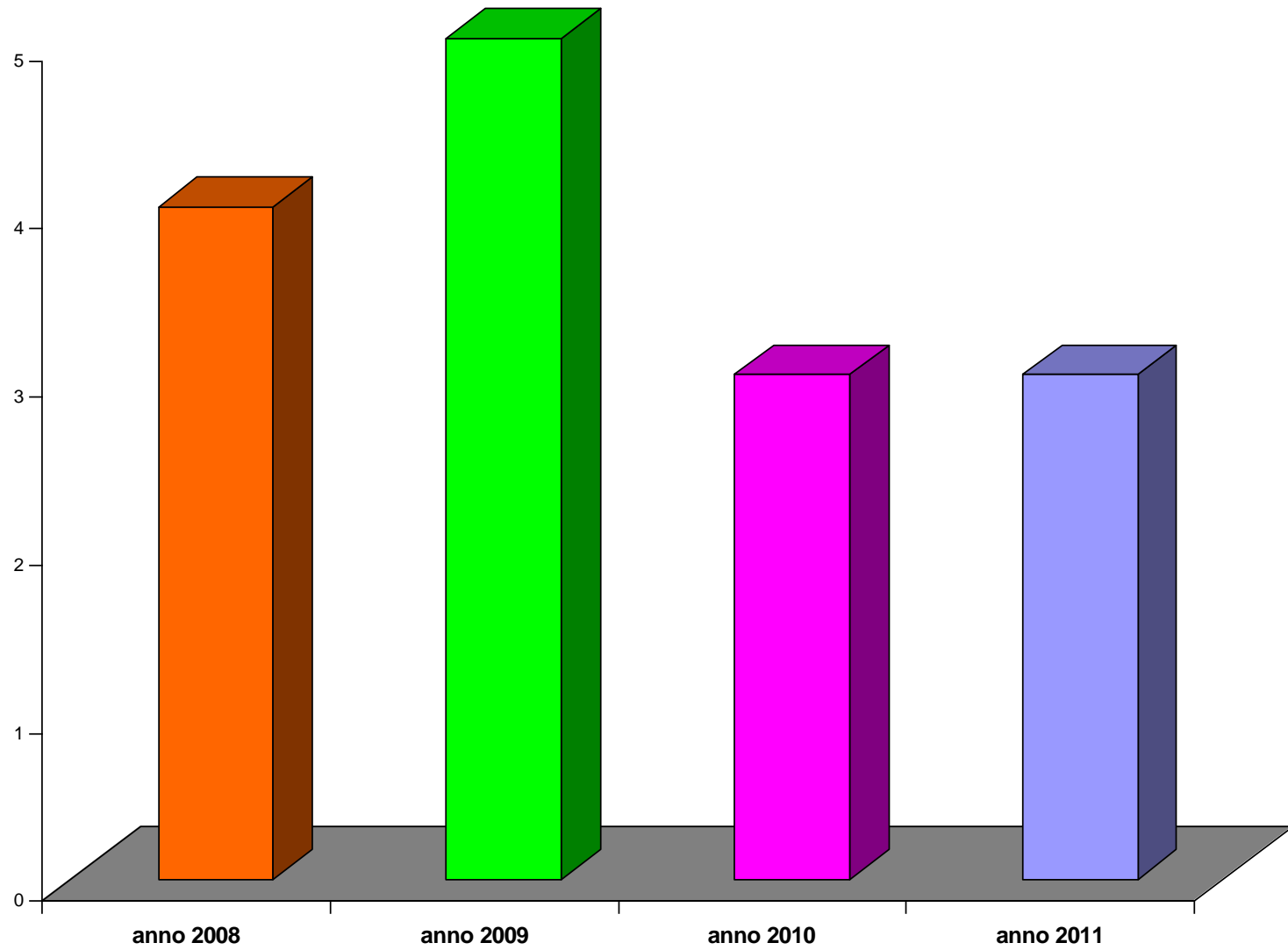
Esempi di NC riscontrate (3)

9. Laboratorio microbiologico prove di sterilità: **l'operatrice impegnata nell'esecuzione del test di sterilità, non indossa un dispositivo che ricopre gli occhi come protezione dell'ambiente di lavorazione**
10. I flaconi vuoti utilizzati per il riempimento del medicinale XXY dopo il lavaggio (area 123) **transitano in zona non classificata** prima di essere reintrodotti in zona controllata (L123)
11. Reparto ripartizione XYZ: l'operatrice addetta alle operazioni di posizionamento delle sacche nei punti di riempimento **non indossa correttamente la cuffia copri capelli**

Esempi di NC riscontrate (4)

12. Locale di preparazione soluzioni XYZ classe C: **il pavimento è in evidente stato di usura**, presenta lacerazioni e discontinuità
13. Spogliatoi d'ingresso sterile donne: **l'indicatore semaforico** (luce verde) relativo al consenso all'ingresso nello stesso **risulta non funzionante**
14. **Locale/Area XYZ** : L'area di carico ghiera utilizzate per la ghieratura dei flaconi liofilizzati **non risulta completamente protetta dal flusso laminare**

Allegato 15: convalida



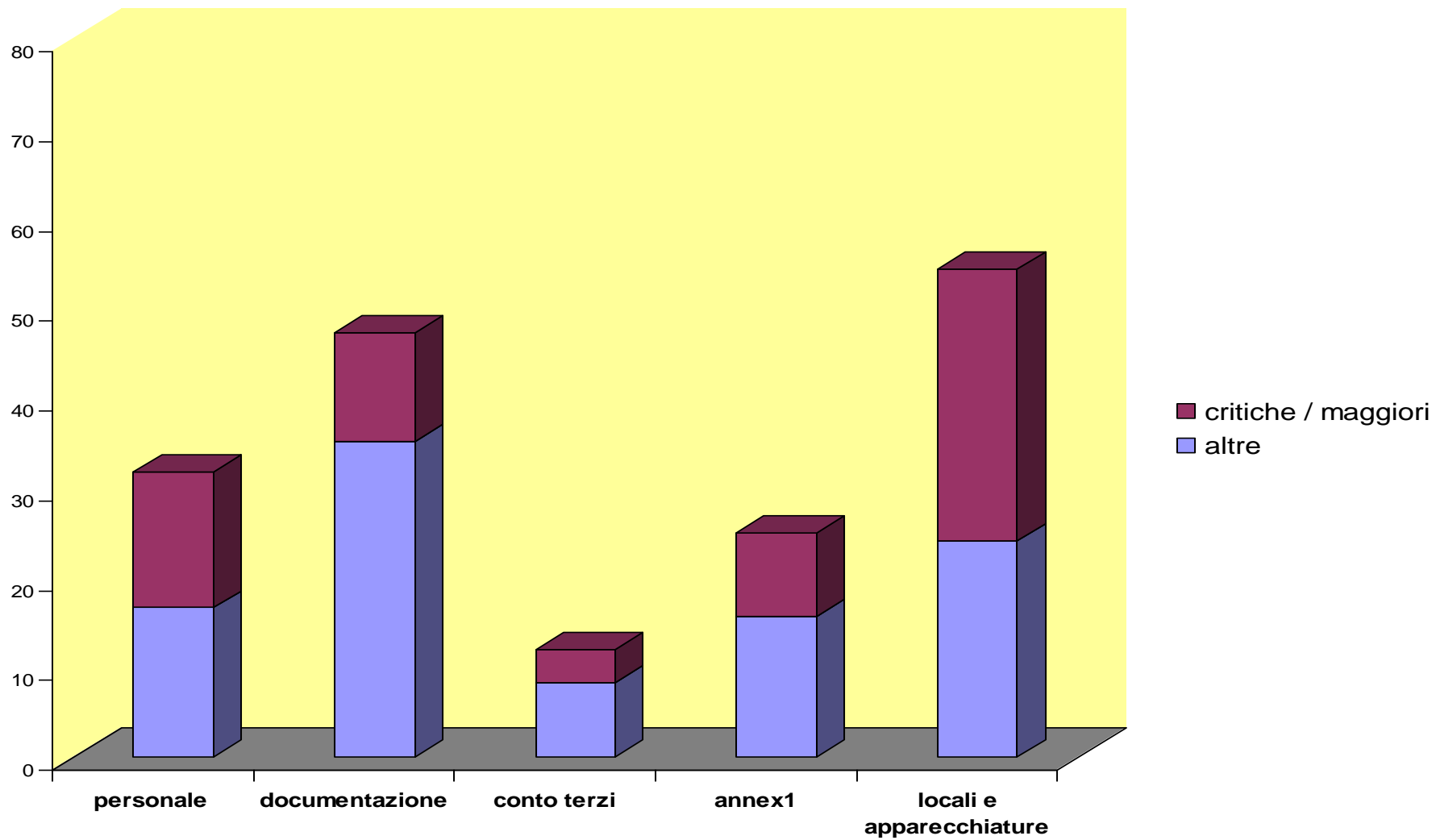
Esempi di NC riscontrate

1. Nel documento di convalida delle autoclavi (PPP 123) **manca il razionale della definizione del “carico critico”**
2. **mancano i report di convalida di processo** - lotti dell'API XYZ granulare EP e della premiscela medicata YZX.

NC anno 2011

**andamento *critiche/maggiori e altre*
rispetto ai singoli capitoli delle NBF**

non conformità più frequenti....dove?



Per concludere...spunti di riflessione (1)

Difficile identificare chiaramente dei trend sull'andamento delle NC - si può arrivare ad ottenere delle indicazioni di massima

Per concludere...spunti di riflessione (2)

- Trend di diminuzione nel tempo delle NC maggiori
- Persistono le NC alla normativa vigente – nella maggior parte dei casi associate ai produttori di medicinali uso umano e veterinario
- Alcune categorie di NC mantengono in linea di massima un andamento “costante” nel tempo: es. personale, locali ed apparecchiature
- Trend di crescita per le NC associate alla documentazione: principalmente problemi relativi al mancato aggiornamento
- Trend di crescita per le NC associate al controllo qualità: principalmente discrepanze o assenza dati
- Picco di crescita nel 2011 per le NC legate alle produzioni contoterzi e alle produzioni di medicinali sterili
- 2011: NC più importanti legate ai locali ed apparecchiature



Ministero della Salute



***DIPARTIMENTO DELLA SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA, DELLA SICUREZZA ALIMENTARE E DEGLI ORGANI
COLLEGIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE***

DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEI FARMACI VETERINARI

Grazie

1 Dicembre 2011

**VI INFO DAY
“I Medicinali Veterinari”**