



FEDERCHIMICA
AISA

Associazione nazionale imprese salute animale

Modifiche non essenziali ed essenziali Punto di vista delle aziende

12° Info day

Relatore : C. Zanichelli

Quadro Normativo

- Decreto Legislativo 6 Aprile 2006, N° 193 negli art.47 e art. 48
- Decreto dirigenziale –DGSAF – Uff 50 023364-P-13/10/2017
- Altri riferimenti :
- Determina AIFA n. 1608/2016



Aspetti emersi nelle aziende

- Sono necessari chiarimenti sull'uso dell' «elenco» delle non essenziali
- E' auspicabile introdurre una categoria di modifiche «non significative» escluse dall'obbligo di comunicazione o autorizzazione
- Si dovrebbe definire la procedura e la tempistica per le modifiche essenziali (silenzio/assenso?)

Modifiche non essenziali

- | |
|---|
| a) non impattano sui processi produttivi (cioè non comportano maggiori rischi di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento); |
| b) non comportano una diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali precedentemente autorizzati; |
| c) non comportano una variazione di <i>lay-out</i> ; (cfr. definizione in nota 1) |
| d) non comportano una modifica di flussi del personale e/o dei materiali dell'area/locale oggetto della modifica; |
| e) implicano la sostituzione <i>like-for-like</i> di macchine e/o apparecchiature produttive, intesa come la sostituzione di macchine e/o apparecchiature produttive che presentano la stessa funzionalità di quelle precedentemente installate ed autorizzate e che possono rappresentare un miglioramento tecnologico, purché non richiedano variazione di <i>lay-out</i> , modifica dei flussi del personale e dei materiali e diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali NBF come descritto ai precedenti punti a), b), c), e d); |
| f) implicano l'installazione di apparecchiature analitiche per nuove tipologie di test, utilizzate ai fini del rilascio di medicinali e sostanze attive, introdotte successivamente all'ultima ispezione NBF eseguita dal Ministero della salute. |
| g) implicano una modifica nella gestione dei dati di processo e analitici da sistema cartaceo a sistema informatico purché sia fornita evidenza documentale di cui all'articolo 3, comma 3, lettera g del presente decreto; |
| h) riguardano le sostituzioni/modifiche a utenze di produzione di acqua/gas/vapore; |
| i) non richiedono, in ogni caso, la modifica dell'autorizzazione alla produzione precedentemente rilasciata al sito produttivo ai sensi degli artt. 46, 47, 48, 50 e 52 del Decreto Legislativo 6 aprile 2006, n. 193; |
| l) sono elencate ai punti da a) ad h), pertinenti alle produzioni di sterili, ma solo se eseguite in aree classificate "D" (secondo la definizione riportata nell'Annex 1 <i>EudraLex-Volume 4, Good Manufacturing Practice, GMP, Guidelines</i>). |

Modifiche non essenziali

NOTA

1) per variazioni di lay-out si intendono tutte le modifiche che implicano variazione della dimensione (superficie e altezza) dei locali/aree preesistenti.

Tuttavia, pur comportando variazione della dimensione, non sono considerate variazioni di lay-out le seguenti modifiche:

- creazione di airlock/bussole per materiale e personale;*
- installazione/sostituzione di celle climatiche all'interno di aree di stoccaggio e/o di aree di controllo qualità;*
- creazione di passaggi tra locali purché non aumenti il rischio di contaminazione, contaminazione crociata e frammischiamento.*

I casi sopra descritti sono da considerare come modifiche «non essenziali».

Non è da considerare una variazione di lay-out la modifica della disposizione delle apparecchiature di produzione e/o analitiche in un locale precedentemente autorizzato; tale tipologia di variazione non comporta l'obbligo della preventiva comunicazione/notifica al Ministero della salute.

Modifiche essenziali

- Non esiste legislazione specifica per il settore veterinario
- A scopo esemplificativo, da esperienza di alcune aziende:
 - Richiesta preventiva da parte QP
 - Tipo e descrizione modifica
 - Classificazione della modifica
 - Documentazione fotografica ante e post intervento
 - Risk assessment
 - Protocollo di qualifica, SOP, training personale
 - Cronoprogramma generale
 - Commitment per fine lavori
 - Attestazione fine lavori con comunicazione (in bollo?) del legale rappresentante e ricevuta pagamento tariffa

Tempistica per autorizzazione: 30 gg? –90 gg? Silenzio/assenso?

Altre modifiche (non significative)

- Non esiste legislazione specifica per il settore veterinario
- AIFA : Non comportano l'obbligo né della preventiva comunicazione/notifica né della dichiarazione annuale le seguenti modifiche:
 - a) le sostituzioni di parti di consumo (parti di ricambio) effettuate nell'ambito delle attività di manutenzione ordinaria e straordinaria delle apparecchiature di un sito produttivo;
 - b) l'installazione e/o la sostituzione di apparecchiature analitiche per i controlli in process, anche se sono coinvolte aree/locali classificati di cui al comma I del presente articolo, purché la messa in opera di tale modifica non comporti "rottura della classe";
 - c) l'installazione di apparecchiature analitiche della medesima tipologia di quelle già installate in locali già autorizzati, utilizzate ai fini di rilascio di medicinali e sostanze attive, introdotte successivamente all'ultima ispezione GMP eseguita da AIFA;
 - d) la sostituzione «like-for-like» di apparecchiature analitiche per i test di Controllo di Qualità;
 - e) la sostituzione di apparecchiature informatiche (hardware) anche se coinvolte aree classificate di cui al comma 1 del presente articolo, purché la messa in opera di tale modifica non comporti "rottura della classe";
 - f) la modifica/aggiornamento di sistemi informatici (software);
 - g) l'installazione/sostituzione di serbatoi di stoccaggio fissi/mobili per solventi;
 - h) le sostituzioni/modifiche di sistemi di condizionamento a servizio di aree utilizzate per la produzione ed il controllo di prodotti non sterili in aree/locali classificati D e in aree non classificate.

Esempi e valutazioni



Cappa microbiologica like for like in classe A,B,C

Modifica essenziale

Cappa microbiologica like for like in classe D :

Modifica non essenziale

Nuova cella frigorifera collocata in magazzino
in ottemperanza ai punti a,b,c,d

Modifica non essenziale

Q : si devono rispettare tutti i punti indicati nel decreto?

Contaparticelle mobile :

Q : a seconda di dove e' collocato (es. Classe A o Classe D) , si puo' inserire
nelle modifiche essenziali o nelle non essenziali?

Loop acqua p.p.i :

Q: si deve sostituire una valvola a spillo per prelievo campioni. Se la valvola e' in
classe A e' modifica essenziale con relativo fermo produttivo?

Se e' in Classe D e' non essenziale ? Oppure rientra nelle non significative
gestibili da change control?

Esempi e valutazioni



Sostituzione uomo – macchina
Introduzione nell'area terminale di
confezionamento di un pallettizzatore
per inserimento dei sacchi nei bancali

Altre modifiche
Non significative

Introduzione di un HPLC in
sostituzione (vecchia tipologia di test)

Altre modifiche
Non significative

Sostituzione un datalogger per il
monitoraggio della temperatura in classe C
con un nuovo datalogger equivalente.
Secondo determina AIFA non devo fare
niente (rif. art. 2 comma 2 lettera b).
Secondo DM DGSAF non puo essere
considerata "modifica non essenziale" in
quanto in classe C (rif. art. 1. comma 2
lettera l) Per l'art. 2, le modifiche che non
possono essere considerate "non
essenziali" sono modifiche essenziali per le
quali occorre chiedere l'autorizzazione.

Altre modifiche
Non significative

Esempi e valutazioni



Q: Modifiche essenziali:

Si puo' inserire il silenzio/assenso dopo 30 gg. dalla comunicazione(in bollo) fine lavori?

Rischio fermo produttivo
fino a 90 gg

Q: Art. 9 Il rappresentante legale è comunque tenuto a mantenere aggiornato il Site Master File sia per modifiche essenziali che non essenziali

E' necessaria la delega scritta alla/e QP?

Conclusioni

Le modifiche non essenziali , essenziali e non significative sono comunque sempre gestite dalle aziende nell'ambito del "Change control" e quindi verificabili dalle autorità in fase di ispezione.

Tutte le modifiche "essenziali" autorizzate e le modifiche "non essenziali" oggetto di istanza sono necessariamente indicate nel SMF e la documentazione, prima di una ispezione di revisione generale periodica, viene presentata evidenziando l'elenco delle modifiche eseguite dall'ultima ispezione.

La proposta di classificazione in modifiche essenziali, non essenziali ed altre modifiche nasce dall' esigenza di assicurare alle aziende una corretta interpretazione legislativa.