



Ministero della Salute

Novità relative alle NBF europee e al processo ispettivo dell'ufficio 5 della DGSAF

Dott. Virgilio Donini

«13° Infoday – I medicinali veterinari»
4-5 dicembre 2023 – Ministero della Salute - Roma

22 September 2021
EMA/28486/2021
GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG) PS/INF 85/2021

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

Concept paper on the revision of annex 4 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of veterinary medicinal products other than immunologicals

20 September 2021
EMA/28491/2021
GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG) PS/INF 86/2021

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

Concept paper on the revision of annex 5 of the guidelines on good manufacturing practice for medicinal products – manufacture of immunological veterinary medicinal products

Brussels, 22.8.2023
C(2023) 7938 final

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 1
Manufacture of Sterile Medicinal Products

24 February 2021
EMA/694531/2017 - Rev. 3
Inspections

Joint Audit Programme for EEA GMP inspectorates
JAP Procedure

25 September 2023
EMA/763/GMP/AC/2023/2023
Veterinary Medicines Division

Advice on the implementing measures under Article 93(2) of Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council on Veterinary Medicinal Products, as regards the GMP for veterinary medicinal products and used as starting materials

PROCEDURA OPERATIVA STANDARD "Ispezione"

Rev. 7

REDAZIONE Firma: _____
VERIFICA RSQ Firma: _____
VERIFICA DA UFF. 5 Firma: _____
APPROVAZIONE DG Firma: _____

Rev.	Data	Descrizione revisione	Redatto	V
3	30.06.06	Revisione generale della Procedura	Donini	FM
4	14.05.10	Revisione generale POS SI	Donini	FM
5	15.06.11	Revisione per adeguamento	Zampieri	LM
6	11.05.19	Revisione per adeguamento	Zampieri	LM
7		Revisione per introduzione ispezioni a distanza, riferimento all'invio del rapporto di ispezione e modifica modalità di comunicazione dell'esito delle non conformità al fabbricante	Donini	Zanetti

Individuazione delle modifiche "non essenziali" delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive ad uso veterinario, ai sensi del D.Lgs. 193/2006 così come modificato dal D.Lgs. 143/2007.

IL DIRETTORE GENERALE

VISTO il decreto legislativo 30 marzo 2001 n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle Amministrazioni pubbliche";

VISTO il decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, "Attuazione della Direttiva 2004/28/CE, recante codice comunitario relativo ai medicinali veterinari";

VISTO il decreto del Ministro della sanità 14 febbraio 1991 e successive modificazioni, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 15 marzo 1991, n. 63, recante "Determinazione delle tariffe e dei diritti spettanti al Ministero della sanità, all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e sicurezza del lavoro per prestazioni rese a richiesta e ad unità dei soggetti interessati";

VISTA la determina AIFA n.1608/2016 del 22/12/2016: "Determinazione recante la individuazione delle modifiche "non essenziali" delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive, ai sensi dell'articolo 50, comma 5 bis e dell'articolo 52 bis, comma 6, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, come modificato dall'art 1 del decreto legislativo 19 febbraio 2014, n. 17";

RITENUTO opportuno chiarire le modalità di gestione delle committenze di modifiche da parte delle officine di produzione e di importazione di medicinali e di sostanze attive ad uso veterinario ai sensi dell'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali veterinari, secondo quanto disposto dall'art.52, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193;

RITENUTO necessario, in ragione della sovrapposizione delle linee guida inerenti le norme di buona fabbricazione dei medicinali ad uso veterinario e dei medicinali ad uso umano, uniformare i requisiti delle "modifiche non essenziali" delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive ad uso veterinario a quelli previsti dalla determina AIFA n. 1608/2016 per i medicinali e le sostanze attive ad uso umano;

DECRETA

POS-uff 5
HMA-JAP
MRA-USA
PIC/S
EMA

- 1. L'ufficio 5 della DGSAF nel contesto JAP / MRA – USA**
- 2. Le nuove NBF «solo» veterinarie: scientific advice dell'EMA**
- 3. NBF: revisione allegati 4/5 e nuovo allegato stabulogeni**
- 4. Il nuovo allegato 1 delle NBF alla griglia di partenza**
- 5. Novità nelle procedure operative interne dell'ufficio 5 della DGSAF**
- 6. Le modifiche dei siti di fabbricazione di medicinali e sostanze attive ad uso veterinario: lavori in corso**
- 7. Altre ed eventuali...(novità)**

L'ufficio 5 nel contesto JAP/MRA-USA



HMA/EMA joint audit programme (JAP)

- Programma gestito dal gruppo dei capi delle agenzie europee dei medicinali (HMA)
- **Perchè:** armonizzazione dei sistemi ispettivi degli ispettorati UE per **uniformare l'applicazione delle NBF in tutti gli stati membri dell'unione.**
- **Come:** effettuazione di audit di tutti gli ispettorati UE per verificarne i requisiti rispetto a determinati standards (audit checklist)
- **Quando:** in media ogni 5 anni. L'Ufficio 5 della DGSAF sottoposto all'ultimo audit JAP nel mese di marzo 2023.
- La valutazione JAP può essere anche utilizzata per la valutazione degli ispettorati UE da parte di paesi terzi interessati ad accordi di mutuo riconoscimento (audit checklist condivisa a livello MRA/PICs)

Jap audit checklist : indicators

1. Legislative and Regulatory Requirements and Scope
2. Regulatory directives and policies
3. GMP Standards
4. Inspection resources, procedures and performance standards
5. Enforcement powers and procedures
6. Alert and crisis systems
7. Analytical capability
8. Surveillance programme.



Mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi UE/USA (MRA EU-USA: mutual recognition agreement EU-USA)



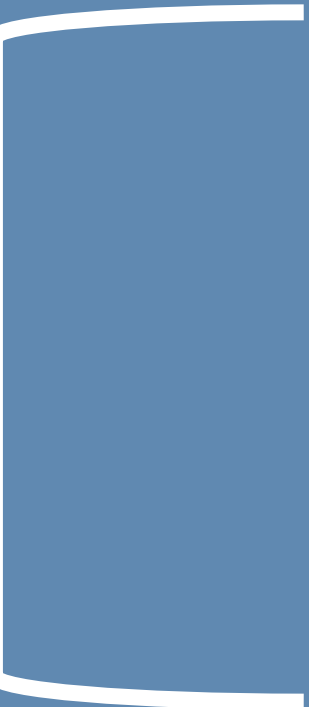
- Accordo tra commissione UE e le autorità USA per il **mutuo riconoscimento dei sistemi ispettivi e quindi dell'applicazione delle NBF**
- Vantaggi del MRA:
 - ✓ (i) considerare valide le ispezioni NBF del partner MRA per la compliance dei fabbricanti
 - ✓ (ii) evitare il retest dei medicinali importati (reg. 2019/6 art. 97 paragrafo 10)
- **Operativo per il farmaco umano dal 2017**
- Per il settore veterinario valutazione da parte degli USA (FDA/CVM) da parte della EU conclusa nel 2022. Valutazione della EU da parte di FDA/CVM in via di finalizzazione (pochi SM mancanti) **ma accordo già valido per il settore veterinario dal mese di maggio 2023 (tranne l'esenzione per retest in importazione , che si applicherà quando tutti gli SM saranno valutati positivamente da FDA)**
- Ancora qualche nodo di carattere regolatorio/procedurale da sciogliere con FDA/CVM (es. certificati GMP non emessi da FDA)



Le nuove NBF
«solo» veterinarie:
scientific advice
dell'EMA

NBF

vet



human

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL
Public Health and Risk Assessment
Pharmaceuticals

Brussels,
SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064597

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

EU Guidelines to
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Introduction

Document History	
The <i>first edition</i> of the Guide was published, including an annex on the manufacture of sterile medicinal products.	1989

EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL
Public Health and Risk Assessment
Pharmaceuticals

Brussels,
SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064597

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

EU Guidelines to
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Introduction

Document History	
The <i>first edition</i> of the Guide was published, including an annex on the manufacture of sterile medicinal products.	1989

REGOLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

dell'11 dicembre 2018

relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE

Articolo 93

2. La Commissione adotta, mediante atti di esecuzione, misure in materia di buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari e per le sostanze attive utilizzate come materiali di partenza di cui al paragrafo 1, lettera j), del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.

Articolo 153

4. Fatta salva la data di applicazione del presente regolamento, la Commissione adotta gli atti delegati di cui all'articolo 109, paragrafo 1, e gli atti di esecuzione di cui all'articolo 17, paragrafi 2 e 3, all'articolo 93, paragrafo 2, all'articolo 109, paragrafo 2, e all'articolo 115, paragrafo 5, al più tardi a decorrere dal 29 gennaio 2025. Tali atti delegati e di esecuzione si applicano non prima del 28 gennaio 2022.



Luglio 2022: la commissione UE chiede ad EMA uno «scientific advice» sulle NBF veterinarie

Principi generali da tenere in considerazione nelle NBF veterinarie:

- Garantire la qualità dei medicinali veterinari
- Prendere come riferimento le NBF esistenti
- Tenere in considerazione quanto si sta facendo per la revisione degli allegati «veterinari» (4,5, stabulogeni)
- Fare riferimento a quanto disponibile a livello internazionale : linee guida OMS, PICs, ICH
- Non «allontanarsi» dalle NBF del farmaco umano
- Integrare con requisiti per gli omeopatici, le terapie innovative e i vaccini stabulogeni
- Considerare il benessere animale e la tutela dell'ambiente





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/INS/GMP/429034/2023
Veterinary Medicines Division

Advice on the implementing measures under Article 93(2) of Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council on Veterinary Medicinal Products, as regards the GMP for veterinary medicinal products and active substances used as starting materials

Table of contents

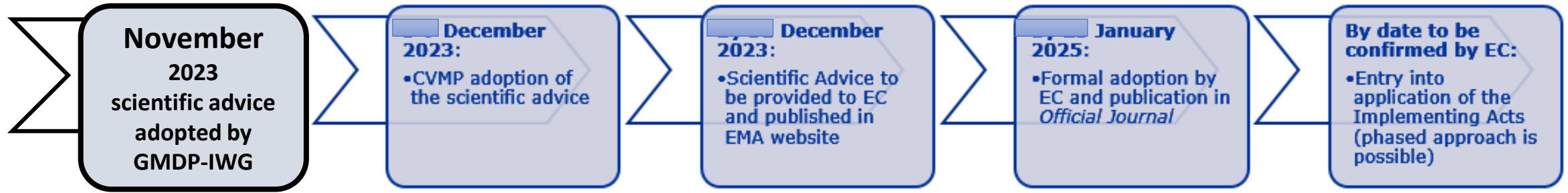
GMP for veterinary medicinal products (including homeopathic products, products authorised under Article 5 (6) and novel therapy products).....	13
Specific GMP principles for novel therapy veterinary medicinal products ..	51
Adapted GMP principles for inactivated veterinary autogenous vaccines ..	59
Definitions	68
GMP for active substances used as starting material in veterinary medicinal products.....	72
Definitions	109
Advice on the content of the implementing acts in what regards animal welfare.....	113
Advice on the content of the implementing acts in what regards environmental measures.....	120

Novembre
2023



Ministero della Salute

Implementing Acts – Next Steps and Publication by EC



NBF

revisione allegati 4/5

- nuovo allegato stabulogeni




EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH


Autogenous vaccines



PHARMACEUTICAL INSPECTION
CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION
CO- OPERATION SCHEME



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH




PHARMACEUTICAL INSPECTION
CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION
CO- OPERATION SCHEME


22 September 2021
EMA/628488/2021
GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG)

PS/INF 85/2021

Concept paper on the revision of annex 4 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of veterinary medicinal products other than immunologicals



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



PHARMACEUTICAL INSPECTION
CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION
CO- OPERATION SCHEME

20 September 2021
EMA/628491/2021
GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG)

PS/INF 86/2021

Concept paper on the revision of annex 5 of the guidelines on good manufacturing practice for medicinal products – manufacture of immunological veterinary medicinal products

Allegato 4

«manufacture of veterinary medicinal products other than immunological medicinal products»

- Ristrutturato con tutti i capitoli della parte I delle NBF
- Prende in considerazione specificità veterinarie (es. collari, spot on , strisce per alveari)
- Introduce requisiti per novel therapies e vet. clinical trials laddove le NBF sono previste dalle legislazioni nazionali



Allegato 5

«manufacture of immunological medicinal products»

- Aggiornamento alle nuove tecnologie
- Estensione ai *novel therapy products*
- Aggiornamento con i requisiti della farmacopea (es vaccini auricolari, nasali ecc)
- Integrazione con ulteriori mirati requisiti della parti I e II delle NBF



Allegato sui vaccini stabulogeni

In fase di «pre-start»

Probabile inizio dei lavori: 2024. Durata dei lavori: ????



**Il nuovo allegato 1
delle NBF
alla griglia di
partenza**



The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for
Human and Veterinary Use

Annex 1

Manufacture of Sterile Medicinal Products

Legal context for publishing the detailed guidelines: Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Regulation 2019/6 on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides technical guidance on the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Commission Directive (EU) 2017/1572 for medicinal products for human use, Directive 91/412/EEC for veterinary use, and Commission Delegated Regulation (EU) 2017/1569 for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections supplementing Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials.

This Annex is intended to assist national authorities in the application of the EU legislation. Only the Court of Justice of the European Union is competent to authoritatively interpret Union law.

Status of the document: Revision of the 2007 version of Annex 1.

Document History

Previous version dated 30 May 2003, in operation since	September 2003
Revision to align classification table of clean rooms, to include guidance on media simulations, bioburden	November 2005 to December 2007

Alcune riflessioni:

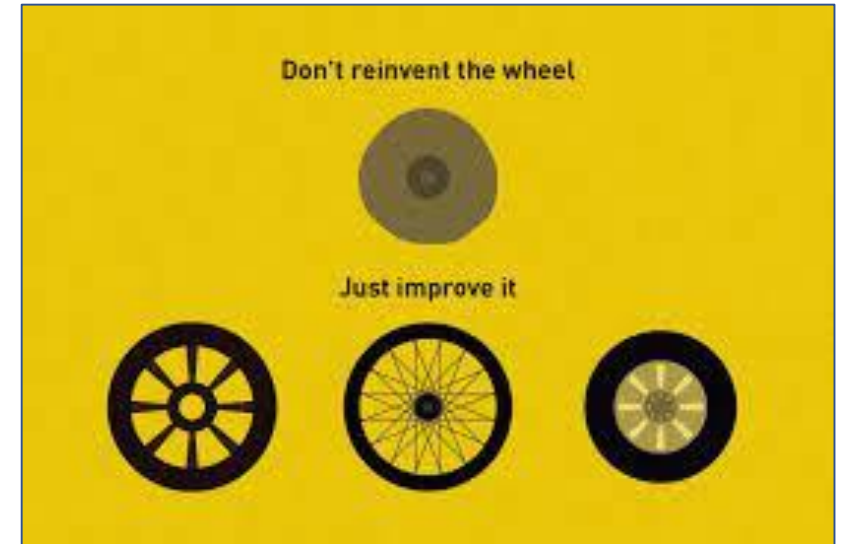
- **CCS:**
 - ✓ struttura suggerita dall'annex 1 (punto 2.5)
 - ✓ rientra nella categoria della documentazione GMP (controllata)
 - ✓ verrà probabilmente richiesto prima delle ispezioni (come il SMF)
- **GAP analysis** – uno strumento per adeguarsi
- «Lavori in corso» da parte dei fabbricanti per sanare i «GAPs» con adeguati CAPA ? – valutazione *case by case* da parte degli ispettori
- Numero ispezioni (ad oggi) con valutazione del CCS : **3 !!!!!**



GAPs ??????

- Contamination Control Strategy (CCS)
- RABS
- PUPSIT
- Sterilizzazione liofilizzatori
- Limiti accettazione media fill
- Registrazione in continuo dei differenziali di pressione critici
- Smoke test in operation
- Particle concentration: classification VS monitoring
- Ecc ecc (calzini puliti.....)

Spesso non c'è bisogno di «reinventare la ruota»



**Novità nelle procedure
operative interne
dell'ufficio 5 della DGSAF
(impatto sui fabbricanti)**



Le modifiche dei siti di
fabbricazione di medicinali
e sostanze attive ad uso
veterinario:
LAVORI IN CORSO





Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA SANITA' ANIMALE E DEI FARMACI VETERINARI

Individuazione delle modifiche "non essenziali" delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive ad uso veterinario, ai sensi del D.Lgs. 193/2006 così come modificato dal D.Lgs. 143/2007.

IL DIRETTORE GENERALE

VISTO il decreto legislativo 30 marzo 2001 n. 165, recante "Riforma del sistema di inquadramento del lavoro alle dipendenze delle Amministrazioni pubbliche";

VISTO il decreto legislativo 6 aprile 2006 n. 193, recante "Attuazione dell'articolo 1 della legge 28 febbraio 2007, n. 47, recante il codice comunitario relativo ai medicinali veterinari";

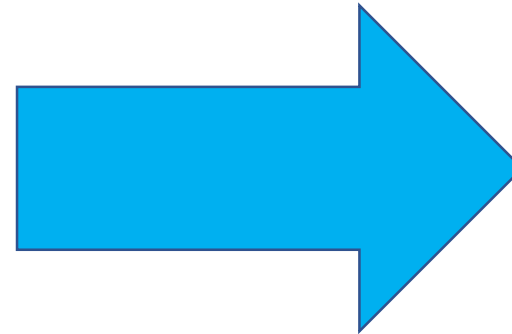
VISTO il decreto del Ministero della Sanità n. 1000 del 12 settembre 2006, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 214 del 12 settembre 2006, recante "Ripartizione dei poteri spettanti al Ministero della Sanità e alle Regioni in materia di prevenzione veterinaria";

VISTO il decreto legislativo 11 febbraio 2014, n. 17, recante "Attuazione dell'articolo 1 della legge 28 febbraio 2013, n. 38, recante "Misure urgenti in materia di medicinali veterinari, secondo quanto disposto dal decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193";

CONSIDERATA la sovrapposizione delle linee guida inerenti le norme di buona fabbricazione per i medicinali ad uso veterinario e dei medicinali ad uso umano, uniformare i requisiti delle "modifiche non essenziali" delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive ad uso veterinario a quelli previsti dalla determina AIFA n. 1608/2016 per i medicinali e le sostanze attive ad uso umano;

DECRETA

Modifiche dei siti di fabbricazione veterinari



2023 ??

13 ottobre 2017
Individuazione delle
modifiche delle
non essenziali



Ministero della Salute

Regolamento 2019/6 sui medicinali veterinari

Articolo 92 – modifiche inerenti i medicinali



Se il titolare di un MIA chiede una **modifica di tale autorizzazione**, la procedura di esame della sua domanda non può superare **30 giorni** dalla data di ricevimento della domanda da parte dell'autorità competente. In casi giustificati, anche quando è necessaria un'ispezione, tale termine può essere prorogato fino a **90 gg** dall'autorità competente

L'autorità competente può chiedere al titolare del MIA, entro il termine di cui al paragrafo 1, di fornire informazioni supplementari entro una data scadenza e può decidere di effettuare un'ispezione. **La procedura è sospesa fino a quando non sono state fornite le informazioni supplementari richieste.**

L'autorità competente valuta la richiesta di cui al paragrafo 1, **informa il titolare del MIA del risultato della valutazione** e modifica, se del caso, il MIA e aggiorna, se del caso, la banca dati EUDRAGMDP

- Necessario identificare quali modifiche presentare
- Tempistiche per la valutazione non cambiano rispetto alla pre-vigente normativa (30/90 gg e clock-stop)
- L'autorità informa il titolare del MIA del risultato della valutazione
- Tariffe?





Regolamento 2019/6 sui medicinali veterinari
Articolo 95 paragrafo 5 – modifiche inerenti **le sostanze attive (API)**

*Gli importatori, i fabbricanti e i distributori di sostanze attive di cui al paragrafo 1 trasmettono **annualmente** all'autorità competente un elenco delle modifiche intervenute in relazione alle informazioni fornite nel modulo di registrazione.*

*Qualsiasi modifica che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive fabbricate, importate o distribuite è **immediatamente** notificata.*

- Necessario identificare le modifiche da presentare immediatamente
- Nodi da sciogliere per modifiche dell'elenco annuale:
 - ✓ valutazione?
 - ✓ riscontro ai fabbricanti?
- Tariffe?



Altre ed eventuali (novità).....

Estensione della validità dei certificati NBF
da parte del gruppo ispettori EMA ??





Ministero della Salute

Grazie per l'attenzione!

(domande?)