



FEDERCHIMICA
AISA

Associazione nazionale imprese salute animale

Modifiche Essenziali e non Essenziali a sei anni dal decreto:

Riflessioni e Considerazioni

Infoday 2023

Dr. Michele Liberti

La Modifica

IL CAMBIAMENTO :
ELEMENTO FISILOGICO PER LA VITA DI
UNO STABILIMENTO

Può riguardare ambienti, organizzazione
macchinari, ed il loro impatto sui processi

CAMBIAMENTO → MODIFICA

La Modifica

Riferimenti Normativi

- La gestione e la comunicazione della modifica è prevista sia dal Decreto Legislativo 193 che dal Decreto Dirigenziale 10/10/2017
- In particolare il DD, allineato con la determina AIFA 1608-2016, identifica le modifiche definite come «NON ESSENZIALI» e ne disciplina le modalità di comunicazione da parte delle aziende

IL 193 : le modifiche

50. Termine della modifica dell'autorizzazione.

1. Qualora il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione **chieda una nuova autorizzazione**, in sostituzione dell'autorizzazione alla fabbricazione già rilasciata, in quanto **intende modificare una delle condizioni** indicate all'articolo 47, comma 1, lettere *a)* e *b)*, il Ministero della salute rilascia o nega la nuova autorizzazione entro trenta giorni dalla data di ricevimento della domanda. In casi eccezionali, con provvedimento motivato, tale termine può essere prorogato fino a novanta giorni.

52. Obblighi del titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione.

1. Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali veterinari è tenuto a:

a) disporre di personale in possesso dei requisiti necessari sia per la fabbricazione sia per il controllo dei medicinali veterinari;

b) commercializzare i medicinali veterinari autorizzati secondo le norme in vigore;

c) comunicare preventivamente al Ministero della salute **qualsiasi modifica che egli desidera apportare** ad una delle condizioni previste all'articolo 47. Nel caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 54, il Ministero della salute deve essere immediatamente informato;

Il 193 non differenzia tra modifiche essenziali e non essenziali pertanto si deduce che tutto ciò che non rientra nelle casistiche riportate nel DD rientra nelle Modifiche Essenziali e gestito in accordo a quanto indicato negli articoli 50, e 52 del DL 193

IL Decreto DIRIGENZIALE 10/2017

- Sono trascorsi ormai 6 anni dall'entrata in vigore del decreto dirigenziale
- Sulla base delle esperienze maturate vogliamo cogliere l'occasione dell'infoday per dare a riguardo alcuni spunti di riflessione
- Uno dei punti di interesse è sicuramente rappresentato dai criteri per la distinzione tra

Essenziale e Non Essenziale

ESSENZIALE

Definizione dell'aggettivo **ESSENZIALE**: agg. **a.** Che costituisce o contiene l'essenza di una cosa; sostanziale, indispensabile

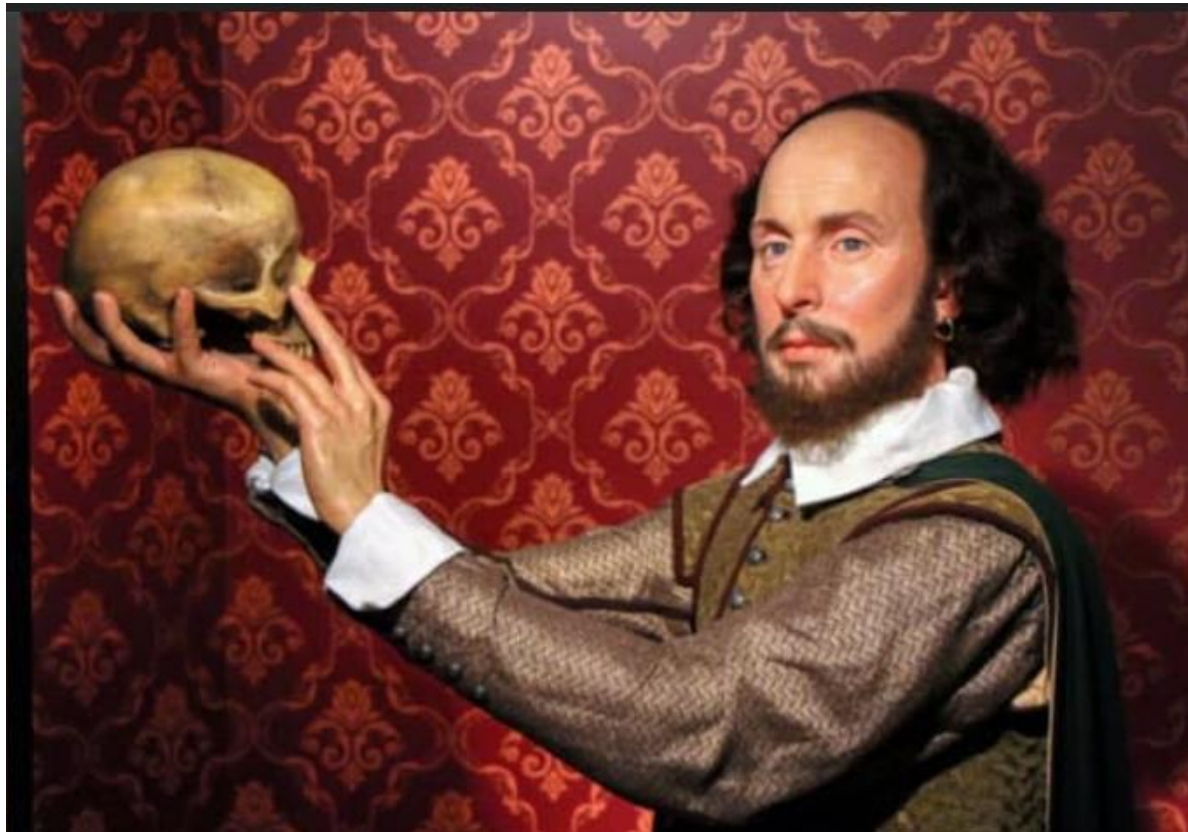
Alcuni sinonimi di **ESSENZIALE** : principale, fondamentale, necessario, indispensabile, sostanziale

Si evince quindi che tale aggettivo associato al termine **MODIFICA** e inserito nel contesto di uno stabilimento di produzione conferisce al termine di

modifica essenziale → modifica di grande rilevanza

ESSENZIALE O NON ESSENZIALE ?

Nonostante una descrizione abbastanza dettagliata riportata sul DD, ci sono casi che stimolano la discussione e probabilmente meriterebbero un qualche intervento chiarificativo o possibilmente di revisione



Analizziamo alcuni Esempi

Case Study # 1

Modifica di un Loop di distribuzione dell' acqua per preparazioni iniettabili

Possiamo immaginare due possibili scenari, leggermente differenti ed analizzare come alla luce dell'applicazione del DD questi scenari molto simili assumano classificazioni differenti

Case Study # 1

Modifica di un loop di acqua PPI

Opzione 1 : Modifica di un loop di distribuzione di acqua PPI con aggiunta di un nuovo punto di utilizzo in area **classificata D**

Opzione 2 : Modifica di un loop di distribuzione di acqua PPI con aggiunta di un nuovo punto di utilizzo in area **classificata C**

Case Study # 1

Modifica di un loop di acqua PPI



[Consulta il Decreto Dirigenziale 10/ott/2017 :](#)

- 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 lay-out;](#)
- d) [Non comportano una modifica di flussi del personale e/o dei materiali dell'area /locale oggetto della modifica;](#)
- h) [Riguardano le sostituzioni/modifiche a utenze di produzione di acqua/ gas/ vapore;](#)
- l) [Sono elencate ai punti da a\) ad h\), pertinenti alle produzioni di sterili, ma solo se eseguite in aree classificate "D"](#)

Case Study # 1

Modifica di un loop di acqua PPI



Sono in grado di individuare le categorie delle modifiche relative alle due opzioni

OPZIONE 1 : RIENTRA NELLA DEFINIZIONE DI

MODIFICA NON ESSENZIALE

OPZIONE 2 : RIENTRA NELLA DEFINIZIONE DI

MODIFICA ESSENZIALE

Opzione 1 → variazione non essenziale

Preparo i Documenti richiesti dal DD

- a) *Dichiarazione della QP che i requisiti di cui all'art 1 siano soddisfatti*
- b) *Copia del rapporto finale di valutazione del rischio*
- c) *Descrizione tecnica della modifica corredata da lay-out ante e post operam e da idonea documentazione fotografica ante e post operam*
- e) *Dichiarazione della Persona Qualificata attestante che le attività di qualifica /convalida di macchine /apparecchiature sono state concluse con esito positivo*
- f) *Elenco delle POS sottoposte a revisione e/o di nuova redazione*
- h) *Dichiarazione della QP attestante che le attività di addestramento del personale sono state eseguite con esito positivo*
- i) *Attestazione del versamento della tariffa di cui all'art 5 (65,07€)*

OPZIONE 1 → variazione non essenziale

Presento la documentazione assemblata (PEC)

Posso iniziare ad utilizzare il nuovo punto di prelievo del mio loop dal giorno di ricezione della documentazione al ministero



OPZIONE 2 → variazione essenziale

Gli articoli del DL 193 non riportano i dettagli della documentazione richiesta che sono invece riportati nel mod. SI 14-4 rev. 0 disponibile sul sito del MdS

La principale differenza nella documentazione da presentare consiste nel fatto che, per la modifica non essenziale la QP dichiara che le attività di convalida sono state eseguite.

Nella modifica essenziale è richiesto invece di sottomettere la documentazione prodotta ai fini della convalida

Tariffa 813,42 €

La documentazione da presentare per le due opzioni è diversa, mentre le attività svolte invece sono le stesse



OPZIONE 2 → variazione essenziale

- Presento la documentazione assemblata

(Può esserci una difficoltà oggettiva nel trasferire in formato elettronico la documentazione di convalida che spesso risulta particolarmente voluminosa)

Per utilizzare il nuovo punto del mio loop
debbo attendere l'approvazione del Ministero
(30 gg fatto salvo ulteriori richieste)



Possibile Dubbio Interpretativo

- Debbo attendere l'autorizzazione per utilizzare il solo nuovo punto di prelievo o l'attesa è per l'utilizzo dell'intero loop ?
- La parte "indicata" nella modifica sarebbe in effetti il solo nuovo punto di prelievo, ma :

Che senso avrebbe limitare l'utilizzo di un solo punto del loop ?

D'altra parte non utilizzare il loop per un mese in una fabbrica può avere conseguenze importanti sulla gestione della manodopera

Case Study # 2

Sostituzione Like for Like

Analizziamo il caso di una sostituzione di una autoclave "like for like", relativa quindi ad una attrezzatura già esistente ed in uso presso lo stabilimento.

Esaminiamo due opzioni che differiscono per il posizionamento della macchina

- **Opzione 1** : Sostituzione di autoclave posizionata in locale di **grado D**
- **Opzione 2** : Sostituzione di autoclave di tipo «passante» posizionata tra due locali di **grado D** e di **grado B**.

Case Study # 2

Consultiamo il nostro D.D. del 10 ottobre 2017

- a) *Non impattano sui processi produttivi (cioè non comporta maggiori rischi...)*
- b) *Non comportano una diversa destinazione d'uso delle aree e dei locali precedentemente autorizzati:*
- c) *Non comportano una modifica di flussi del personale e/o dei materiali dell'area /locale oggetto della modifica;*
- d) *Implicano la sostituzione like-for-like 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 lay-out, 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);*
- l) *Sono elencate ai punti da a) ad h), pertinenti alle produzioni di sterili, ma solo se eseguite in aree classificate "D"*

OPZIONE 1 : MODIFICA NON ESSENZIALE

OPZIONE 2 : MODIFICA ESSENZIALE

Case Study # 2

Sostituzione di una Autoclave

Anche qui analogamente al caso precedente :

Modifica non essenziale → utilizzo immediato

*(DD) 5. Ogni modifica di cui sopra potrà essere resa operativa nel sito produttivo **a far data dal ricevimento da parte del Ministero della salute, della suddetta istanza**, ferma restando la facoltà dell'Ufficio 5 della DGSAF di richiedere la regolarizzazione o il completamento dell'istanza, assegnando un termine ed indicando le cause di irregolarità o di incompletezza.*

Modifica essenziale → attendo l'esito della valutazione da parte del Ministero

*(DL 193) b), il Ministero della salute rilascia o nega la nuova autorizzazione entro **trenta giorni** dalla data di ricevimento della domanda. In casi eccezionali, con provvedimento motivato, tale termine può essere prorogato fino a novanta giorni.*

Case Study # 2

Sostituzione di una Autoclave

Attività Svolte	Opzione 1 NON ESSENZIALE	Opzione 2 ESSENZIALE
Change Control	X	X
Qualifica Autoclave (IQ-OQ-PQ)	X	X
Convalida Cicli	X	X
Aggiornamento Documentale	X	X
Aggiornamento SOP's	X	X
Formazione Operatori	X	X

Per l'opzione 2 è richiesta la consegna della documentazione di convalida

Non è chiaro il rationale che, a fronte di una stessa macchina (autoclave) utilizzata comunque per attività rilevanti per le caratteristiche di prodotto, venga richiesta e valutata documentazione diversa

Considerazioni

Applicando i criteri indicati nel DD, sia per il primo caso (modifica loop), che per il secondo (sostituzione like for like autoclave) :

- Due modifiche estremamente simili
- Stesse attività di realizzazione
- Stesse attività di convalida
- Differente categoria di modifica
- Differente documentazione da presentare
- Differente tempo di attesa per l'utilizzo

Considerazioni

Il grado ambientale
dei locali interessati
dalla modifica è
effettivamente un
fattore discriminante
per la classificazione
di una variazione ?



Considerazioni

Altro punto di perplessità è il concetto di

Like for Like → *Modifica Essenziale*



- Questo tipo di modifica è tipicamente applicato alla sostituzione di una attrezzatura esistente .
- Il “like for like ” implica che l’attrezzatura, e quindi la tecnica ed il processo ad essa associate, sono già in essere presso lo stabilimento e già autorizzate.
- Nella maggior parte dei casi si tratta di sostituzioni per termine della vita operativa della macchina stessa
- Una sostituzione di un qualunque sistema/attrezzatura esistente non altera sostanzialmente le operatività dello stabilimento.

Considerazioni

Possono certamente configurarsi delle situazioni in cui le modifiche, pur riproducendo situazioni già autorizzate prevedano variazioni importanti delle dimensioni/geometrie degli ambienti , e dei relativi flussi di materiali e personali , e possono certamente configurarsi come modifiche essenziali

Vogliamo sottolineare che il Ministero è stato sempre disponibile ad ascoltare ed a reagire prontamente a fronte di richieste specifiche in particolare per le tempistiche

Tuttavia, l'attuale quadro è alla luce di quanto evidenziato , non bilanciato nella categorizzazione delle modifiche.

Cosa succede in Europa ?



- Abbiamo chiesto a dei colleghi di stabilimenti Europei, che tipo di approccio viene seguito nella gestione delle modifiche essenziali / non essenziali
- Ne emerge una situazione variegata da paese a paese
- Addirittura nell'ambito dello stesso paese , possono esserci approcci differenti a seconda delle strutture che rilasciano l'autorizzazione alla produzione

Ordinanza del 20 aprile 2012 relativa all'apertura delle autorizzazioni e alla modifica delle autorizzazioni all'apertura di stabilimenti farmaceutici veterinari

NÉ: ETSP1221356A

Agency for Veterinary Medicinal Products (ANMV)



Art. 7. – Deve essere presentata una nuova domanda in conformità alle disposizioni degli articoli 2 o 3 per qualsiasi estensione dell'attività dello stabilimento ad una o più categorie di attività diverse da quelle per le quali è già autorizzato.

ESSENZIALI

La domanda deve contenere, se del caso, una planimetria dettagliata dei locali interessati prima e dopo la modifica.

Articolo 11. – Altre modifiche non sostanziali di natura tecnica devono essere dichiarate all'Agenzia nazionale per l'alimentazione, l'ambiente e la salute e la sicurezza sul lavoro entro un mese dalla loro attuazione, accompagnate da un fascicolo contenente una nota che descrive le modifiche.

NON
ESSENZIALI

C'è un testo analogo al nostro 193 (ordinanza 20/4/12) ; le modifiche sostanziali previste dall'ordinanza sono quelle che prevedono estensione di attività.

Altre modifiche non sostanziali di natura tecnica debbono essere comunicate entro 30 giorni dalla loro attuazione

“...or a like for like equipment change, it would not be considered as a Substantial change”

- In Germania la situazione è “frastagliata” in quanto riflette l’organizzazione federale Tedesca che è composta da 16 Länder caratterizzate da una forte autonomia
- Le autorizzazioni alla produzione dei farmaci non sono rilasciate da un’Autorità Centrale



Autorità locali → Landsregierungen

Gli approcci non sono armonizzati e dipendono anche dall’ispettore

Ispettore → Sito



In Bassa
Sassonia la
sostituzione
dell'autoclave
non sarebbe
stata
comunicata

Regierung von Oberbayern



In Bavaria invece
sarebbe stata
comunicata
preventivamente
mediante e-mail





Health and Youth Care Inspectorate
Ministry of Health, Welfare and Sport



In Olanda c'è un'unica autorità (IGJ -Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd) per le autorizzazioni sia per la parte umana che per la parte veterinaria ed hanno un approccio abbastanza pragmatico.

Le loro aspettative sono di essere informati relativamente a "*big changes only, like new building*
So, an autoclave exchange will not be reported"



In Spagna le visite ispettive relative alle autorizzazione sono a cura dell'AEMPS mentre i rinnovi sono eseguiti a cura di autorità locali.

La "*sustitución like for like*" dell'autoclave non verrebbe comunicata, ma rivista in sede di visita ispettiva per rinnovo autorizzazione

Considerazioni sul "Panorama Europeo"

- La stessa modifica (Autoclave) se eseguita in Italia è una modifica non essenziale/essenziale a seconda della classificazione del locale.
- Negli altri Paesi europei può essere: non comunicata, comunicata preventivamente, comunicata a posteriori, o durante una visita ispettiva successiva.
- In nessun caso è prevista un' autorizzazione preventiva all' utilizzo

Tali diversità di approccio dei differenti paesi europei, che operano nell' ambito del Regolamento (UE) 2019/6, probabilmente può lasciare spazio a semplificazioni

Conclusioni

- Le modifiche sono fisiologiche alla vita di uno stabilimento e funzionali allo sviluppo ed alla crescita dello stesso
- La corretta gestione delle modifiche da parte dello stabilimento (Change Control) è un elemento fondamentale dei sistemi di qualità di uno stabilimento ed è quello che ne garantisce la corretta implementazione indipendentemente dalla necessità o meno di comunicazione o di approvazione
- L'impegno a comunicare una determinata modifica alle autorità rappresenta per l'azienda, un ulteriore elemento di ausilio nella corretta preparazione e gestione della modifica stessa

Conclusioni

- E' auspicabile che le modalità di gestione delle variazioni e delle loro classificazioni siano rivalutate al fine di facilitare e velocizzare la preparazione, la valutazione e l'implementazione delle modifiche stesse.
- Ci piacerebbe come aziende poter contribuire nella definizione di un approccio comune alla gestione delle modifiche che riesca a coniugare la conformità e l'efficienza degli stabilimenti e del nostro lavoro

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**

