



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

Prof. Andrea Gazzaniga

Forniture di materiali e servizi

Dott. Chiara Piacenza - Bayer Healthcare Manufacturing srl



Science For A Better Life

Forniture di materiali e servizi.

Corso fabbricazione industriale dei medicinali

2 dicembre 2015

Chiara Piacenza – Bayer Healthcare Manufacturing srl

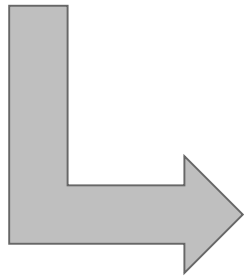


Contenuto

- Introduzione al concetto di fornitura
- Processo di fornitura: ruoli e fasi
- Selezione e approvazione dei fornitori;
- Monitoraggio della qualità delle forniture;
- Valutazione periodica dei fornitori
- Ruolo della Persona Qualificata
- Requisiti recenti per principi attivi
- Riferimenti bibliografici

Introduzione al concetto di fornitura

FORNITURA



- Materiali (principi attivi, materie prime, materiali di confezionamento)
- Servizi GMP (es. produzione, analisi, qualificazione, pulizia, addestramento, convalida ecc.)



Introduzione al concetto di fornitura

Le materie prime (principi attivi ed eccipienti) utilizzate per la fabbricazione del prodotto finito potrebbero essere di insufficiente qualità o addirittura **contraffatte** o **adulterate**

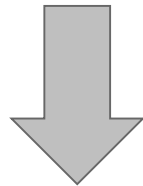
Purtroppo esiste una ricca casistica di incidenti dovuti a difetti di qualità o adulterazioni di materie prime. Si ricordano solo tre casi recenti :

- la contaminazione (o in alcuni casi addirittura la sostituzione) di **glicerina** con dietilenglicol;
- la contaminazione di **eparina** con condroitin super solfato;
- l'adulterazione del **latte** con melammina



Introduzione al concetto di fornitura

Questi tre casi, come altri in precedenza, hanno avuto risonanza mondiale per la loro gravità e costretto le autorità sanitarie (AIFA, EMA, FDA) a intervenire con disposizioni, linee guida e controlli ad hoc.



FDA Guidance for industry

“Pharmaceutical components at risk for melamine contamination”

August 2009

FDA Guidance for industry

Guidance for industry : testing of glycerin for diethylene glycol

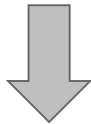
May 2007

Introduzione al concetto di fornitura

Cosa è necessario fare?

E' necessario gestire il sistema di fornitura con un approccio non reattivo ma **PREVENTIVO**:

Dobbiamo evitare difetti con impatto sulla qualità, sicurezza ed efficacia del farmaco



E' fondamentale il **controllo** del processo di fornitura

Un mancato controllo del processo di fornitura aumenta la probabilità di accadimento di un'anomalia



Introduzione al concetto di fornitura

Le GMP regolamentano il processo di fornitura:

- **EU GMP, capitolo 5 «Produzione»**, alle sezioni 5.17 – 5.20 e 5.26 - 5.28 prevede:
 - l'**acquisto** di materie prime da fornitori approvati e descritti nelle specifiche, possibilmente forniti **direttamente dai produttori**;
 - la **conoscenza e la documentazione della catena di fornitura** di ogni materia prima e la **verifica** della stessa **per ogni lotto** di materia prima ricevuto;
 - la disponibilità di **procedure scritte** per la valutazione dei fornitori, nonché l'acquisto e l'accettazione delle materie prime;
 - un programma di **ispezioni ai fornitori** di principi attivi e di eccipienti (ad elevato rischio)
 - la necessità di un **accordo di qualità** con ogni fornitore che gestisca tutti gli aspetti GMP della fornitura
 - l'applicazione dei requisiti anzidetti **anche ai materiali di confezionamento**



Introduzione al concetto di fornitura

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» *(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**



Introduzione al concetto di fornitura

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» (in vigore dal 21 Marzo 2016)

1. Valutare ogni eccipiente in merito ai rischi connessi alla qualità, sicurezza e alla funzione specifica (ad es. basso, medio o alto rischio) → **profilo di rischio dell'eccipiente**
2. Definire in base al profilo di rischio dell'eccipiente gli aspetti GMP che è necessario attuare per controllare e conservare la qualità dell'eccipiente → **GMP dell'eccipiente**
3. Verificare le lacune del fornitore rispetto alle GMP identificate al punto 2 → **profilo di rischio del fornitore**
4. Prendere, in base al profilo di rischio del fabbricante, delle precauzioni che possono spaziare dalla cancellazione della fornitura ad un **sistema di monitoraggio** (es. Ispezioni, analisi)



Introduzione al concetto di fornitura

Le GMP regolamentano il processo di fornitura:

- **21CFR Part 211 (GMP-USA)**

- 211.184 (a)per ogni lotto di materiale in ingresso è necessario **tracciare il nome del distributore e soprattutto il nome del produttore** se diverso dal distributore
- 211.84 (2) **Ogni lotto di materia prima** deve essere analizzatoè possibile **utilizzare i dati analitici del fornitore se** almeno un test di identità viene eseguito ed **è documentata l'affidabilità** dei dati analitici del fornitore **tramite convalida periodica** delle analisi ricevute dallo stesso
- 211.84 (3) **Ogni lotto di materiale di confezionamento** deve essere analizzatoè possibile **utilizzare i dati analitici del fornitore se** almeno l'identità visiva viene eseguita ed **è documentata l'affidabilità** dei dati analitici del fornitore **tramite convalida periodica** delle analisi ricevute dallo stesso



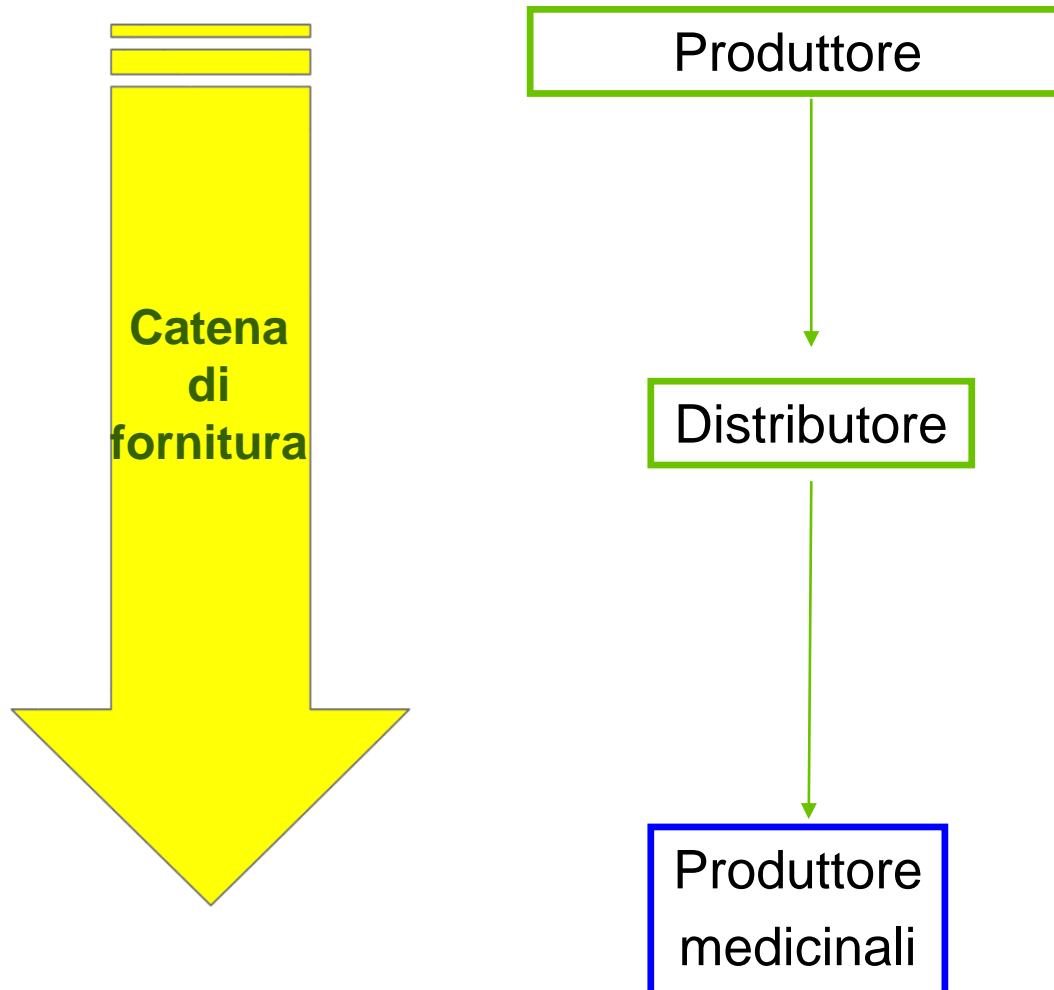
Processo di fornitura: ruoli

FORNITORI

Produttore : colui che produce effettivamente il materiale oggetto della fornitura (es. colui che sintetizza, estrae o purifica la materia prima) o la modifica anche fisicamente (es. micronizzazione). Nelle attività di produzione sono comprese anche le attività analitiche.

Distributore : colui che conserva, analizza, etichetta, ripartisce la materia prima in contenitori propri e la distribuisce

Processo di fornitura: ruoli



Processo di fornitura: fasi

1. Selezione e approvazione dei fornitori;
2. Monitoraggio della qualità delle forniture;
3. Valutazione periodica dei fornitori

- Il processo di fornitura deve essere regolamentato da una procedura scritta
- Tutte le fasi devono essere rigorosamente documentate



Selezione e approvazione dei fornitori

Come si seleziona un fornitore di una materia prima?

Devono essere chiari i seguenti aspetti:

- Ci sono dei **requisiti generali** per la materia prima?
- Quali **caratteristiche chimico, fisiche e microbiologiche specifiche** deve avere la materia prima per essere utilizzata nel prodotto finito?
- Il fornitore è affidabile?

Selezione e approvazione dei fornitori

- Ci sono dei **requisiti generali** per la materia prima?
 - monografia di farmacopea della materia prima (EP, USP, JP...)
 - certificati di conformità alle farmacopee (se applicabili)
 - dichiarazioni relative ai solventi residui
 - dichiarazioni relative a metalli residui (es. catalizzatori)
 - dichiarazioni per TSE/BSE
 - dichiarazioni di assenza di contatto con lattice
 - dichiarazioni di eventuale presenza di glutine,
 - studi di stabilità della materia prima a supporto del periodo di validità

A large, bright yellow starburst graphic with multiple points, containing text.

***Requisiti necessari per
materie prime da
incorporare in un
medicinale***

Selezione e approvazione dei fornitori



Quali **caratteristiche chimico, fisiche e microbiologiche specifiche** deve avere la materia prima per essere utilizzate nel prodotto finito?



Specifiche di qualità

- Caratterizzano la materia prima dal punto di vista chimico, fisico e microbiologico
- Caratterizzano la materia prima anche in base al tipo di uso nel prodotto finale (es.: granulometria in caso di utilizzo in sospensione,)
- Sono tendenzialmente registrate presso l'Autorità Sanitaria nell'ambito del dossier del prodotto finito nel quale la materia prima viene utilizzata



Selezione e approvazione dei fornitori

Il fornitore è affidabile?

- È un fornitore già noto all'azienda?
- Dati storici adeguati (di qualità e di livello servizio)
- Disponibilità a ricevere un'ispezione (requisito fondamentale in caso di fornitura di principi attivi)
- Disponibilità a firmare un accordo di qualità
- Capacità di fornire costantemente una materia prima conforme alle caratteristiche chimico, fisiche e microbiologiche predefinite dal cliente

E' possibile valutare in anticipo il sistema di qualità del fornitore tramite l'invio di questionari informativi



Selezione e approvazione dei fornitori

Dopo la fase di selezione → fase di approvazione

E' necessario confermare con **dati oggettivi** :

- la corrispondenza della materia prima fornita alle **caratteristiche chimico, fisiche e microbiologiche** predefinite
- l'adeguatezza del fornitore in termini qualitativi

Selezione e approvazione dei fornitori



Conferma della corrispondenza della materia prima fornita alle **caratteristiche chimico, fisiche e microbiologiche** predefinite



Esecuzione di test analitici
su campioni di materia prima
per accertarne la
corrispondenza con le
specifiche di qualità



Esecuzione di prove sul prodotto finito per valutare:

- l'effetto sulla performance tecnologica
- l'effetto sulla stabilità chimico-fisica del prodotto finito (studi di stabilità)



- La **riproducibilità dell'esito** deve essere confermata (es: analisi su più di un lotto di materia prima, verifica di più prove sul prodotto finito)



Selezione e approvazione dei fornitori

L'adeguatezza del fornitore in termini qualitativi

- Ispezione (obbligatoria per un principio attivo)
- Contratto di qualità (obbligatorio per un principio attivo)
- Altre evidenze di affidabilità
 - questionari informativi
 - certificazioni (es. ISO 9001)
 - certificazioni GMP emesse da Autorità sanitarie



Selezione e approvazione dei fornitori

Per quanto riguarda gli eccipienti si può proporre un approccio mediante valutazione del rischio al fine di stimare la necessità di un'ispezione

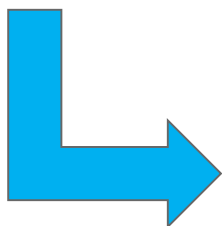
Alcuni fattori in base ai quali può essere valutato il rischio associato sono:

- tipo di medicinale di destinazione
- funzione tecnologica nella forma farmaceutica
- curriculum del fornitore
- tipologia del fornitore
- storia del fornitore e delle forniture
- criticità del processo di produzione dell'eccipiente

Selezione e approvazione dei fornitori



Il processo di selezione e approvazione del fornitore deve essere documentato e registrato nell'ambito del sistema di qualità.



elenco o lista di fornitori approvati

- approvato formalmente,
- sotto controllo di versione e distribuzione
- periodicamente revisionato e aggiornato all'occorrenza



Selezione e approvazione dei fornitori



Attenzione!

l'approvazione di un fornitore è sempre riferita ad una specifica materia prima perché **ciò che viene approvato è la catena di fornitura:**

“produttore - distributore – materia prima”

ciò deve essere chiaramente indicato nell'elenco dei fornitori approvati

Se cambia un componente della catena di forniture tutta la catena deve essere rivalutata.

Selezione e approvazione dei fornitori



Nel caso di materie prime e materiali di confezionamento è possibile differenziare i livelli di approvazione di una catena di fornitura:

- **Approvazione per la sola fornitura** (si autorizza solo il processo di approvvigionamento e l'analisi di ogni lotto viene effettuata dal produttore del prodotto finito)
- **Approvazione per la fornitura ed anche per il servizio analitico** (si autorizza anche l'utilizzo dei risultati analitici lotto ottenuti dal fornitore) → certificazione del fornitore
 - L'analisi del fornitore corrisponde in termini di specifiche e metodi a quanto registrato
 - Il certificato del fornitore è chiaro
 - Ispezione dedicata ai laboratori
 - Accordo di qualità
 - Riconferma periodica della qualità della fornitura tramite analisi completa

EU GMP, capitolo 5 «Produzione», alla sezione 5.33



Processo di fornitura: fasi

1. Selezione e approvazione dei fornitori;
2. Monitoraggio della qualità delle forniture;
3. Valutazione periodica dei fornitori



Monitoraggio della qualità delle forniture

La **qualità** degli API e degli eccipienti deve essere **monitorata e confermata per tutto il ciclo di vita del medicinale**, mediante:

- la **costante verifica** della **conformità alle GMP** di tutti gli elementi della catena di fornitura;
- la completa **conoscenza** e l'efficace **controllo** della **catena di fornitura per ogni lotto in ingresso**;
- la **valutazione** sistematica della qualità delle forniture: ogni lotto deve essere verificato rispetto alle specifiche di qualità e metodi registrati



Monitoraggio della qualità delle forniture

Definizione degli **standard GMP** da applicare al fornitore :

- EU GMP parte II (ICH Q7A) per principi attivi
- altri standard per eccipienti (IPEC, ISO 9001) e per materiali di confezionamento (ISO 15378)

Definizione e attuazione di un **programma di audit** ai fornitori (dove necessario):

- ispezione obbligatoria almeno ogni 3 anni per fornitori di API
- valutazione del rischio per definire: frequenza di ispezione, durata dell'ispezione, livello di qualificazione degli ispettori

Sistema di **controllo delle modifiche** presso il fornitore robusto.

Monitoraggio della qualità delle forniture

.....per il programma di audit ai fornitori

Sono possibili diverse soluzioni :

- Ispezione diretta da parte del produttore di medicinali
- Ispezione da parte di terzi :
 - parte della stessa azienda del produttore;
 - consulenti;
 - consorzi e associazioni ;
 - altre aziende.

ATTENZIONE a:

- conflitto di interessi (es.: l'ente deve essere esterno al fornitore!)

- qualità del servizio di audit da parte di terzi (es. accordi di qualità)



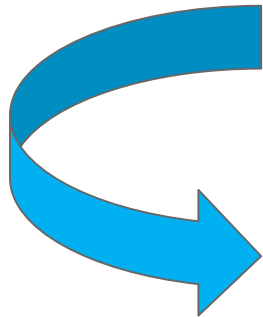
Monitoraggio della qualità delle forniture

La **qualità** degli API e degli eccipienti deve essere **monitorata e confermata per tutto il ciclo di vita del medicinale**, mediante:

- la **costante verifica** della **conformità alle GMP** di tutti gli elementi della catena di fornitura;
- la completa **conoscenza** e l'efficace **controllo** della **catena di fornitura per ogni lotto in ingresso**;
- la **valutazione** sistematica della qualità delle forniture: ogni lotto deve essere verificato rispetto alle specifiche di qualità e metodi registrati

Monitoraggio della qualità delle forniture

- disporre di un **documento aggiornato** per la **tracciabilità** della **catena di fornitura**
- stipulare **Contratti / Accordi di Qualità** con i fornitori, che prevedano notifica con adeguato preavviso di modifiche anche nella catena di fornitura
- **accertarsi della provenienza** di ciascun lotto di principio attivo e di eccipiente (conferma della catena di fornitura approvata)



verifica per ogni lotto in ingresso tramite :

- documentazione di spedizione e trasporto
- etichetta dei contenitori
- certificato di analisi

.....il tutto deve essere registrato nella documentazione del lotto



Monitoraggio della qualità delle forniture

.....ed in merito al controllo della catena di fornitura le normative prevedono che

- PER I PRINCIPI ATTIVI: il Certificato di Analisi deve essere “Autentico” : certificato recante i risultati analitici ottenuti dal produttore di principio attivo
 - deve essere sempre reso disponibile al produttore di medicinali

Fonte: PIC/S : “Question & Answers document regarding Distribution Activities for APIs” (24 marzo 2011)

- PER GLI ECCIPIENTI: il Certificato di Analisi deve rispondere a requisiti ben definiti
 - il produttore deve essere citato nel certificato

Fonte: IPEC (International Pharmaceutical Excipient Council) 2012 «Certificate of Analysis Guide for Pharmaceutical Excipients»

- Distributori / Rietichettatori appongono una nuova etichetta sul contenitore senza obliterare, alterare o nascondere l’etichetta del produttore originale di principio attivo
 - **Attenzione !** : una rietichettatura che altera o nasconde l’etichetta originale può essere considerata atto di adulterazione o falsificazione

Fonte: PIC/S : “Question & Answers document regarding Distribution Activities for APIs” (24 marzo 2011)



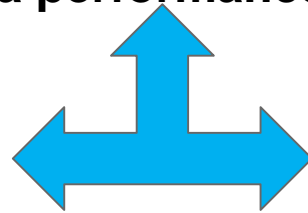
Processo di fornitura: fasi

1. Selezione e approvazione dei fornitori;
2. Monitoraggio della qualità delle forniture;
3. Valutazione periodica dei fornitori

Valutazione periodica dei fornitori

Si tratta di un **monitoraggio della performance**

Valutazione
immediata/d'emergenza



Valutazione periodica
di routine



Necessaria in caso di:

- Irregolarità nelle forniture
- Deviazioni dall'accordo di qualità
- Frammischiamenti
- Risultati analitici fuori specifica
- Non conformità critiche riscontrate in sede di ispezione
- Non conformità minori ma ripetute

Si basa su:

- Verifiche periodiche (ispezioni, questionari, Product Quality Reviews)
- Continuità delle forniture (da quanto tempo non acquistiamo più da quel fornitore ?)
- Qualità del servizio (gestione non conformità, risposta ai reclami, informazione sulle modifiche, ecc.)
- Valutazioni logistiche (es. tempi di fornitura, costi)

Valutazione periodica dei fornitori

.....perchè è necessario un **monitoraggio della performance** ?

- individuare in anticipo tendenze rischiose per il prodotto (parametri di qualità, sistema qualità del fornitore...)
e di conseguenza
- prendere opportune misure correttive



entrambi i tipi di valutazione, in caso di esito non soddisfacente, possono condurre ad una modifica dello stato di approvazione del fornitore, inclusa la squalifica dello stesso.



Ruolo della persona Qualificata

La Persona Qualificata (secondo Direttiva EU 2001/83 e Decreto legislativo 219/2006) **deve essere coinvolta nel processo di selezione e approvazione** dei fornitori di ogni materia prima (principio attivo ed eccipiente) che utilizza nella fabbricazione di medicinali

In particolare la Persona Qualificata **deve condividere l'approccio, approvare il risultato del Risk Assessment e valutare tutti i documenti associati al processo di approvazione** (es.: rapporti di qualificazione, rapporti di ispezione ecc.) in modo tale da gestire eventuali criticità.

Requisiti recenti per principi attivi

DECRETO LEGISLATIVO 19 febbraio 2014, n. 17

(Recepimento Direttiva 2011/62/EU "Community code relating to medicinal products for human use as regards the prevention of entry into the legal supply chain of falsified medicinal products" e modifica del D. Lgs. 219 del 2006)

- Utilizzo di **principi attivi prodotti in condizioni GMP** e distribuiti in condizioni GDP
- **Verifiche ispettive** presso i siti di produzione e distribuzione (anche tramite terzi)
- **Dichiarazione da parte del fabbricante** del medicinale in merito alla conformità alle GMP del produttore di principi attivi





Requisiti recenti per principi attivi

DECRETO LEGISLATIVO 19 febbraio 2014, n. 17

(Recepimento Direttiva 2011/62/EU "Community code relating to medicinal products for human use as regards the prevention of entry into the legal supply chain of falsified medicinal products" e modifica del D. Lgs. 219 del 2006)

.....come può essere dichiarata dal fabbricante la conformità alle GMP di un sito produttivo di principi attivi?

- **Dichiarazione della Persona Qualificata** (formato secondo EMA "The QP declaration template"):
 - Esito ispezioni - **OBBLIGATORIO**
 - Conoscenza ed il controllo della catena di fornitura – **OBBLIGATORIO**
 - Certificato GMP di un'Autorità Sanitaria Europea - **FACOLTATIVO**



Requisiti recenti per principi attivi

DECRETO LEGISLATIVO 19 febbraio 2014, n. 17

(Recepimento Direttiva 2011/62/EU "Community code relating to medicinal products for human use as regards the prevention of entry into the legal supply chain of falsified medicinal products" e modifica del D. Lgs. 219 del 2006)

Importazione da Paesi terzi è permessa solo se è disponibile una **dichiarazione dell'autorità competente del paese terzo** * esportatore attestante che:

- gli **standard GMP** applicabili all'impianto che fabbrica la sostanza attiva esportata sono almeno **equivalenti** a quelli stabiliti dalla **UE**;
- l'impianto di fabbricazione interessato è soggetto a **controlli periodici**, rigorosi e trasparenti e ad un'applicazione efficace delle buone prassi di fabbricazione, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso;
- **in caso di constatazione di non conformità**, le relative **informazioni** sono trasmesse tempestivamente dal paese terzo esportatore **alla UE**

* Part III EU GMP "Template for the '**written confirmation**' for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC Version 2.0 (January 2013) "

Requisiti recenti per principi attivi

DECRETO LEGISLATIVO 19 febbraio 2014, n. 17

(Recepimento Direttiva 2011/62/EU "Community code relating to medicinal products for human use as regards the prevention of entry into the legal supply chain of falsified medicinal products" e modifica del D. Lgs. 219 del 2006)

In caso di importazione da Paesi terzi è possibile non disporre della "written confirmation" quando

- le GMP del paese sono accreditate dall'EMA come equivalenti a quelle europee (lista dei paesi disponibile nel sito EMA)
- è necessario mantenere il medicinale sul mercato ed è disponibile un certificato GMP emesso da uno stato membro (ispezione eseguita dall'autorità sanitaria di uno stato UE)





Riferimenti bibliografici

Generali

- EU GMP, parte I, capitolo 5, Produzione (bozza)
- DECRETO LEGISLATIVO 19 febbraio 2014, n. 17
- Directive 2011/62/EU (8 giugno 2011) (amending Directive 2001/83/EC) : Community code relating to medicinal products for human use as regards the prevention of entry into the legal supply chain of falsified medicinal products

Principi attivi (API)

EU GMP, parte II (API)

EMA – Template for the QP's declaration concerning GMP compliance of the active substance used as starting material and verification of its supply chain "The QP declaration template" (bozza + Q&A)

EU GMP parte III "Template for the 'written confirmation' for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC Version 2.0 (January 2013) "

PIC/S : "Inspection of Active Pharmaceutical Ingredients" (aide-memoire PI 030-1, 2009)

PIC/S : "Question & Answers document regarding Distribution Activities for APIs" (24 marzo 2011)

AIFA : "Ispezioni ad aziende che effettuano operazioni di ripartizione / riconfezionamento / rietichettatura di materie prime farmacologicamente attive" (aide – memoire / sito Internet AIFA, 11.2009)

AFI : "Qualificazione dei produttori di API" (Linee guida BPF, volume IV, 2007)

AFI : "Qualificazione dei distributori di materie prime" (Linee guida BPF, volume IV, 2007)



Riferimenti bibliografici

Eccipienti

AFI : “ Qualificazione dei fornitori di eccipienti” (Linee guida BPF, volume V, 2008)

IPEC / PQG : “GMP Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients (2008)

IPEC / PQG : “GDP Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients (2008)

ISO 9001:2008

EU GMP parte III “Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use” 19 March 2015



Science For A Better Life

Grazie!