



FEDERCHIMICA
ASCHIMFARMA

Associazione Nazionale materie prime farmaceutiche

GMP
Good Manufacturing Practices

PROPOSTA PER

UNA ARMONIZZAZIONE A LIVELLO INTERNAZIONALE

Il recepimento delle direttive europee nella legislazione italiana

29 GIUGNO 2005

Riferimenti legislativi

- Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano;
- Direttiva 2003/94/CE dell'8 aprile 2003 che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.

Premessa

L'elevata qualità dei principi attivi farmaceutici prodotti dalle imprese italiane è garantita dalla conformità alle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione (le cosiddette "Good Manufacturing Practices" - GMP), come espressamente previsto dall'art. 46, lett. F) della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 così come modificato dalla Direttiva 2004/27 /CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004.

La scrupolosa osservanza di tali norme è debitamente verificata dall'AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco, che è l'organo istituzionale al quale è demandato il compito dall'autorità comunitaria di compiere in Italia le ispezioni sui principi attivi utilizzati nella produzione di medicinali per uso umano. Le imprese italiane, inoltre, esportando gran parte della loro produzione nel mercato statunitense, sono altresì regolarmente sottoposte alle severe ispezioni della FDA – Food and Drug Administration.

Grazie a questi adempimenti ed al costante sviluppo di soluzioni tecnologiche innovative utilizzate nel processo di produzione, l'89% del fatturato delle imprese italiane, stimato in 3 miliardi di Euro nel 2005, deriva dall'esportazione dei prodotti all'estero, di cui: Nord America (40 %), Europa Occidentale (34%), Giappone (17%).

L'osservanza delle dettagliate e severe norme di buona fabbricazione relative ai principi attivi farmaceutici implica ingenti costi di produzione per le imprese italiane, ed in generale, per tutte le imprese dell'Unione Europea.

Purtroppo, occorre sottolineare che il 70-80% dell'ammontare complessivo dei principi attivi farmaceutici consumati in Europa per la produzione di farmaci generici, è importato dall'India e dalla Cina. Il prezzo di tale principi attivi ed intermedi è molto più basso rispetto a quello praticato dai produttori comunitari a causa non solo del minor costo del lavoro, ma anche, nella maggior parte dei casi, della totale inosservanza delle norme GMP, o comunque, dell'approssimativa applicazione delle medesime da parte di tali produttori, inosservanza ed approssimativa applicazione che implicano una notevole riduzione, stimata nell'ordine del 25%, dei relativi costi di produzione.

Tali sostanze provengono da siti produttivi che non sono ispezionati da organismi riconosciuti per verificare la loro rispondenza agli standard adottati a livello mondiale

attraverso la ICH Q7a (International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use – Good Manufacturing Practise guide for active pharmaceutical ingredients). Nella maggior parte dei casi non è purtroppo neppure possibile risalire all'esatta identità del produttore extra-UE.

La commercializzazione nel mercato comunitario di tali principi attivi provenienti da imprese extra-Ue che non adempiono alle disposizioni contenute nelle norme GMP, preoccupa sia la comunità scientifica e medica dell'Unione Europea, sia i produttori comunitari delle sostanze in questione, sia sotto il profilo del pericolo per la Salute pubblica, che potrebbe essere generato dall'uso di tali sostanze, sia sotto quello della sopravvivenza delle imprese comunitarie produttrici di principi attivi farmaceutici, costrette oggi a fronteggiare la concorrenza sleale delle imprese indiane e cinesi ad armi impari.

Attualmente, l'importanza dell'adempimento scrupoloso delle norme GMP per la produzione di principi attivi farmaceutici e la questione relativa alla presenza di prodotti di scarsa qualità provenienti soprattutto da India e Cina, sono temi ampiamente esaminati e discussi, oltre che da Aschimfarma, anche dalle associazioni di imprenditori del settore farmaceutico di ciascun Stato Membro UE e all'interno del CEFIC (European Chemical Industry Council). Al riguardo, l'EFCG – European Fine Chemicals Group, un "Sector Group" del CEFIC, che ha istituito al suo interno il PBC – Pharmaceutical Business Committee, ha avviato iniziative a livello europeo per ottenere il rispetto delle GMP, sulla base di ispezioni effettuate da organismi riconosciuti. Aschimfarma ha recentemente aderito all'EFCG e partecipa attivamente ai lavori del PBC, per sostenere queste iniziative.

Proposta

Il settore delle materie prime farmaceutiche ritiene pertanto necessario:

- istituire un obbligo specifico a procedere ad effettive ispezioni presso gli stabilimenti di ogni produttore di principi attivi ed intermedi anche se situato fuori dal territorio della comunità europea, da parte delle competenti autorità comunitarie e/o dei singoli Stati Membri;
- effettuare successive ispezioni con cadenza periodica per rinnovare la validità del Certificato GMP rilasciato dalla competente autorità dopo l'esito positivo della prima ispezione;
- prevedere che anche l'importatore di principi attivi ed intermedi farmaceutici debba presentare il "Certificato di buona prassi di fabbricazione" relativo ad ogni prodotto importato nella comunità al fine di ottenere l'autorizzazione all'importazione;
- rendere effettiva la tracciabilità del principio attivo, in quanto risulta molto diffusa la pratica di ri-etichettare e/o di ri-confezionare i prodotti provenienti dai Paesi extra-UE, rendendo in tal modo impossibile risalire al vero produttore.

Un recente documento pubblicato e diffuso dall'EMA (European Medicines Agency), intitolato "Guidance on the occasion when it is appropriate for Competent Authorities to conduct inspections at the premises of Manufacturers of Active Substances used as starting materials" riporta i vari casi nei quali l'autorità competente comunitaria può effettuare ispezioni presso gli stabilimenti dei produttori di principi attivi farmaceutici e di medicinali. Tale documento conferma, pertanto, che anche le autorità comunitarie che si occupano del settore farmaceutico, come appunto l'EMA, hanno ben compreso l'importanza di tali ispezioni e cercano di rendere più efficace il sistema di ispezioni previsto dalle direttive comunitarie in fase di recepimento.

A tal proposito si osserva che l'art. 111 della Direttiva 2001/83/CE così come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE dispone che "L'autorità competente dello Stato membro interessato si assicura, con ispezioni reiterate e, se necessario senza preavviso – nonché, ove opportuno, chiedendo a un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o ad un laboratorio designato a tal fine di effettuare controlli su campione – che le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate.

Le autorità competenti possono anche procedere a ispezioni senza preavviso presso i fabbricanti di sostanze attive come materie prime nella fabbricazione dei medicinali, o presso i locali titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, ogni volta che a loro parere sussistono motivi per sospettare che non vengano osservati i principi e le linee direttrici sulle buone prassi di fabbricazione di cui all'art. 47. Tali ispezioni possono svolgersi anche a richiesta di uno Stato membro, della Commissione o dell'agenzia.(omissis). Le autorità competenti dello Stato membro interessato possono procedere all'ispezione di un fabbricante di materie prime su richiesta specifica del medesimo."(articolo 111, paragrafo 1).

E' opportuno inoltre specificare che l'art. 46-bis della Direttiva 2001/83/CE così come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE espressamente dispone che: "Ai fini della presente direttiva, la fabbricazione di sostanze attive utilizzate come materie prime comprende sia la fabbricazione totale e parziale o l'importazione di una sostanza attiva utilizzata come materia prima, come definita all'allegato I, punto 3.2.1.1. b), sia le varie operazioni di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione della materia prima nel medicinale, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore all'ingrosso di materie prime"

Pertanto, tutte le norme delle direttive in esame che fanno riferimento al fabbricante di medicinali e/o di sostanze attive (come ad esempio i requisiti dell'"autorizzazione di fabbricazione") sono direttamente applicabili anche all'importatore di tali prodotti nel mercato UE .

Ciò premesso, ai sensi dell'art. 111 sopra riportato, l'autorità competente di ciascun Stato membro può compiere ispezioni, anche senza preavviso, in particolare:

- 1) in sede di verifica di tutti i dati ed i documenti espressamente richiesti dall'art. 8 della Direttiva 2001/83/CE, così come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE, al fine della concessione di una nuova autorizzazione all'immissione in commercio secondo la normativa nazionale o secondo le procedure di mutuo riconoscimento, ovvero al fine di modificare un'autorizzazione all'immissione in commercio già concessa (cfr. articolo 19 Direttiva 2001/83/CE, così come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE);
- 2) qualora ci siano motivi per sospettare che non vengano osservati i principi e le linee direttrici sulle buone prassi di fabbricazione di cui all'art. 47 sia da parte del fabbricante di sostanze attive utilizzate come materie prime nella fabbricazione dei medicinali, o da parte dell'importatore (il quale, come più sopra ricordato, è espressamente equiparato al fabbricante), sia da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 3) su richiesta specifica di un fabbricante di materie prime.

Il fatto che le ispezioni previste nelle sopra citate disposizioni normative non siano in realtà obbligatorie, non garantisce sufficientemente un'effettiva prevenzione del rischio che vengano commercializzati comunque nella comunità prodotti di scarsa qualità, fabbricati non osservando le norme GMP, norme che, al contrario, secondo il dettato dell'art. 46, lett. f). della direttiva 2001/83/CE così come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE devono essere obbligatoriamente osservate dal titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione (*“ Il titolare dell'autorizzazione di fabbricazione è tenuto almeno a quanto segue: (omissis...) f) conformarsi ai principi ed alle linee guida sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali e utilizzare come materie prime solo sostanze attive fabbricate secondo le linee direttrici dettagliate sulle buone prassi di fabbricazione delle materie prime.*

Aschimfarma, quindi, al fine di garantire la sicurezza dei medicinali commercializzati nella comunità, auspica fortemente la modifica **dell'art. 111, paragrafo 1.**, tramite l'introduzione di un paragrafo nei seguenti termini: **“L'autorità nazionale competente deve sempre verificare la corrispondenza del processo produttivo delle sostanze attive commercializzate nel mercato UE, ovvero di quelle utilizzate come materie prime in medicinali commercializzati nel mercato UE, ai principi e linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione di cui all'art., tramite ispezioni obbligatorie presso gli stabilimenti del produttore di tali sostanze, siano essi ubicati sul territorio UE ovvero extra-UE”**.

Aschimfarma, chiede ora alle competenti autorità italiane, che il testo dell'art. 111, paragrafo 1 con la modifica sopra richiesta sia comunque recepito in fase di attuazione nella normativa italiana della Direttiva 2001/83/CE così come modificata dalla Direttiva

2004/27/CE e opportunamente raccordato alle singole disposizioni della normativa attualmente vigente in Italia (D. Lgs. 29 maggio 1991, n. 178 così come modificato dal D. Lgs. n. 44 del 18 febbraio 1997), in attesa che il testo della Direttiva sia modificato così come auspicato.

Aschimfarma propone, inoltre, che **solo** in seguito all'esito positivo di tali ispezioni obbligatorie venga concesso al fabbricante di principi attivi ed intermedi farmaceutici destinati alla commercializzazione nella comunità (anche unicamente ai fini dell'esportazione) ovvero all'utilizzazione in medicinali commercializzati nella comunità (anche unicamente ai fini dell'esportazione) il **"Certificato di buone prassi di fabbricazione"** di cui **all'art.111 paragrafo 5.**

Pertanto, Aschimfarma chiede che in sede di recepimento della normativa comunitaria in esame, il Certificato di buone prassi di fabbricazione sia considerato uno dei requisiti fondamentali per ottenere:

- ***l'autorizzazione alla fabbricazione dei principi attivi ed intermedi farmaceutici*** ovvero una modifica dell'autorizzazione di fabbricazione già concessa, e dovrà dunque essere introdotto nell'elenco dei dati e documenti richiesti ai fini della concessione (cfr. **art. 41 e ss. della Direttiva 2001/83/CE così come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE** e cfr. **art. 2 D. Lgs. 29 maggio 1991, n. 178 così come modificato dal D. Lgs. n. 44 del 18 febbraio 1997**);
- ***il rinnovo periodico dell'autorizzazione alla fabbricazione*** sopra citata. Questa previsione dovrà essere mantenuta in fase di attuazione delle direttive in esame, poiché sebbene le direttive 2001/83/CE e 2004/27/CE non sembrano contemplare tale fattispecie, **l'art. 7 D. Lgs. 29 maggio 1991, n. 178 così come modificato dal D. Lgs. n. 44 del 18 febbraio 1997** già prevede un rinnovo delle ispezioni presso gli stabilimenti del fabbricante, anche se le modalità di ispezione ed del relativo rinnovo dovranno essere riviste alla luce dell'attuazione di tutte le disposizioni contenute nelle direttive citate;
- ***l'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali e di specialità medicinali ed il relativo rinnovo.*** Il fabbricante di medicinali e di specialità medicinali, oltre a doversi sottoporre a alle ispezioni obbligatorie per ottenere il Certificato di buone prassi di fabbricazione, dovrà presentare in sede di richiesta dell'autorizzazione a fabbricare le copie dei Certificati di buone prassi di fabbricazione relativi a ciascun principio attivo ed intermedio utilizzato nella realizzazione del medicinale. A tale proposito, Aschimfarma chiede che **l'art. 3 lett. G) del D. Lgs. 29 maggio 1991, n. 178 così come modificato dal D. Lgs. n. 44 del 18 febbraio 1997** sia così modificato in sede di recepimento della normativa comunitaria in esame:

*“L’autorizzazione è sospesa o, nelle ipotesi più gravi, revocata per una singola specialità medicinale, per un genere di preparazioni o per l’insieme di queste, se: (...omissis) g) il fabbricante non ha fornito la prova dell’avvenuta esecuzione dei controlli sul prodotto finito e sui componenti, nonché sui prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi riconosciuti in sede di autorizzazione all’immissione in commercio, **non presentando all’uopo copia dei Certificati di buone prassi di fabbricazione ottenuti dal fabbricante di ciascun componente ovvero prodotto intermedio utilizzato nella fabbricazione del prodotto finito**”.*

- ***l’autorizzazione all’importazione di principi attivi ed intermedi farmaceutici.***
L’importatore dovrà farsi consegnare la copia del Certificato di buone prassi di fabbricazione (rilasciato dall’autorità competente italiana, ovvero di qualsiasi altro Stato Membro UE) per ogni prodotto importato, che nel frattempo l’impresa produttrice e fornitrice dell’importatore avrà avuto cura di ottenere. A tale proposito, Aschimfarma sottolinea la necessità di modificare innanzitutto in sede comunitaria l’art 4 n. 2 della Direttiva 2003/94/CE , il quale attualmente stabilisce che “Per i medicinali e i medicinali in fase di sperimentazione importati da Paesi terzi, l’importatore garantisce che essi rispondano a norme di fabbricazione almeno equivalenti a quelle valide nella Comunità. Non sembra infatti assolutamente sufficiente che l’importatore si limiti a garantire l’osservanza di norme GMP (peraltro, solo “equivalenti” a quelle in vigore nell’Unione Europea) da parte del produttore extra-UE, ma occorre, al contrario, che vi sia una precisa attestazione che certifichi tali adempimenti, come può esserlo solo il “Certificato di buone prassi di fabbricazione” rilasciato al produttore extra-UE dall’autorità competente italiana o di altri Stati Membri UE, all’esito positivo delle ispezioni obbligatorie presso gli stabilimenti del produttore medesimo. Aschimfarma ritiene, infatti, che qualora fosse recepito il contenuto dell’art. 4. n. 2 della Direttiva 2003/94/CE sarebbe vanificato ogni sforzo di impedire la circolazione nel mercato comunitario di principi attivi ed intermedi farmaceutici di scarsa qualità e, dunque, altamente pericolosi per la Salute e la Sicurezza pubbliche. In sede di attuazione dell’art. 4 n. 2 della Direttiva 2003/94/CE, Aschimfarma chiede che **l’art. 6 n. 2 D. Lgs. 29 maggio 1991, n. 178, così come modificato dal D. Lgs. n. 44 del 18 febbraio 1997** sia così modificato: “ ***Al fine di ottenere l’autorizzazione all’importazione, l’importatore è tenuto ad effettuare o far effettuare i controlli di qualità sui singoli lotti importati ed ad ottenere dal fabbricante di ciascuna specialità medicinale importata ovvero di ciascun principio attivo e intermedio farmaceutico importato il relativo “Certificato di buone prassi di fabbricazione”***” ;
- il ***rinnovo periodico dell’autorizzazione all’importazione*** (tale rinnovo non sembra contemplato dalla direttive 2001/83/CE e 2004/27/CE e dovrà quindi essere introdotto *ex novo* in sede di attuazione);

- ***l'autorizzazione all'immissione in commercio di principi attivi e intermedi farmaceutici.*** L'impresa che commercializza principi attivi ed intermedi farmaceutici dovrà ottenere dal fabbricante di ciascuno di essi copia del Certificato di buone prassi di fabbricazione ed unire tale copia a tutti gli altri dati e documenti richiesti per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (cfr. artt. 8 e 19 della Direttiva 2001/83/CE così come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE e cfr. art. 8 D. Lgs. 29 maggio 1991, n. 178 così come modificato dal D. Lgs. n. 44 del 18 febbraio 1997);
- ***il rinnovo periodico dell'autorizzazione all'immissione in commercio*** (tale rinnovo non sembra essere attualmente contemplato dalle Direttive 2001/83/CE e 2004/27/CE e dovrà quindi essere introdotto *ex novo* in sede di attuazione);

Aschimfarma, richiede inoltre che l'impresa che si limita a ri-etichettare i prodotti o riconferzionarli sia parificata integralmente al fabbricante, come peraltro espressamente previsto dall'art. 40 paragrafo 2 della Direttiva 2001/83/CE così come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE.

Aschimfarma propone infine che i costi delle ispezioni siano sostenuti direttamente dalle imprese sottoposte alle medesime, le quali potranno successivamente suddividere tali costi con le imprese clienti tramite apposite pattuizioni in tal senso con queste ultime.