



Science For A Better Life

## Quality Oversight sulla fornitura di API

Lavinia Baldan, Bayer HealthCare Manufacturing

27 Aprile 2017



## Agenda/ Content

- La catena di fornitura (API)
- Requisiti GMP e Regulatori
- GDP
- Quality Oversight sulla fornitura di API





# Requisiti GMP e Regolatori

**EU GMP, Volume 4, Part 1, capitolo 5, Produzione** (in vigore dal 1° Marzo 2015)

**EU GMP, Volume 4, Annex 16 “Certification by a Qualified Person and batch Release”**  
(in vigore dal 15 Aprile 2016)

**EMA – Guidance for the template for the qualified person’s declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture “The QP declaration template”** (21 May 2014  
EMA/196292/2014)

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

**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



# Requisiti GMP e Regulatori

TITOLO DOCUMENTO	EMESSO DA	TIPLOGIA	DATA
Importazione di materie prime farmacologicamente attive utilizzate nei medicinali con AIC valide in Italia	AIFA	Comunicazione	11/10/2012
Guida all'implementazione del Dlvo 17 del 19 febbraio 2014 in materia di produzione, importazione e controllo di sostanze attive e di eccipienti	AIFA	Linea guida	Prima edizione e aggiornamento Agosto 2015
Modalità di comunicazione delle modifiche "non essenziali" delle officine di produzione e/o importazione di sostanze attive	AIFA	Determinazione	no. 206/15 del 02.03.2015
Proroga per la registrazione / autorizzazione degli importatori di sostanze attive titolari di AIC di medicinali	AIFA	Comunicazione	26/072016
Procedimenti di autorizzazione e registrazione delle sostanze attive dell'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime	AIFA	Q&A	
Guidance on the occasions when it is appropriate for Competent Authorities to conduct inspections at the premises of Manufacturers of Active Substances used as starting materials	EMA	Linea guida	EMA/INS/GMP/50288/2005
API mix	EMA	Q&A	EMA/CHMP/CVMP/QWP/152772 /2016
Written confirmation for active substances imported into the European Union for medicinal products for human use	EU	Template	version 2.0 (January 2013)
Importation of active substances for medicinal products for human use	EU	Q&A	version 5.0 (November 2013)



# Requisiti GMP e Regolatori

TITOLO DOCUMENTO	EMESSO DA	TIPLOGIA	DATA
List of third Countries with a regulatory framework applicable to APIs.....equivalent to that in the Union	EU	Decision	01/07/2015
GMP for active substances for medicinal products for human use	EU	Regulation	1252/2014
Development and manufacture of drug substances	ICH	Linea guida	Q11, step 4, final May 2012
Development and manufacture of drug substances - selection and justification of starting materials	ICH	Q&A	
Distribution activities for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs)	PIC/S	Q&A	PS/INF 20/2011
EU GMP part II Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials	EU	Linea guida	Sept 2014





## Requisiti GMP e Regolatori

- La selezione, qualificazione, approvazione e mantenimento dei fornitori delle materie prime, incluso acquisto e approvazione deve essere documentato come parte del sistema qualità
- Deve essere disponibile un Quality Assurance Agreement fra utilizzatore e fornitore dell'API
- La catena di fornitura di ogni materia prima deve essere conosciuta e documentata
- I fornitori API devono essere ispezionati (GMP, GDP, focus on cross contamination)
- Ogni consegna deve essere verificata e documentata (integrità, verifica catena di fornitura)

***(EU GMP, capitolo 5, Produzione, 1° Marzo 2015 “Starting materials” Sezioni 5.27 – 5.28 – 5.29- 5.30)***



## Requisiti GMP e Regolatori

- Documentazione della catena fornitura API deve essere disponibile alla QP
- Report di audit disponibili
- Produzione API in accordo a GMP e distribuzione in accordo a GDP
- Importazione degli API conforme ai requisiti di cui all'articolo 46(b) della Direttiva 2001/83/EC

***(EU GMP ANNEX 16 “Certification by a Qualified Person and Batch Release” (in vigore dal 15 Aprile 2016) sezioni 1.7.2, 1.7.3, 1.7.7 e 1.7.8)***





# Requisiti GMP e Regolatori

**EMA : “The QP declaration template”, 21 Maggio 2014**

**Scopo** : definire un formato e un contenuto standard per la dichiarazione della QP relativamente alla compliance dell’API rispetto alle GMP

E’ richiesta a supporto di nuove registrazioni, rinnovi di Marketing Authorization e variazioni rilevanti per la qualità

**Si sviluppa in 5 parti :**

- A : Concerned Active Substance manufacturing sites
- B : Manufacturing/Importer Authorization Holder(s) (MIAHs) to which the QP declaration applies
- C : Basis of the declaration (audit)
- D : QP declaration (QP responsibilities, GMP compliance, Audit)
- E : Name and signature of QP responsible for this declaration



# Requisiti GMP e Regolatori

## **PIC/S Question & Answers document regarding Distribution Activities for APIs (24 Marzo 2011)**

**Scopo : fornire indicazione agli ispettori PIC/S in sede di ispezione relativamente a :**

- Supply chain e distribuzione
- Operazioni di rietichettatura e riconfezionamento

### **Argomenti trattati :**

- Definizioni di produttore, produttore originale, rietichettatore, riconfezionatore
- Requisiti per la tracciabilità della catena di fornitura
- Requisiti per il trasporto
- Focus ispettivo in funzione delle attività
- Requisiti per i certificati analitici



# Requisiti GMP e Regolatori

## Direttiva 2011/62/EU

### Principi attivi

- Utilizzo di API 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 su :
  - Conformità alle GMP del produttore di API
  - Data della verifica
- Obbligo di registrazione dell'attività di produzione, importazione o distribuzione di API presso l'autorità competente





# Requisiti GMP e Regolatori

## Direttiva 2011/62/UE

### Principi attivi

Importazione da Paesi terzi permessa solo se:

- fabbricazione in condizioni GMP equivalenti a quelle stabilite dalla UE
- documentazione 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 a 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



# Requisiti GMP e Regolatori

## Direttiva 2011/62/UE

### Principi attivi

Eccezionalmente e ove necessario per assicurare la disponibilità di medicinali, qualora un impianto di fabbricazione di una sostanza attiva destinata all'esportazione sia stato ispezionato da uno Stato membro e sia risultato conforme ai principi e agli orientamenti sulle buone prassi di fabbricazione, qualsiasi Stato membro può derogare alle prescrizioni del presente articolo per un periodo non superiore alla validità del certificato di buone prassi di fabbricazione.





# GDP

- API devono essere trasportati in modo adeguato tale da non inficiarne negativamente la qualità
- Eventuali restrizioni devono essere indicate in etichetta
- Il produttore di API deve assicurare la conoscenza di eventuali restrizioni da parte del trasportatore
- Tracciabilità del trasporto per permettere recall

*(Eudralex volume 4, parte II, cap 10.2 «Distribution procedures»)*



# GDP

**EU Guidelines of 19 March 2015 on Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)**

## **Scopo**

Linea guida sulle GDP per importatori e distributori di API

## **Argomenti trattati**

Requisiti relativi a:

- Sistema qualità
- Personale
- Documentazione
- Locali e apparecchiature
- Procedure
- Resi, richiami, reclami
- Auto ispezioni





## Quality Oversight sulla fornitura di API

Deve assicurare la qualità degli API in termini di **produzione in compliance alle GMP** e di **prevenzione della falsificazione**, mediante :

1. verifica della **compliance alle GMP e alla Marketing Authorization** di tutti gli elementi della catena di fornitura
2. completa **conoscenza** ed efficace **controllo** della **catena di fornitura**
3. ricerca della **riduzione della complessità** della catena di fornitura
4. dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API ricevuto **origina dalla catena di fornitura approvata**
5. Verifica rispondenza requisiti di importazione ove applicabile
6. Verifica delle condizioni di trasporto

# Verifica della compliance alle appropriate GMP e alla Marketing Authorization di tutti gli elementi della catena di fornitura



- Definizione degli **standard GMP** da applicare al fornitore :
  - EU GMP parte II (ICH Q7A) per API
- Definizione e attuazione di un programma di **audit** ai fornitori di API:
  - Ispezione obbligatoria almeno ogni 3 anni per API
  - Priorità e frequenza di verifica basata su valutazione del rischio

# Verifica della compliance alle appropriate GMP e alla Marketing Authorization di tutti gli elementi della catena di fornitura



**Fonte : EMA –Template for QP declaration for API  
(part C : basis for declaration)**

- section (i) Ispezione diretta da parte del produttore di medicinali
  - section (ii) Ispezione da parte di terzi :
    - parte della stessa azienda del produttore;
    - consulenti;
    - consorzi e associazioni (GIF, VFA, Rx360);
    - altre aziende
- ↳ Attenzione al conflitto di interessi (es. ispezione da parte di importatore al sito produttivo suo fornitore)
- ↳ Attenzione ! : I rapporti di audit da parte di terzi devono essere formalmente recepiti dal sistema di qualità del fabbricante di medicinali e dalla QP

# Verifica della compliance alle appropriate GMP e alla Marketing Authorization di tutti gli elementi della catena di fornitura



**Fonte : EMA –Template for QP declaration for API  
(part C : basis for declaration)**

- section (iii) evidenze disponibili in luogo di audit : questionari, certificazioni (es. ISO 9001), risultati analitici, dati storici sull'affidabilità del fornitore

↳ necessaria giustificazione da parte della QP (es. API atipici)

- section (iv) informazioni supplementari di supporto : rapporti ispettivi / certificati GMP emessi da Autorità Sanitarie EU o di Paesi Terzi

↳ non sostituiscono i documenti di cui alle sezioni (i) e (ii)

# Verifica della compliance alle appropriate GMP e alla Marketing Authorization di tutti gli elementi della catena di fornitura



Previste ispezioni a brokers / traders, rietichettatori e riconfezionatori

- Brokers / traders : quality management, aspetti di tracciabilità dell'API
- Rietichettatori : prevenzione frammischiamenti, assicurazione identità e tracciabilità, registrazione delle operazioni
- Riconfezionatori : convalida operazioni di riconfezionamento, miscelazione lotti, dimostrazione stabilità API nel nuovo contenitore, contaminazione e cross contamination

**(PIC/S Q&A su Distribution activities for APIs )**



# Quality Oversight sulla fornitura di API

Deve assicurare la qualità degli API in termini di **produzione in compliance alle GMP** e di **prevenzione della falsificazione**, mediante :

1. verifica della **compliance alle GMP e alla Marketing Authorization** di tutti gli elementi della catena di fornitura
2. completa **conoscenza** ed efficace **controllo** della **catena di fornitura**
3. ricerca della **riduzione della complessità** della catena di fornitura
4. dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API ricevuto **origina dalla catena di fornitura approvata**
5. Verifica rispondenza requisiti di importazione ove applicabile
6. Verifica delle condizioni di trasporto



## Completa conoscenza ed efficace controllo della catena di fornitura :

- Documento di tracciabilità della catena di fornitura (documento GMP che elenca tutti gli elementi della catena di fornitura)
- Verifica periodica e sistematica dell'aggiornamento del documento
- Stipulazione di Contratti / Quality Agreements con i fornitori
- Attuazione del programma di audit ai fornitori
- Accertamento della provenienza di ciascun lotto di API e della rispondenza ai requisiti per l'importazione ove applicabile (written confirmation)





## Quality Oversight sulla fornitura di API

Deve assicurare la qualità degli API in termini di **produzione in compliance alle GMP** e di **prevenzione della falsificazione**, mediante :

1. verifica della **compliance alle GMP e alla Marketing Authorization** di tutti gli elementi della catena di fornitura
2. completa **conoscenza** ed efficace **controllo** della **catena di fornitura**
3. ricerca della **riduzione della complessità** della catena di fornitura
4. dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API ricevuto **origina dalla catena di fornitura approvata**
5. Verifica rispondenza requisiti di importazione ove applicabile
6. Verifica delle condizioni di trasporto

# Ricerca della **riduzione della complessità** della catena di fornitura



Dove possibile le materie prime devono essere acquistate direttamente dal produttore

***EU GMP, capitolo 5, Produzione, 1° Marzo 2015 “Starting materials”  
Sezione 5.27***



## Quality Oversight sulla fornitura di API

Deve assicurare la qualità degli API in termini di **produzione in compliance alle GMP** e di **prevenzione della falsificazione**, mediante :

1. verifica della **compliance alle GMP e alla Marketing Authorization** di tutti gli elementi della catena di fornitura
2. completa **conoscenza** ed efficace **controllo** della **catena di fornitura**
3. ricerca della **riduzione della complessità** della catena di fornitura
4. dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API ricevuto **origina dalla catena di fornitura approvata**
5. Verifica rispondenza requisiti di importazione ove applicabile
6. Verifica delle condizioni di trasporto

# Dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API ricevuto origina dalla catena di fornitura approvata



- verifica documentata per ogni lotto in ingresso di :
  - documentazione di spedizione e trasporto
  - etichetta dei contenitori
  - certificato di analisi
- registrazione dei risultati delle verifiche nella documentazione del lotto

↳ disposizioni su CoAs e attività distributori (rietichettatori e riconfezionatori) (PIC/S Q&A su Distribution activities for APIs)

*(EMA –Template for QP declaration for API)*

# Dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API e di eccipiente ricevuto origina dalla catena di fornitura approvata



Certificato di Analisi “Autentico” : certificato recante i risultati analitici ottenuti dal produttore di API

↪ deve essere sempre reso disponibile al produttore di medicinali

*(PIC/S Q&A su Distribution activities for APIs)*



# Dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API e di eccipiente ricevuto origina dalla catena di fornitura approvata



- Distributori / Rietichettatori : appongono una nuova etichetta sul contenitore senza obliterare, alterare o nascondere l'etichetta del produttore originale di API

↪ Attenzione ! : una rietichettatura che altera o nasconde l'etichetta originale può essere considerata atto di adulterazione o falsificazione

*(PIC/S Q&A su Distribution activities for APIs)*



## Quality Oversight sulla fornitura di API

Deve assicurare la qualità degli API in termini di **produzione in compliance alle GMP** e di **prevenzione della falsificazione**, mediante :

1. verifica della **compliance alle GMP e alla Marketing Authorization** di tutti gli elementi della catena di fornitura
2. completa **conoscenza** ed efficace **controllo** della **catena di fornitura**
3. ricerca della **riduzione della complessità** della catena di fornitura
4. dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API ricevuto **origina dalla catena di fornitura approvata**
5. Verifica rispondenza requisiti di importazione ove applicabile
6. Verifica delle condizioni di trasporto





## Verifica rispondenza requisiti di importazione ove applicabile

- Disponibilità di written confirmation in validità riferita all'API di interesse
- Presenza del Paese extra EU nella "white list"

***(Direttiva 2011/62/EU)***



# Quality Oversight sulla fornitura di API

Deve assicurare la qualità degli API in termini di **produzione in compliance alle GMP** e di **prevenzione della falsificazione**, mediante :

1. verifica della **compliance alle GMP e alla Marketing Authorization** di tutti gli elementi della catena di fornitura
2. completa **conoscenza** ed efficace **controllo** della **catena di fornitura**
3. ricerca della **riduzione della complessità** della catena di fornitura
4. dimostrazione inequivocabile che ogni lotto di API ricevuto **origina dalla catena di fornitura approvata**
5. Verifica rispondenza requisiti di importazione ove applicabile
6. Verifica delle condizioni di trasporto



## Verifica delle condizioni di trasporto

- Data logger o registratore
  - Verifica integrità contenitori, adeguatezza pulizia del mezzo
  - Trasportatore autorizzato
- ↪ QAA o con officina farmaceutica o con produttore di API



# Conclusioni

L'analisi delle linee guida e normative entrate in vigore negli ultimi anni evidenzia:

I crescente livello di controllo richiesto all'utilizzatore sulla catena di fornitura degli API

Il controllo si fonda su un elevato livello di documentazione relativo sia alla fornitura in generale (es. : QAA, rapporti di audit) sia ad ogni consegna (es. : certificato di analisi, documentazione di trasporto)

Il controllo deve essere esercitato non solo a livello di produzione dell'API ma anche sulle fasi di successiva manipolazione, incluso il trasporto

Un efficace controllo presuppone la collaborazione fra i diversi attori della catena che devono essere disponibili a stipulare contratti e accordi di qualità, condividere dati e informazioni, ricevere audit



Science For A Better Life

Grazie e buon lavoro !