



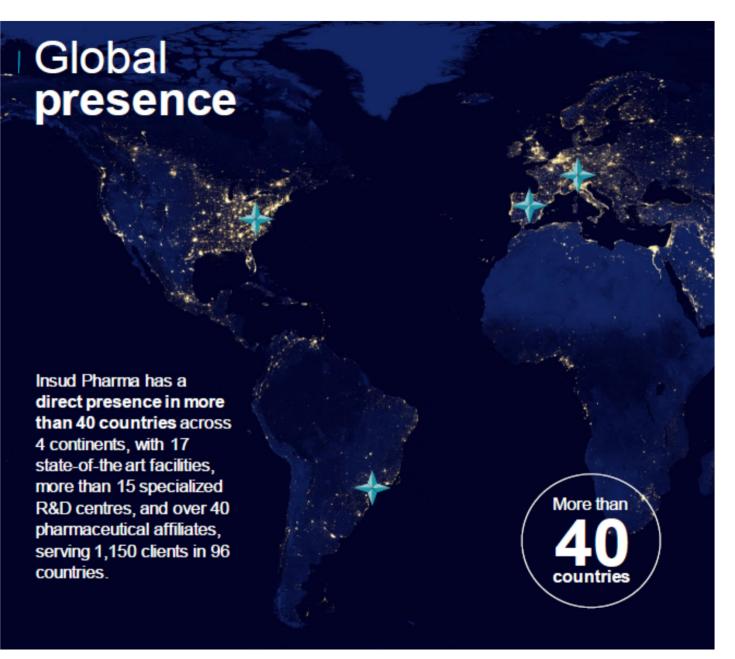
la Supply Chain dei fornitori di API

Antonella Volpe – Quality Assurance & Regulatory Affairs Director Industriale Chimica s.r.l. – Chemo Biosynthesis s.r.l.

InsudPharma – Chemo Group

CHEMO









Our vision is

to be an integrated healthcare leader

Our mission is

to improve wellness and quality of life;

Our commitment is:

- to improve health of the people around the world
- to ensure access to a reliable and affordable healthcare treatments

Our values are:

- novation
- **Su**stainability
- Development







Quality is at the **heart** of our company

Trust is our highest asset. Patients, families, doctors, pharmacist: and health authorities trust in the medicines we produce.

Commitment to continuously improve is in our DNA. Working to be better at what we do everyday helps us to eliminate waste, improve our service and deliver our quality promises.

Responsibility for quality is with every single person in our company. We all have a responsibility to Do It Right.

Sustainability and Growth comes from providing our patients and partners with consistent high-quality and affordable products – on time, every time.

To Us: Quality is Everybody's Responsibility. #DoItRight #GrowingTogether

La **Qualità** è **al Centro** di ogni nostra attività

La *fiducia* è uno dei nostri valori più importanti. Pazienti, famiglie, medici, farmacisti, e Autorità Sanitarie si fidano delle medicine che produciamo.

L'impegno al miglioramento continuo fa parte del nostro DNA. Cercare di migliorarci ogni giorno nelle azioni quotidiane ci aiuta ad eliminare gli sprechi, ad offrire un servizio più efficiente e a rispettare il nostro impegno di qualità.

Tutti in azienda sono Responsabili della Qualità, e Tutti sono responsabili di lavorare bene.

La **sostenibilità** e la **crescita** derivano dal saper offrire ai nostri pazienti, e partner, prodotti di alta qualità, ad un prezzo equo e prontamente disponibili, ogni volta.

Per noi: la Qualità è responsabilità di tutti. #DoltRight #GrowingTogether #QualityDay



Quality



cosa si intende per Supply Chain?

equivale a parlare di Logistica come si faceva nel recente passato?

è un dipartimento?



cerchiamo di chiarirci le idee partendo dal SIGNIFICATO



	Supply Chain Management	Logistica
Definizione	La somma di attività e processi di approvvigionamento, produzione e distribuzione che coinvolge, fabbrica, fornitori, operatori logistici, e clienti.	
Obiettivi	Raggiungere la massima competitività nel mercato e aumentare i benefici	Migliorare il livello di servizio attraverso una gestione degli ordini efficace
Imprese coinvolte	Nella supply chain vengono coinvolte più imprese	La logistica può essere a carico solo di un'impresa
Gerarchia	La supply chain fa riferimento alla totalità dei processi che convergono in un prodotto	La logistica è solo una parte della catena di approvvigionamento
Reparti aziendali coinvolti	Controllo Qualità, Assicurazione Qualità, Gestione Fornitori, Logistica, Customer Care	Implica solo le aree direttamente coinvolte nelle operazioni di stoccaggio, trasporto e gestione dello stock.

la catena di approvvigionamento si riferisce al flusso completo che un prodotto attraversa dalla fase di produzione fino alla sua vendita.

la *logistica*

invece, è parte della catena di approvvigionamento ed è l'insieme di attività organizzative che un'impresa mette in atto per gestire i flussi di materiali, lo stoccaggio delle materie prime e la distribuzione dei propri prodotti.



standard minimi che devono essere soddisfatti per garantire che la qualità e l'integrità dei medicinali siano mantenuti lungo tutta la catena di approvvigionamento

una filiera sicura Supply Chain Integrity

l'integrità della catena di approvvigionamento è responsabilità di tutte le parti coinvolte nell'approvvigionamento, produzione, confezionamento, distribuzione e regolamentazione di tutti i materiali che entrano nel processo che porta alla distribuzione del prodotto farmaceutico finale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è in ultima analisi responsabile della qualità dei propri medicinali e garantisce che tutte le parti della catena di approvvigionamento adempiano alle proprie responsabilità.



per supply chain, o catena di approvvigionamento, si intende quindi il

processo che permette di portare sul mercato un prodotto o servizio, trasferendolo dal fornitore fino al cliente.

Si tratta pertanto di un processo complesso, che coinvolge *più figure professionali*, attivando *numerosi processi* del sistema-impresa: dal flusso di tutte le materie prime coinvolte nel processi di produzione, fino alla logistica distributiva che provvede a far arrivare il bene acquistato al cliente.

Allo stesso tempo con l'espressione supply chain si può fare riferimento agli aspetti più manageriali della catena di distribuzione. In questo caso sarebbe più opportuno utilizzare l'espressione supply chain management (SMC), con cui ci si riferisce alle attività di coordinamento che servono ad ottimizzare i singoli anelli della catena di rifornimento.

In altre parole, quando si parla di supply chain ci possiamo riferire a due aspetti:

- da un lato alle fasi "pratiche" di pianificazione, esecuzione e controllo di tutte le attività legate al flusso di materiali (e informazioni) che si producono da quando viene ricevuto un ordine da parte di un cliente fino al soddisfacimento dello stesso
- dall'altro, con questa espressione possiamo indicare l'insieme di elementi che rendono possibile lo svolgimento di tali fasi.



La supply chain moderna presenta un grado di complessità superiore rispetto alle filiere di qualche anno fa. Ciò è dovuto alla globalizzazione dei mercati, all'intensificarsi dei flussi di materie prime e ai cambi nelle abitudini dei consumatori (soprattutto con l'avvento dell'ecommerce).

anelli della Supply Chain:

sono le singole fasi che compongono la catena di approvvigionamento. È possibile individuare tre grandi fasi principali, scomponibili a loro volta in processi minori.

- **Approvvigionamento**: si riferisce al come, dove e quando richiedere le materie prime necessarie per realizzare la produzione.
- **Produzione**: è l'attività di fabbricazione vera e propria in cui si utilizzano le materie prime.
- **Distribuzione**: comprende tutte le operazioni che portano alla consegna di un determinato bene al cliente. È il risultato del lavoro di distributori, magazzini, retailer e piattaforme digitali.



DECRETO LEGISLATIVO n. 219 del 24 aprile 2006 Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice Comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

DIRETTIVA 2011/62/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO dell'8 giugno 2011 che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale.

DECRETO LEGISLATIVO n. 17 del 19 febbraio 2014 Attuazione della direttiva 211/62/UE, che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale



Titolo IV Capo I "Autorizzazione alla produzione e all'importazione" del Decreto Legislativo n. 219 del 2006

Art. 52-bis: Produzione e importazione di sostanza attiva

- La produzione di sostanze attive utilizzate come materie prime farmacologicamente attive, ad eccezione di quelle sterili e di origine biologica che sono autorizzate con la stessa modalità di autorizzazione prevista per la produzione di medicinali, comprende:
- a) le fasi di produzione totale e parziale;
- b) l'importazione di una sostanza attiva, anche utilizzata essa stessa come materia prima per la produzione o estrazione di altre sostanze attive, come definito nell'allegato I, parte I, punto 3.2.1.1.b;
- c) le varie operazioni di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l'incorporazione della materia prima nel medicinale, compresi il ri-confezionamento e la ri-etichettatura effettuati da un distributore all'ingrosso di materie prime.

IT

DIRETTIVA 2011/62/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

dell'8 giugno 2011

che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale

Coloro che procurano, detengono, conservano, forniscono o esportano medicinali sono autorizzati a svolgere la loro attività solo se rispettano i requisiti previsti per l'ottenimento di un'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso in conformità della direttiva 2001/83/CE. Tuttavia, l'attuale rete distributiva dei medicinali è sempre più complessa e coinvolge molti operatori che non sono necessariamente distributori all'ingrosso secondo la definizione di tale direttiva. Per assicurare l'affidabilità della catena di fornitura, occorre che la legislazione relativa ai medicinali tenga conto di tutti i soggetti di tale catena.

A seguito all'entrata in vigore del d. lgs. 17/2014 per il recepimento della normativa comunitaria Direttiva 2011/62/UE che modifica la Direttiva 2001/83/CE, è stato introdotto l'art. 52 bis del d. lgs. 219/2006 che sancisce l'obbligo di registrazione, o di autorizzazione per le sostanze attive sterili e/o di origine biologica, anche per l'attività di importazione di sostanze attive; tale disposizione trova dunque applicazione per tutti gli operatori di settore che svolgono attività di importazione, non prevedendo eccezione alcuna.





3 July 2020 EMA/321483/2020

European medicines agencies network strategy to 2025

Protecting public health at a time of rapid change

Contents

environment	2
2. Scope of the document	4
What does the strategy cover?	
How was the strategy developed?	4
3. Strategic focus areas	5
3.1. Availability and accessibility of medicines	5
3.2. Data analytics, digital tools and digital transformation	10
3.3. Innovation	14
3.4. Antimicrobial resistance and other emerging health threats	18
3.5. Supply chain challenges	23
3.6. Sustainability of the Network and operational excellence	27
4. Conclusion - putting it into practice	31

Public and animal health protection depends on a continuous strengthening of supply chain security, both to ensure presence and continuity of supply of the high-quality medicinal products that EU citizens expect, and to permit the entry of new products and technologies while ensuring that their manufacture is carried out and supervised to an appropriate standard. Given the number of actors involved, effective communication and engagement with stakeholders at all levels of the supply chain is essential to achieve this.

Today, the **supply chain** of medicinal products throughout the product lifecycle, from development through to commercial production is **global and increasingly complex**. Active substances may be manufactured outside the EU (e.g. in China or India), further formulated and packed or repacked in other third countries or within the EU.

Globalised supply chains and markets underline the need for **extended supervisory oversight** of supply chains, especially active substance manufacturing, through international co-operation and collaboration based on existing (such as with EDQM) and new initiatives.

- Enhance traceability, oversight and security in the human/veterinary medicine supply chain from manufacturing to importation and final use of active pharmaceutical ingredients (APIs)
- tracciabilità
- Enhance inspector capacity building at EU and international level to address the problem of APIs, new technologies and continuous manufacturing
- soft skills

- Reinforce the responsibility for product quality by harmonising and reinforcing guidance to facilitate a coherent approach to the standards by regulators and industries
- responsabilità
- 4) Encourage supply chain resilience and review long-term risks resulting from dependency on limited number of manufacturers and sites, to ensure continuity of supply and availability of medicinal products.
- resilienza
- 5) Analyse the possible implications of new manufacturing technologies in order to regulate the new supply chains needed to manufacture and distribute new types of medicinal products for human and veterinary use.
- flessibilità e controllo





Produttori di materie prime

Produttori di intermedi



Produttori di API







Fornitori di servizi (micronizzazione, sterilizzazione, etc.)



Distributori

(incluso i riconfezionatori, rietichettatori, agenti, traders, brokers, logistiche esterne, etc)

Produttori di medicinali



UPSTREAM SUPPLY CHAIN

È la supply chain che riguarda i materiali utilizzati nel processo di sintesi dell'API e include:

- Materie prime
- Reagenti, catalizzatori, solventi
- Intermedi
- Materie prime critiche

API starting material → frammento strutturale significativo incorporato nella drug substance

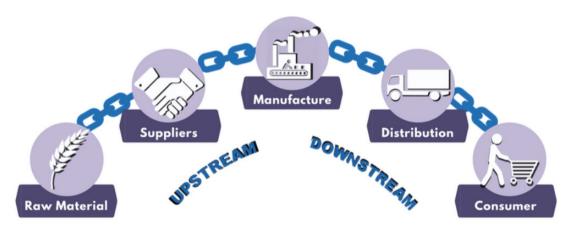
> a partire dall'isolamento dell'API SM si applicano le EU GMP parte II

Procedure di qualifica e classificazione dei fornitori/sostanze secondo la criticità, conoscenza della supply chain (produttori/distributori)

DOWNSTRAM SUPPLY CHAIN

Coinvolge le fasi successive alla produzione dell'API in senso stretto:

- Fornitori di servizi (micronizzazione, sterilizzazione, etc.)
- Siti di ripartizione/riconfezionamento
- Brokers/Traders/Distributori



MOLTI RISCHI, alcuni dei quali possono essere non evidenti



- APIs falsificati
- Aziende di produzione inesistenti (shadow sites)
- Supply Chains complesse che coinvolgono diversi brokers e distributori situati in paesi diversi
- Contraffazione dell'informazione sui documenti di tracciabilità: rimozione del nome del produttore dai contenitori e dai certificati di analisi, cambio di informazioni (ad. Es. la data di scadenza/retest)
- Operazioni di riconfezionamento non effettuate in GMP
- Operazioni di produzione subappaltate a terzi (esempio micronizzazione o altri trattamenti fisici) non effettuate in GMP
- Impurezze non rilevabili con i metodi di farmacopea

la Supply Chain deve essere nota e documentata

richiesto dalla QP declaration (EMA/CHMP/CVMP/QWP/696270/2010(



Drug Supply Chain Security Act Implementation: Identification of Suspect Product and Notification Guidance for Industry

JUNE 2021

This guidance is intended to aid trading partners3,4 (manufacturers, repackagers, wholesale distributors, and dispensers) in identifying a suspect product as defined at section 581(21) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 U.S.C. 360eee(21)) and terminating notifications. It does not establish any rights for any person and, with the exception of section IV.B, it is not binding on FDA or the public. With respect to section IV.B, section 582 of the FD&C Act gives FDA authority to issue binding guidance on the process for terminating notifications of illegitimate product. Specifically, section 582(h)(2)(A) states that FDA "shall issue a guidance document to aid trading partners in the identification of a suspect product and notification termination. Such guidance document shall . . . set forth the process by which manufacturers, repackagers, wholesale distributors, and dispensers shall terminate notifications in consultation with the Secretary regarding illegitimate product "

https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-supply-chain-security-act-implementation-identification-suspect-product-and-notification

https://www.aifa.gov.it/it/-/la-task-force-della-commissione-europea-invita-al-confronto-le-aziende-produttrici-dei-vaccini-covid-19

the European Commission is coordinating a common European response to the COVID-19 pandemic. Stepping up COVID-19 vaccines production in the EU and eliminating bottlenecks in the supply chains is a key part of these efforts.

Regulatory expectations during COVID-19 pandemic (new)

Guidance is available for <u>marketing authorisation holders</u>, manufacturers and importers of **human medicines** on adaptations to the regulatory framework to address challenges of the COVID-19 pandemic, including with **GDP certificates and inspections**:

• Notice to stakeholders: questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic ☑

In this context, GDP certificates and time-limited wholesale authorisations are **automatically extended until** the end of 2021.

This does not waive distributors' and wholesalers' obligations to comply with GDP standards.

National competent authorities may launch inspections (including distant assessment) at any time if required. On-site inspections will resume as soon as COVID-19 restrictions are lifted.

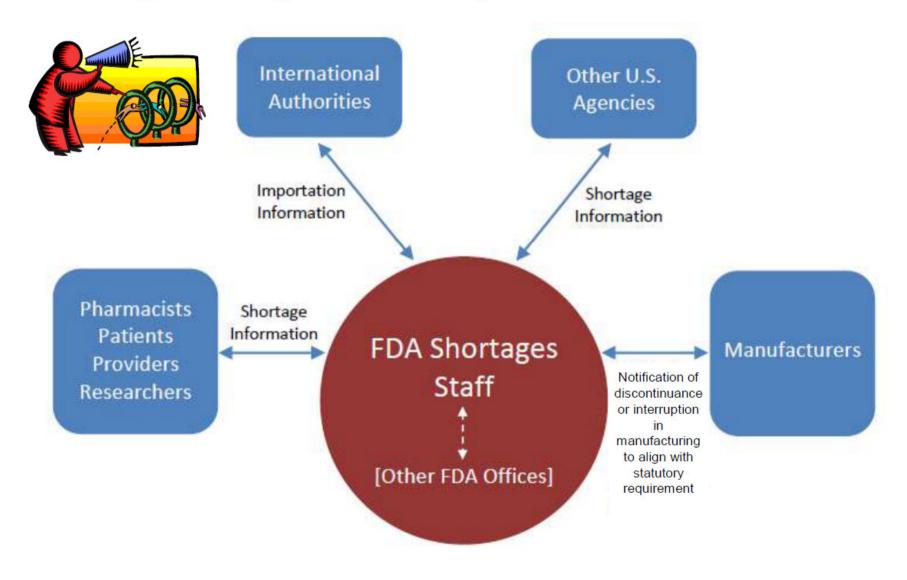
The guidance was agreed by the GMP/GDP Inspectors Working Group coordinated by EMA, the European Commission, the European medicines regulatory network and endorsed by the EU Executive Steering Group on Shortages of Medicines Caused by Major Events. It is updated as the pandemic develops.

For more information, see:

• Guidance for medicine developers and companies on COVID-19: Regulatory expectations and flexibility

FDA Drug Shortage Staff – Key Communications







grazie per l'attenzione

for any additional questions or request for further clarifications, please feel free to keep in touch by mail. antonella.volpe@chemogroup.it