



## **XXVII CONGRESSO NAZIONALE GIQAR "Le GXP sulla Strada della Qualità" - Bologna, Starhotels Excelsior**

La gestione dell'IMP e le Good Distribution  
Practice – l'esperienza ispettiva

Fabrizio Galliccia

24/05/18

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Fabrizio Galliccia**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

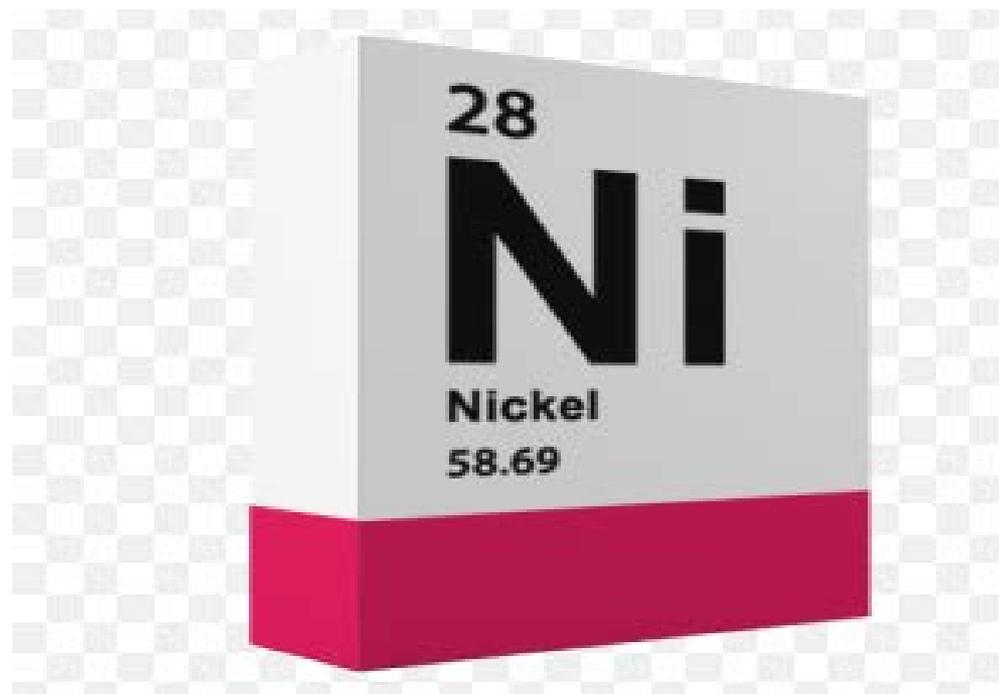
# Argomenti

- Applicabilità delle GDP alla gestione dell'IMP
- Correlazione tra le GCP e le GDP
- Esempi di GDP applicabili alla sperimentazione clinica
- Esempi di findings ed esperienze ispettive

# Riferimenti

- Linee guida della Commissione Europea del 5 novembre 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano (GDP)
- GCP-ICH E6(R2) (integrated addendum) – dicembre 2016
- EMA Questions and answers: Good manufacturing practice (section about Annex 13)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_00027.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca#section12](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_00027.jsp&mid=WC0b01ac05800296ca#section12)

Le GDP si applicano all'IMP?



# Considerazioni preliminari

## Le GDP (introduzione e campo di applicazione)

- Le GDP sono basate sull'articolo 84 e sull'articolo 85 ter, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE
- Hanno come campo di applicazione la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per il commercio
- Secondo l'articolo 1, punto 17, della direttiva 2001/83/CE, la distribuzione all'ingrosso di medicinali riguarda «qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con fabbricanti o loro depositari, con importatori, altri distributori all'ingrosso o con i farmacisti e le persone autorizzate, nello Stato membro interessato, a fornire medicinali al pubblico»

## Considerazioni preliminari

- L'IMP non è menzionato nelle GDP
- Le GDP non si applicano alla distribuzione dell'IMP
- Le GDP rappresentano uno standard per la distribuzione dei medicinali in commercio ma contengono delle parti applicabili anche all'IMP



**BUON SENSO**

# Considerazioni preliminari

## Caratteristiche peculiari della distribuzione dell'IMP rispetto a quella del farmaco in commercio

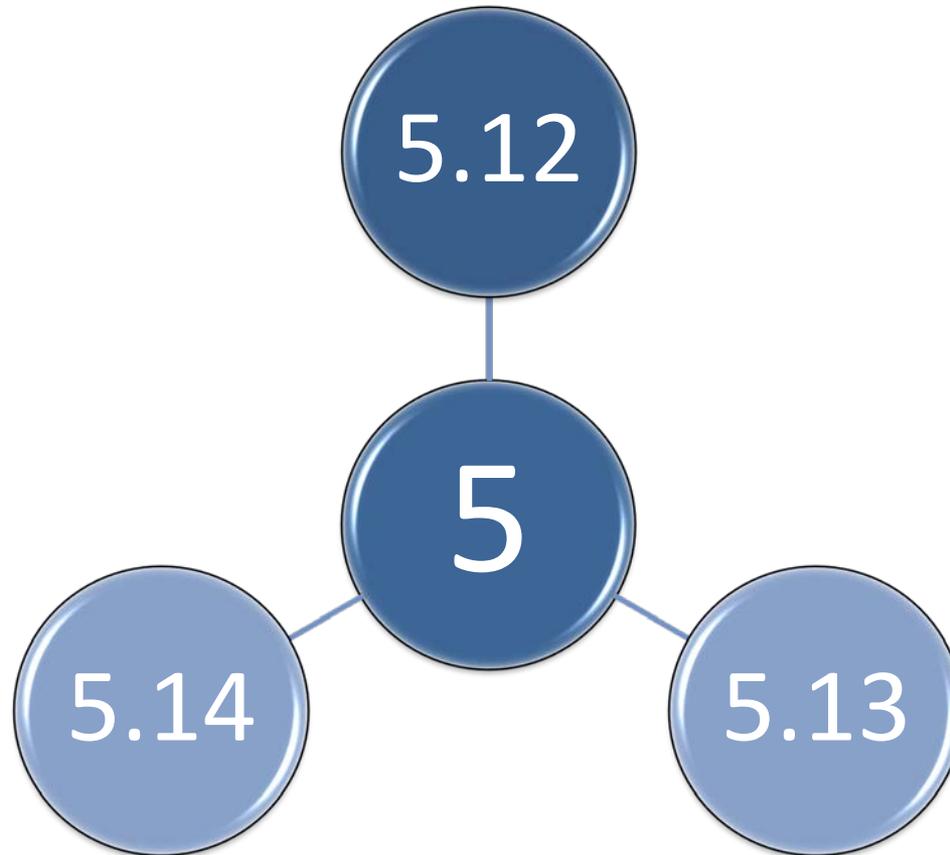
- Il contesto della distribuzione dell'IMP è più controllato e meno a rischio di contraffazione del prodotto medicinale
- Piccole quantità di medicinali e con confezionamento ad-hoc
- Distribuzione ai soli centri sperimentali
- Distribuzione ai centri sperimentali subordinata alla procedura 2-step release
- La stabilità dell'IMP potrebbe non essere completamente nota

# Considerazioni preliminari

## Principi di GCP

- **2.10.** Ogni informazione relativa allo studio clinico deve essere registrata, trattata e conservata in modo tale da consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica. *Questo principio si applica a tutte le registrazioni menzionate in questa linea guida, indipendentemente dal tipo di supporto utilizzato.*
- **2.12.** I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.
- **2.13.** Devono essere attuati sistemi con procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio. *Tali sistemi devono essere focalizzati sugli aspetti della sperimentazione che sono essenziali per assicurare la protezione dei soggetti e l'affidabilità dei risultati.*

## Considerazioni preliminari



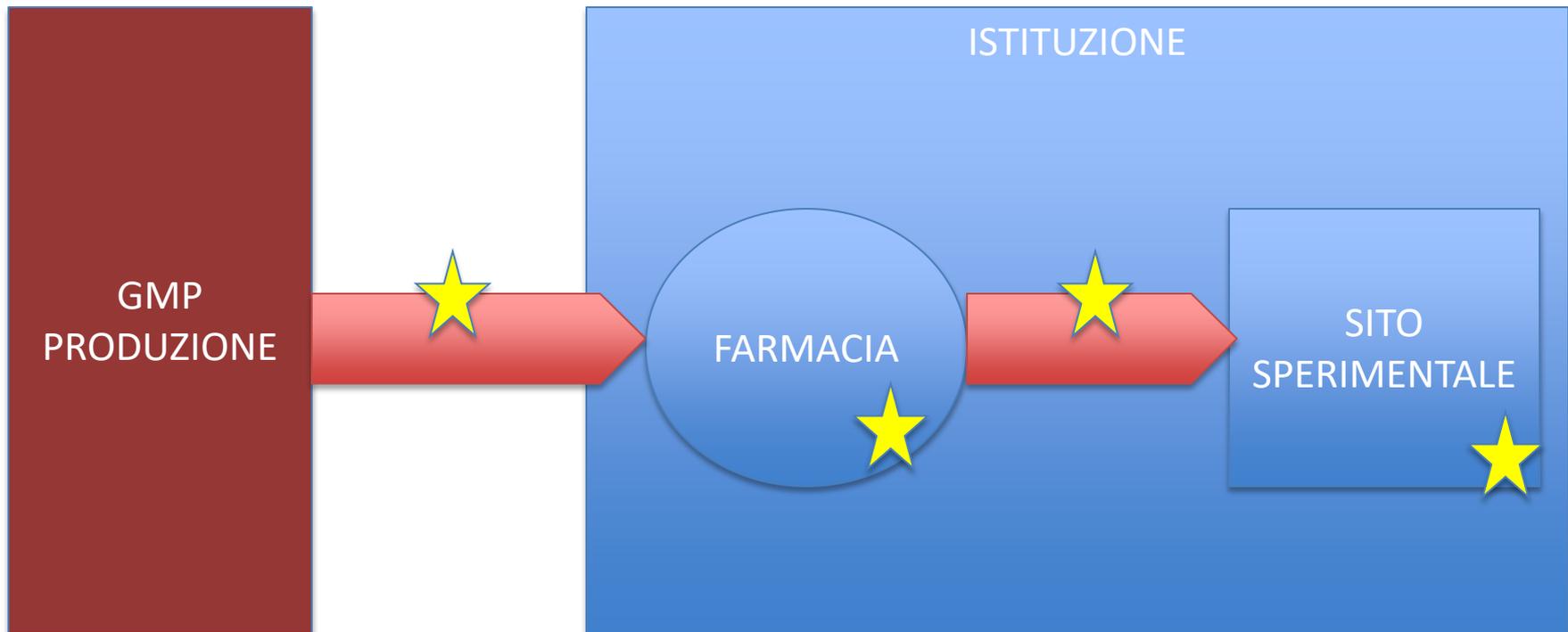
## Considerazioni preliminari



### Responsabilità dello Sponsor

- Conoscenza dell'IMP
- Garantire la qualità (GMP)
- Determinare le condizioni di conservazione e utilizzo
- Predisporre un confezionamento adeguato per prevenire contaminazione o deterioramento
- Informare tutte le parti coinvolte
- Responsabilità della fornitura dell'IMP agli sperimentatori
- Garantire che tutti i processi siano regolati da POS
- Mantenere registrazioni per tutti gli step
- Predisporre un sistema per il ritiro dell'IMP e distruzione

# Ambito di possibile applicazione delle GDP



# Esempi di applicazioni pratiche di principi di GDP con riferimento all'esperienza ispettiva



# CAPITOLO 1 — GESTIONE DELLA QUALITÀ

- Deve esserci un sistema di qualità che precisi le responsabilità, i processi e le misure di gestione dei rischi in relazione alle loro attività
- [...]

## Gestione delle attività esternalizzate

- Il sistema di qualità va esteso al controllo e alla verifica di eventuali attività esternalizzate relative all'acquisto, alla detenzione, alla fornitura o all'esportazione di medicinali. Questi processi devono includere la gestione dei rischi attinenti alla qualità e comprendere:

# CAPITOLO 1 — GESTIONE DELLA QUALITÀ

## Gestione delle attività esternalizzate (...cont...)

1. la valutazione dell'adeguatezza e della competenza del contraente per svolgere l'attività e il controllo delle autorizzazioni, se del caso;
2. la definizione delle responsabilità e dei processi di comunicazione per le attività connesse alla qualità delle parti interessate;
3. il monitoraggio e la verifica delle prestazioni del contraente e la periodica individuazione e attuazione degli eventuali miglioramenti necessari.

## CAPITOLO 2 — PERSONALE

- La corretta distribuzione dei medicinali dipende dalle persone.
- E' necessario disporre di personale competente in numero sufficiente per svolgere tutti i compiti.
- Il distributore all'ingrosso deve designare una persona in qualità di responsabile.

## CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

- I distributori a all'ingrosso devono disporre di locali, impianti e apparecchiature idonei e sufficienti allo scopo di garantire una buona conservazione e distribuzione dei medicinali

### Locali

- I locali devono essere progettati o adattati al fine di garantire il mantenimento delle condizioni di stoccaggio necessarie. Essi devono essere sicuri, strutturalmente sani e di capacità sufficiente per consentire lo stoccaggio e la manipolazione sicuri dei medicinali.
- I medicinali devono essere conservati in zone separate, chiaramente contrassegnate e accessibili unicamente al personale autorizzato.

## CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

### Controllo della temperatura e dell'ambiente

- Adeguate apparecchiature e procedure devono essere applicate per controllare l'ambiente in cui sono conservati i medicinali. I fattori ambientali da prendere in considerazione includono temperatura, luce, umidità e pulizia dei locali.
- Una mappatura iniziale della temperatura in condizioni rappresentative deve essere effettuata nell'area di stoccaggio prima dell'uso. I dispositivi di controllo della temperatura vanno ubicati in base ai risultati della mappatura in modo da garantire che gli strumenti di monitoraggio siano posizionati nelle aree in cui si registrano le oscillazioni maggiori. La mappatura deve essere ripetuta in base ai risultati di una valutazione dei rischi oppure ogniqualvolta vengano apportate modifiche significative alla struttura o ai dispositivi di controllo della temperatura.

## CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

### Apparecchiature

- Tutte le apparecchiature che incidono sullo stoccaggio e sulla distribuzione dei medicinali devono essere progettate, posizionate e mantenute ad un livello appropriato alla destinazione d'uso.
- Un programma di manutenzione deve essere in vigore per le apparecchiature essenziali per la funzionalità dell'impianto.
- Le apparecchiature utilizzate per controllare o sorvegliare l'ambiente in cui sono stoccati i medicinali devono essere calibrate a intervalli definiti sulla base di una valutazione dei rischi e dell'affidabilità.

## CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

### Apparecchiature (...cont...)

- La taratura delle apparecchiature deve essere riconducibile ad una norma nazionale o internazionale di misura. Adeguati sistemi di allarme devono essere in grado di generare allarmi in caso di scostamenti dalle condizioni di conservazione predefinite. I livelli d'allarme devono essere fissati in modo adeguato e gli allarmi devono essere regolarmente verificati per garantire un appropriato livello di funzionalità.

## CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

### Sistemi informatizzati

- Prima di mettere in servizio un sistema informatizzato occorre dimostrare, mediante convalida o studi di verifica, che esso sia in grado di conseguire i risultati auspicati con la dovuta precisione, coerenza e riproducibilità.
- Una descrizione dettagliata scritta del sistema deve essere disponibile (compresi gli schemi se del caso) e regolarmente aggiornata. Il documento deve descrivere principi, obiettivi, misure di sicurezza, campo di applicazione e caratteristiche principali del sistema informatizzato e le sue modalità d'uso e d'interazione con altri sistemi.
- Solo alle persone autorizzate è consentito introdurre o modificare dati nel sistema informatizzato.

## CAPITOLO 9 — TRASPORTO

- Indipendentemente dal mezzo di trasporto, deve essere possibile dimostrare che i medicinali non sono stati esposti a condizioni che potrebbero compromettere la loro qualità e integrità. Per la pianificazione del trasporto va applicato un approccio basato sui rischi.

### Trasporto

- Le condizioni di stoccaggio richieste per i medicinali devono essere mantenute durante il trasporto entro i limiti definiti dal fabbricante o sull'imballaggio esterno.
- Nel caso di deviazioni, quali oscillazioni termiche o danni al prodotto, durante il trasporto, occorre informarne il distributore e il destinatario dei medicinali interessati. Una procedura deve inoltre essere applicata per consentire di indagare e trattare le oscillazioni termiche.

## CAPITOLO 9 — TRASPORTO

### Trasporto (...cont...)

- Spetta al distributore all'ingrosso garantire che i veicoli e le apparecchiature utilizzati per distribuire, immagazzinare o manipolare i medicinali siano adatti al loro uso e adeguatamente attrezzati per evitare l'esposizione dei prodotti a condizioni che potrebbero incidere sulla loro qualità e integrità d'imballaggio.
- Devono essere applicate procedure scritte per il funzionamento e la manutenzione di tutti i veicoli e le apparecchiature coinvolti nel processo di distribuzione, comprese le operazioni di pulizia e le prescrizioni di sicurezza.

## CAPITOLO 9 — TRASPORTO

### Trasporto (...cont...)

- La valutazione del rischio delle rotte di consegna deve essere utilizzata per determinare se sono necessari controlli della temperatura. Le apparecchiature utilizzate per il controllo della temperatura durante il trasporto all'interno di veicoli e/o di contenitori devono essere sottoposte a manutenzione e tarate ad intervalli regolari e almeno una volta all'anno.
- Le consegne devono essere effettuate all'indirizzo indicato nella bolla di consegna e affidate alla custodia del destinatario o depositate nei suoi locali. I medicinali non vanno consegnati a locali alternativi.
- Per le consegne di emergenza al di fuori del normale orario di lavoro occorre designare le persone incaricate e mettere a disposizione procedure scritte.

# CAPITOLO 9 — TRASPORTO

## Contenitori, imballaggi ed etichettatura

- I medicinali devono essere trasportati in contenitori che non abbiano effetti negativi sulla qualità dei prodotti e che offrano un'adeguata protezione dalle influenze esterne, inclusa la contaminazione.
- La selezione di un contenitore e dell'imballaggio deve tenere conto dei requisiti di stoccaggio e di trasporto dei medicinali; dello spazio necessario per il quantitativo di medicinali; delle temperature esterne estreme previste; del tempo massimo stimato per il trasporto, compreso il magazzinaggio di transito in dogana; dello status di qualifica dell'imballaggio e della convalida dei contenitori per il trasporto.

## CAPITOLO 9 — TRASPORTO

### Prodotti che richiedono condizioni particolari

- Se sono utilizzati veicoli a temperatura controllata, le apparecchiature di monitoraggio della temperatura utilizzate durante il trasporto devono essere sottoposte a manutenzione e taratura regolari. Occorre effettuare una mappatura della temperatura in condizioni rappresentative, tenendo conto delle variazioni stagionali.
- Su richiesta, ai clienti vanno fornite le informazioni necessarie per dimostrare che i prodotti sono stati mantenuti nelle condizioni termiche prescritte per lo stoccaggio.

## CAPITOLO 9 — TRASPORTO

### Prodotti che richiedono condizioni particolari (...cont...)

- Se vengono utilizzati dispositivi refrigeranti (cool pack) in contenitori termoisolanti, essi devono essere collocati in modo che il prodotto non venga in contatto diretto con il cool pack. Il personale deve essere formato sulle procedure per l'assemblaggio dei contenitori termoisolanti (configurazioni stagionale) e sul riutilizzo dei cool pack.
- Occorre predisporre un sistema per controllare il riutilizzo dei cool pack per garantire che non siano utilizzati per errore dispositivi refrigeranti non completamente raffreddati. È necessaria un'adeguata separazione fisica tra dispositivi congelati e raffreddati.

# Findings



# Findings

## Trasporto

- Carenze nella documentazione di trasporto dell'IMP dallo Sponsor alla Farmacia ospedaliera
- Non è tracciato a che ora inizia il trasporto
- Non è tracciato a che ora il trasporto termina
- Non sono elencati i lotti di IMP consegnati
- Carenze nelle procedure di trasferimento dell'IMP dalla Farmacia ospedaliera al sito sperimentale (criticità dipendente dalla distanza)
- Procedura non disponibile
- Trasporto di IMP a temperatura controllata senza appositi contenitori
- Trasporto di IMP a temperatura controllata senza tracciabilità
- Mancanza di procedure di gestione del data-logger all'arrivo in Farmacia
- Trasporto all'interno della struttura ospedaliera fuori controllo e/o non documentato

# Findings

## Frigoriferi

- Frigoriferi senza etichetta identificativa
- Mancanza di correlazione documentata tra frigorifero e data-logger
- Frigoriferi senza controllo continuo della temperatura
- Collocazione non razionale delle sonde di rilevamento temperatura (soprattutto per rilevazione di temperatura ambiente)
- Mancanza gruppo di continuità collegato a frigoriferi e condizionatori
- Mancanza di piano di azione in caso di black out e mancato funzionamento del gruppo di continuità
- Mancanza allarmi
- Allarmi per fuori range di temperatura solo acustici
- Collocazione dell'IMP nei frigoriferi non documentata
- Frigoriferi senza log del contenuto e della movimentazione
- Registrazione manuale delle temperature con procedure sbagliate (es. registrazione della temperatura "puntuale" del display del frigorifero invece di usare un termometro min-max)

# Findings

## Locali

- Mancanza di registrazioni di temperatura nei locali ove è conservato il farmaco da mantenere a temperatura ambiente (rilevante a seconda della collocazione geografica)
- Conservazione dell'IMP nella stanza dei data-manager insieme alla documentazione dello studio
- Accesso all'IMP non controllato (soprattutto nei reparti)
- Conservazione dell'IMP in maniera non segregata dal farmaco utilizzato per la normale pratica clinica (soprattutto nei reparti)

# Findings

## Sistemi di registrazione in continuo della temperatura

- Presenza di registrazioni in continuo della temperatura ma mancanza di revisione dei tracciati
- Sistema di registrazione delle temperature non validato
- Impossibilità di accesso al sistema di registrazione delle temperature
- Personale del sito sperimentale non a conoscenza del sistema di registrazione delle temperature (es. impossibile risalire al settaggio dei livelli di allarme, impossibile risalire all'elenco degli allarmi scattati in un determinato periodo di tempo)
- Output di tracciati di temperatura in formato Excel archiviati in modalità modificabile in cartelle senza controllo
- Carezza nella documentazione relativa alla rilevazione, gestione ed indagine sulle cause e dei fuori range di temperatura

## Alcune considerazioni conclusive

- Il trasporto dal produttore GMP al sito sperimentale rimane un'area grigia e al momento trascurata rispetto ad altri campi
- Difficoltà a reperire informazioni sulla completa tracciabilità e controllo del trasporto (qualifica del fornitore, qualifica delle apparecchiature e mezzi, etc.)
- Consistenti possibilità di miglioramento nel controllo dei processi e nella relativa documentazione



Contatti:

FABRIZIO GALLICCIA

e. [f.galliccia@aifa.gov.it](mailto:f.galliccia@aifa.gov.it)

[www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

