



## **CONTROLLO DELLA SUPPLY CHAIN:**

# **IMPORTAZIONE, TRASPORTO, DISTRIBUZIONE E CONTROLLO DI SOSTANZE ATTIVE**

Dott.ssa Marisa Delbò

Ufficio Ispezioni ed Autorizzazione GMP Materie Prime  
Area Ispezioni e Certificazioni  
Agenzia Italiana del Farmaco

# 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	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Marisa Delbò**, 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 trattati

- ❖ Normativa di riferimento per autorizzazione/registrazione importazione
- ❖ Tipologie di importatori attualmente autorizzati/registrati da AIFA
- ❖ Esempi di Atti autorizzativi/registratori
- ❖ Gestione della supply chain, qualifica dei fornitori e controllo analitico
- ❖ Ispezioni agli importatori di API
- ❖ Q&A relative ad attività di importazione, ripartizione e distribuzione di sostanze attive



## NORMATIVA DI RIFERIMENTO ...

**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 2011/62/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

1. 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.

*(segue...)*



# 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

2. I produttori e gli importatori di sostanze attive stabiliti in Italia registrano la loro attività presso l'AIFA.
3. Il modulo di registrazione deve comprendere almeno le seguenti informazioni:
  - a) il nome o la ragione sociale, la sede legale e l'indirizzo dell'**officina di produzione**;
  - b) le **sostanze attive** da produrre o importare;
  - c) la **documentazione inerente ai particolari relativi ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività**;
  - d) il nominativo e il curriculum vitae della **persona qualificata**. *(segue...)*



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

4. I soggetti di cui al comma 2 trasmettono il **modulo di registrazione all'AIFA almeno sessanta giorni prima dell'inizio di attività**. L'AIFA, in base alla valutazione del rischio, può decidere di effettuare un'ispezione entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di registrazione dandone comunicazione al richiedente entro il medesimo termine. In tale caso l'ispezione è effettuata nei successivi sessanta giorni e l'attività non può essere avviata prima di trenta giorni dall'ispezione stessa. Resta comunque fermo il potere dell'AIFA di effettuare ispezioni anche dopo l'avvio dell'attività.
5. L'AIFA, in caso di accertata carenza dei requisiti e dei presupposti di cui al comma 3, può, nel termine di cui al secondo e terzo periodo del comma 4, chiedere **ulteriore documentazione** o adottare **motivati provvedimenti di divieto di prosecuzione dell'attività e di rimozione degli effetti della stessa**.

*(segue...)*



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

6. I soggetti di cui al comma 2 trasmettono annualmente all'AIFA un **elenco delle modifiche non essenziali** intervenute in relazione alle informazioni fornite nel modulo di cui al comma 3.
7. Qualsiasi **modifica essenziale** che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive prodotte, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata. L'AIFA entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di notifica può chiedere la **documentazione a supporto della modifica o decidere di effettuare un'ispezione** ai sensi del comma 4.
8. L'AIFA inserisce nella **banca dati dell'Unione europea** le informazioni relative ai produttori e agli importatori di sostanze attive e pubblica sul proprio sito istituzionale l'elenco dei soggetti che risultano registrati alla produzione, all'importazione e al controllo di sostanze attive alla data del 30 giugno di ogni anno.





Le **sostanze attive sterili e/o di origine biologica**, in base all'art. 52-bis, devono essere autorizzate con la stessa modalità di autorizzazione prevista per la produzione di medicinali secondo i seguenti articoli: **Art. 50** e **Art. 55**

## Art. 50: Autorizzazione alla produzione di medicinali

1. Nessuno può produrre sul territorio nazionale, anche a solo scopo di esportazione, un **medicinale\*** senza **l'autorizzazione dell'AIFA**, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico-industriali conformi a quanto previsto dalle lettere b) e c) del comma 2.
  
2. Per ottenere l'autorizzazione alla produzione, il richiedente è tenuto a:
  - a) specificare **i medicinali e le forme farmaceutiche\*\*** che intende produrre o importare, nonché **il luogo della produzione e dei controlli**;
  - b) disporre, per la produzione o l'importazione **degli stessi medicinali\*\*\***, di locali, **attrezzatura tecnica e strutture e possibilità di controllo adeguati e sufficienti**, sia **per la produzione e il controllo**, sia **per la conservazione dei medicinali\*\*\*\***;
  - c) disporre di almeno una **persona qualificata** ai sensi dell'articolo 52 del presente decreto.

Nel caso delle sostanze attive leggesi: \* "una sostanza attiva"; \*\* "le sostanze attive";  
\*\*\* "delle stesse sostanze attive"; \*\*\*\* "delle sostanze attive"

## Art. 50: Autorizzazione alla produzione di medicinali

5. Per ogni **modifica delle condizioni** (*essenziali*) in base alle quali e' stata rilasciata l'autorizzazione deve essere presentata **domanda** all'AIFA, che provvede sulla stessa entro il termine di trenta giorni, prorogabile fino a novanta giorni in casi eccezionali, fatta salva l'applicazione del comma 4.



Determinazione delle modifiche "non essenziali" delle officine di produzione/importazione di medicinali e di sostanze attive, pubblicata come Determinazione DG n. 1608/2016 sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale Parte Prima n. 6 del 9 gennaio 2017

## Art. 55: Autorizzazione all'importazione di medicinali

1. Le disposizioni degli articoli 50, 51, 52 e 53 del presente decreto **si applicano anche alle importazioni di medicinali in provenienza da Paesi terzi.**
2. Gli articoli 50, 51 e 52 **non si applicano quando si tratta di medicinali che provengono da Paesi con i quali la Comunità europea ha concluso accordi** atti a garantire che il produttore applica norme di buona fabbricazione almeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli di cui all'articolo 52, comma 8, lettera b), sono stati eseguiti nel paese di esportazione, fatto salvo quanto disposto dagli accordi di mutuo riconoscimento.

## Riassumendo

1. Definizione di sostanza attiva all'**art. 1 comma 1 lettera b-bis** del d. lgs. 219/2006  
*((sostanza attiva: qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere utilizzata nella produzione di un medicinale e che, se impiegata nella produzione di quest'ultimo, diventa un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, ovvero a stabilire una diagnosi medica))*
2. **REGISTRAZIONE** della produzione e importazione di sostanze attive non sterili e non di origine biologica **art. 52-bis** del d. lgs. 219/2006
3. **AUTORIZZAZIONE** solo per produzione e importazione di **sostanze attive sterili e di origine biologica** secondo gli **artt. 50 e 55**
4. AIFA inserisce le informazioni relative ai produttori/importatori di sostanze attive nella banca dati dell'Unione Europea **EUDRA GMP**

## TIPOLOGIE DI IMPORTATORI

**INTERMEDIAZIONE** = si intende l'attività di negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica senza acquisto e/o vendita; tale attività non è soggetta né ad autorizzazione né a registrazione da parte di AIFA. (*Brokeraggio*)

**IMPORTAZIONE** = si intende l'attività di acquisto da Paesi extra-UE/SEE, compresi quelli da Paesi extra-UE/SEE con i quali vigono accordi di mutuo riconoscimento;

## TIPOLOGIE DI IMPORTATORI

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**.

- Ciò significa che oltre alle officine di produzione/importazione di API sono soggetti all'obbligo di registrazione/autorizzazione per l'importazione di sostanze attive anche:
  - produttori di medicinali
  - titolari AIC

*N.B.: le disposizioni relative all'importazione di sostanze attive si applicano anche ai casi in cui l'azienda utilizzi tali sostanze attive solo per la produzione di semilavorati farmaceutici*

## API «atipici»

- ❑ **Tutte le sostanze** importate allo scopo di essere incorporate come sostanza attiva in un medicinale per uso umano **sono soggette all'obbligo di registrazione/autorizzazione**, inclusi i cosiddetti API «atipici».
- ❑ Non esiste un elenco ufficiale condiviso dalle agenzie regolatorie UE, la **discussione sugli "API atipici" è tutt'ora in corso a livello internazionale** e, pertanto, la valutazione può essere fatta esclusivamente caso per caso.
- ❑ Qualora la ditta dimostri che la sostanza attiva possa essere inclusa in tale categoria, è accettabile fornire **documentazione ridotta rispetto a quella in genere richiesta** (es: potrebbero non essere disponibili il certificato GMP, la written confirmation, ecc.)



# Autorizzazione/registrazione all'importazione di sostanze attive

- ❑ Istanza da presentare all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime compilando gli appositi Moduli presenti sul sito AIFA, a seconda di:
  - a) **Tipologia di sostanza attiva importata** (registrata/autorizzata)
  - b) **Tipologia di importatore:**
    - Officina produzione di sostanze attive
    - Produttore Medicinali
    - Titolare AIC
- ❑ Nome ed indirizzo dell'officina di produzione/importatore
- ❑ Sostanza attiva che si intende importare (INN o IUPAC)
- ❑ Scopo dell'importazione:
  - *API importato per produrre lo stesso API* (es. purificazione, rietichettatura, riconfezionamento)
  - *API importato per produrre un API diverso, già autorizzato AIFA o per il quale è necessaria istanza di autorizzazione*
  - *API importato per la vendita come tale*

# Importazione di sostanze attive

## Officine di produzione/importazione di sostanze attive

- ❑ **Attivazione** nuova officina farmaceutica per la produzione e/o importazione di sostanze attive **sterili e/o di origine biologica** (Mod. 392/01);
- ❑ **Estensione** dell'autorizzazione all'importazione di sostanze attive **sterili e/o di origine biologica** (Mod. 392/02).
- ❑ **Attivazione** nuova officina farmaceutica per la produzione e/o importazione di sostanze attive **non sterili e/o non di origine biologica** (Mod. 391/01);
- ❑ **Estensione** della registrazione all'importazione di sostanze attive **non sterili e/o non di origine biologica** (Mod. 391/03).

# Importazione di sostanze attive per sperimentazione clinica

## Officine di produzione/importazione di sostanze attive

- ❑ La normativa italiana prevede l'obbligo di registrazione/autorizzazione per l'importazione di sostanze attive anche se destinate alla **Sperimentazione Clinica di Fase II, III e/o a Studi di Bioequivalenza** (Mod. 392/02 e Mod 391/03).
- ❑ In base a quanto previsto dall'art. 54, comma 4-bis del d. lgs. 219/06 (di recepimento decreto legge Balduzzi), la produzione e l'importazione di sostanze attive da impiegare in medicinali per **Sperimentazione Clinica di Fase I** è soggetta a regime di notifica all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime (Mod. 390/03)

## Atto registrativo/autorizzativo: sezione Restrizioni & chiarimenti

□ Per l'importazione possono verificarsi le seguenti casistiche:

a) Importazione di sostanze attive che vengono **ulteriormente lavorate all'interno dell'officina di importazione.**

▪ Vengono indicate come **"Confidenziali"** e in R&C è riportata la seguente frase:

*"Le sostanze attive importate e indicate come confidenziali vengono ulteriormente lavorate dall'officina di importazione".*



## Atto registrativo/autorizzativo: sezione Restrizioni & chiarimenti

b) Importazione di sostanze attive che vengono **ulteriormente lavorate all'interno dell'officina di importazione e/o cedute ad altre officine di produzione di sostanze attive per ulteriore lavorazione.**

- Vengono indicate come “**Confidenziali**” e in R&C è riportata la seguente frase:

*«Le sostanze attive importate e indicate come confidenziali vengono ulteriormente lavorate dall'officina di importazione e/o rilasciate ad altre officine di produzione di sostanze attive per essere ulteriormente lavorate».*



## Atto registrativo/autorizzativo: sezione Restrizioni & chiarimenti

### c) Importazione con cessione limitata

*"...se la sostanza attiva importata è destinata esclusivamente ad officine di produzione, sia di medicinali sia di sostanze attive, gli importatori dovranno garantire, per il tramite della persona qualificata, un controllo documentale a garanzia della sicurezza e qualità della sostanza attiva e la corretta tracciabilità della sostanza attiva stessa. In tal caso l'attività di importazione verrà autorizzata/registrata riportando tale limitazione nella sezione R&C dell'atto....."*

▪ In R&C è riportata la seguente frase :

"Le sostanze attive importate sono cedibili esclusivamente ad officine di produzione di medicinali/sostanze attive per uso umano"

## Importazione di sostanze attive da parte di Produttori di Medicinali

- ❑ Per gli importatori di sostanze attive titolari dell'autorizzazione alla produzione di medicinali a partire dal 01/03/2016 è in vigore la modulistica per la presentazione delle istanze per l'importazione di sostanze attive secondo il regime di registrazione/autorizzazione da parte dei titolari di autorizzazione alla produzione di medicinali (Mod. 392/12 e Mod. 391/04).
- ❑ Sulla banca dati dell'Unione Europea (EudraGMDP), le informazioni relative alle sostanze attive di importazione sono rese **confidenziali** (non accessibili al pubblico).
- ❑ Per queste officine **non viene emesso il certificato GMP ma solo l'APIREG** in quanto la compliance alle GMP ricade tra le responsabilità della QP dell'officina di medicinali.

## Atto registrativo/autorizzativo produttori di medicinali: sezione Restrizioni & chiarimenti

- Vengono indicate come “Confidenziali” e in R&C è riportata la seguente frase:

“Le sostanze attive importate e indicate come confidenziali vengono utilizzate per produrre medicinali, anche sperimentali, presso l’officina di importazione e/o presso terzista”



## Importazione di sostanze attive da parte di Titolari AIC

- ❑ Per i titolari AIC, il regime di registrazione/autorizzazione è entrato in vigore in via definitiva a partire **dal 1 marzo 2018**, così come da comunicazione AIFA del 28/02/2018.
- ❑ I moduli per la presentazione delle istanze da parte dei titolari AIC, che non siano anche titolari di autorizzazione alla produzione, sono:

Mod. 391/13 - Istanza di registrazione all'importazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica

Mod. 392/13 - Istanza di autorizzazione all'importazione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica

## Atto registrativo/autorizzativo Titolari AIC: sezione Restrizioni & chiarimenti

- Vengono indicate come “Confidenziali” e in R&C è riportata la seguente frase:

“le sostanze attive importate e indicate come confidenziali sono cedibili esclusivamente alle officine di produzione di medicinali per uso umano in accordo alle AIC di cui questa società è titolare”

## Trasmissione ad EudraGMDP

- ❑ Tutti i dati relativi a tali importazioni vengono inviati alla banca dati comunitaria EudraGMDP.
  
- ❑ Come previsto dal format EMA, nella Sezione 2 “Importation and Distribution Operations” A “Importation” sono riportati:
  - nome e l’indirizzo **dell’azienda importatrice**
  - nome della **sostanza attiva**
  - nome e l’indirizzo del **produttore extra-UE/SEE**
  
- ❑ I dettagli relativi alla sostanza attiva importata e al produttore extra-UE/SEE sono confidenziali e pertanto non visibili al pubblico, ma alle sole autorità regolatorie.

## CONDIZIONI PER IMPORTARE SOSTANZE ATTIVE

Nell'**art. 51-bis, comma 2**, del d. lgs. n. 219/2006, così come modificato dal d. lgs. n. 17/2014, si precisa che le sost. attive sono importate solo se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

"a) sono state *prodotte secondo le norme di buona fabbricazione*, ai sensi dell'**art.60, comma 1**;

"b) sono accompagnate da una *dichiarazione dell'autorità competente del paese terzo esportatore che fa salvi gli obblighi di cui agli art. 8 e art.51, comma 1, lettera e)*, attestante che:

- 1) gli *standard*, previsti da norme di buona fabbricazione, applicabili agli impianti che producono la sost. attiva esportata, sono almeno *equivalenti* a quelli stabiliti dal comma 1 dell'articolo 60;
- 2) gli impianti di produzione interessati sono soggetti a *controlli periodici, rigorosi e trasparenti e a un'applicazione efficace delle norme di buona fabbricazione*, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso, tali da assicurare una tutela della salute pubblica almeno equivalente a quella prevista nell'UE".

## Requisiti Autorizzazione all'importazione di sostanze attive

- ❑ Certificato GMP rilasciato dall'Autorità competente territoriale
  - ❑ Rapporto qualifica del produttore extra-UE:
    - Audit Report relativo alla sostanza da importare eseguito dalla QA/QP o da terzi
    - Auditor qualificati
    - No conflitto interesse
    - Agreement con società terza
- ↓
- Conclusioni **stato qualifica**
- ❑ Verifica periodica GMP compliance del produttore extra-UE (es. Audit ogni 3 anni)

## Requisiti Autorizzazione all'importazione di sostanze attive

- ❑ **Flow-sheet del processo** di produzione (tutte le fasi ed i solventi utilizzati)
- ❑ Profilo di **impurezze** e dei **solventi residui** della sostanza importata
- ❑ Evidenza dell'inserimento nell'**ASMF** del nuovo produttore e del flow-sheet di processo
- ❑ Se la **sostanza è di origine biologica**:
  - **tracciabilità** dell'intero processo a partire dal materiale di partenza



## Quality Technical Agreement



- ❑ GMP agreement tra importatore e produttore extra-UE
  - attribuzione delle **responsabilità GMP**
  - impegno da parte del produttore a **comunicare qualsiasi modifica** inerente al processo o alle specifiche

*(Rif. Eu GMP parte II cap.16)*

- ❑ Se la sostanza attiva è **acquistata tramite un broker**:
  - GMP agreement tra broker ed importatore
- ❑ GMP Agreement con **laboratorio esterno**  
(se le analisi chimico-fisiche, microbiologiche, stabilità sono eseguite esternamente)
- ❑ Gli API importati, prima del rilascio, devono essere **stoccati in quarantena** sotto la responsabilità della QP

# Controlli analitici

- ❑ Gestione dei controlli analitici sulla sostanza importata:
  - **POS** che definisca esecuzione dell'analisi completa su tutti i lotti importati
  - **Capitolato di analisi** della sostanza importata
  - **Specifiche** definite da **Monografia di Eu. Ph.** (se presenti)
  - **Specifiche di rilascio** del produttore
  - **Report convalida analitica** su 3 lotti di API importati :
    - ↪ **CoA** produttore ed importatore per ogni lotto
  
- ❑ Per API che necessitano di temperatura controllata: **garanzia verifica delle idonee condizioni di trasporto**





## Written confirmation

- ❑ La Written Confirmation **si applica solo all'importazione di sost.attive usate direttamente nel medicinale** (senza effettuare su di esse alcuna operazione) . Ricade dunque tra le responsabilità del Produttore di medicinali richiederla.
- ❑ Per l'importazione da paesi extra-UE/SEE di sost. attive **da parte di produttori di sostanze attive per step successivi di produzione** non vi è obbligo di written confirmation
- ❑ La written confirmation è **richiesta** anche nel caso di sost. attive provenienti da **Paesi per i quali vige un accordo di Mutuo riconoscimento (MRA) con l'UE** relativamente alle sostanze attive (sinora Australia, Giappone, Israele, Svizzera, USA).
- ❑ Non si applica l'obbligo di *written confirmation* a sostanze attive provenienti da **Paesi riconosciuti "equivalenti" all'UE** (sinora Australia, Brasile, Corea del Sud, Giappone, Israele, Svizzera, USA).
- ❑ Nel caso di Paesi "equivalenti" con cui vigono altresì accordi di mutuo riconoscimento, prevale quanto previsto per i Paesi "equivalenti".
- ❑ Nonostante la presenza di written confirmation, **non si può in ogni caso importare da siti di produzione extra-UE che abbiano ricevuto uno "Statement of non-compliance with GMP"** (pubblicato in EudraGMDP )

## Importazione: verifiche ispettive



TRACCIABILITÀ

TRACCIABILITÀ

TRACCIABILITÀ

TRACCIABILITÀ



## Normativa di riferimento

### Art. 53. *Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti*

1. *((L'AIFA, in cooperazione con l'EMA, assicura, mediante ispezioni, anche senza preavviso, che tutte le disposizioni normative sui medicinali siano rispettate. A tale scopo, ove opportuno, l'AIFA può chiedere ad un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o a un laboratorio designato a tal fine, di **effettuare controlli su campioni**. Tale cooperazione consiste in **scambi di informazioni con l'EMA sia sulle ispezioni programmate sia sulle ispezioni che sono già state condotte**. L'AIFA coopera con gli Stati membri e l'EMA nel coordinamento delle ispezioni nei paesi terzi. Le ispezioni includono quelle di cui ai commi da 1-bis a 1-sexies, senza tuttavia essere limitate a esse.*

*(segue...)*



## Normativa di riferimento

### Art. 53. *Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti*

1. (segue...)

L'AIFA può:

- a) *procedere ad ispezioni* negli stabilimenti e nei locali dove si effettuano la produzione, l'importazione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali, delle sostanze attive e, ove necessario, degli eccipienti, nonché dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla produzione dell'esecuzione dei controlli a norma dell'articolo 30, comma 2;
- b) *prelevare campioni di medicinali* e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi anche ai fini di un'analisi indipendente da parte dell'Istituto superiore di sanità o da parte di un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro;
- c) esaminare e, se necessario, acquisire *copia di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.*)

(segue...)



## Art. 53. Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti

*1-bis. ((L'AIFA effettua **ispezioni ripetute periodicamente** presso i produttori di medicinali stabiliti in Italia o in paesi terzi **anche senza preavviso.**)*

*1-ter. ((L'AIFA dispone di **un sistema di supervisione che include le ispezioni, effettuate con una frequenza appropriata in funzione dei rischi,** anche senza preavviso, presso i locali dei produttori, degli importatori o, se del caso, dei distributori di sostanze attive, stabiliti sul territorio nazionale e un follow-up efficace di tali ispezioni. L'AIFA, se ritiene che sussistono motivi per sospettare che non sono rispettate le disposizioni previste dal presente decreto, inclusi i principi e gli orientamenti sulle norme di buona fabbricazione, di cui agli articoli 51, comma 1, lettera e), e 60, nonché le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione delle sostanze attive di cui all'articolo 51, comma 1, e all'articolo 110, comma 1, può procedere a ispezioni presso i locali di:*

- a) produttori e, se del caso, di distributori di sostanze attive stabiliti in paesi terzi;*
- b) produttori o importatori di eccipienti.))* *(segue...)*

## Art. 53. Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti

*1-quater. ((Le ispezioni di cui ai commi 1-bis e 1-ter possono anche essere effettuate nell'Unione europea e nei paesi terzi su richiesta di uno Stato membro, della Commissione europea o dell'EMA.))*

4. Tali ispezioni possono svolgersi anche **a richiesta della Commissione europea, dell'EMA o di altro Stato membro.**
5. L'AIFA può procedere all'ispezione di un produttore di materie prime anche **su richiesta specifica** del medesimo.
6. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra la Comunità europea e Paesi terzi, **l'AIFA può chiedere al produttore stabilito in un Paese terzo di sottoporsi all'ispezione** di cui al comma 1. *(segue...)*

## Art. 53. Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti

7. *((Dopo ogni ispezione, l'AIFA redige un verbale contenente l'esito dell'ispezione, in cui si riporta se il soggetto ispezionato rispetta i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione, di cui al capo II del presente titolo, e successivi aggiornamenti comunitari. Il contenuto del verbale è comunicato al soggetto ispezionato. Prima di adottare i provvedimenti successivi a tale verbale è data al soggetto ispezionato interessato la possibilità di presentare osservazioni.))*

7-bis. *((Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione europea e i paesi terzi, l'AIFA o un altro Stato membro, la Commissione o l'EMA possono chiedere a un produttore stabilito in un paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al presente articolo.))*

*(segue...)*



## Art. 53. Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti

8. **Nei novanta giorni successivi all'ispezione** di cui al comma 1, se l'ispezione accerta l'osservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, al produttore è rilasciato un certificato di conformità alle norme di buona fabbricazione.

*8-bis. ((Se le ispezioni sono effettuate nell'ambito della **procedura di certificazione di conformità con le monografie della Farmacopea europea, è redatto un certificato.**)*

9. *((L'AIFA inserisce i certificati di conformità alle norme di buona fabbricazione, rilasciati in una banca dati dell'Unione europea gestita dall'EMA, per conto dell'Unione europea. A norma dell'articolo 52-bis, comma 7, **l'AIFA inserisce nella banca dati dell'Unione europea le informazioni relative ai produttori e agli importatori di sostanze attive. La banca dati è accessibile al pubblico.**)*

*(segue...)*





## Art. 53. Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti

10. Se l'ispezione di cui al comma 1 accerta l'inosservanza da parte del produttore dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, tale informazione è iscritta nella banca dati comunitaria di cui al comma 9.
11. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo, l'AIFA può avvalersi di proprio personale, dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, delle unità sanitarie locali, e di altre strutture pubbliche riconosciute idonee dall'AIFA, purché in possesso dei requisiti professionali stabiliti dall'AIFA stessa, attraverso convenzioni con altri istituti.



## Attività ispettiva

Nel corso di un'ispezione GMP presso una società commerciale registrata come importatore, non dotata di proprie strutture tecniche, attrezzature e deposito di stoccaggio, verrà verificata tutta la documentazione del sistema di assicurazione della qualità relativo a:

- **Controllo della Supply Chain;**
- **Tracciabilità** dell'importazione;
- **Quality Agreement** tra gli attori della filiera.
- **POS** che dettagli il requisito di obbligo di registrazione/autorizzazione per l'importazione di sost. attive.
- Sistema di **qualifica dei produttori** extra-UE/SEE di sostanze attive
- Sistema di **controllo analitico** delle sostanze attive importate

L'esito di tali verifiche viene riportato nel verbale anche nei casi in cui non siano state riscontrate deviazioni




## Importazione: problematiche riscontrate



- ❑ **Qualifica dei fornitori** non adeguata/mancanza di riqualifica
- ❑ **Certificato di analisi** non adeguato (non vengono eseguite tutte le analisi o mancano analisi solventi residui)
- ❑ **Etichette** dei fusti **carenti di informazioni** (nome del produttore originario e indirizzo del sito di produzione non presenti, data di produzione, data di scadenza/retest difformi dal CoA)
- ❑ **Mancanza di tracciabilità** completa al produttore dell'API
- ❑ Mancanza di **evidenza della temperatura di trasporto per API grezzi/API** che richiedono stoccaggio a temperatura controllata

## Importazione: Sanzioni previste dalla normativa

- 
- Importazioni di API non autorizzati
  - Importazioni di API prodotti da produttori extra-UE non riportati nella determinazione AIFA
  - Rilascio sul mercato di API importati, in assenza di autorizzazione per controllo e rilascio

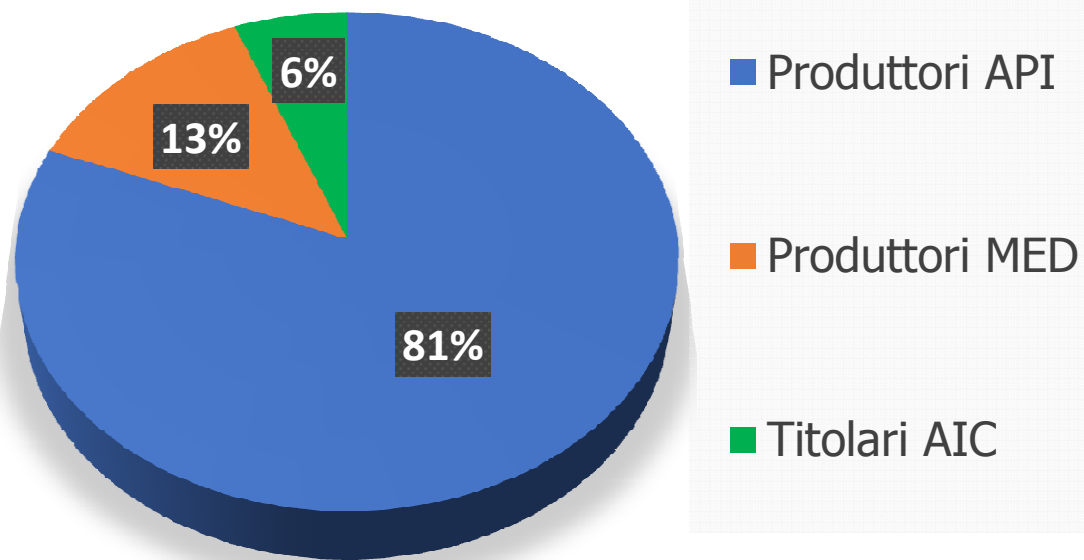


### Art. 147 d. lgs 219/2006

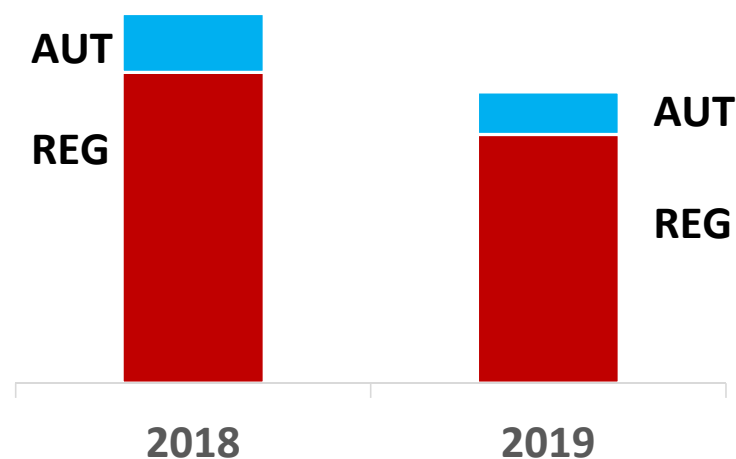
« Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di produzione di medicinali o materie prime farmacologicamente attive senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'articolo 50, ovvero la prosegue malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, è punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da euro diecimila a euro centomila. Le medesime pene si applicano, altresì, a chi importa medicinali o materie prime farmacologicamente attive in assenza dell'autorizzazione prevista dall'articolo 55 ovvero non effettua o non fa effettuare sui medicinali i controlli di qualità di cui all'articolo 52, comma 8, lettera b)....».

# Importazioni API extra-UE Autorizzate nel biennio 2018/2019\*

Tipologia importatori Autorizzati  
 (2018 - 2019\*)



N. istanze Importazioni  
 (2018 - 2019\*)



(\*dati riferiti a Gennaio 2018-Agosto 2019)





## Questions & Answers

- ❖ Aggiornamento alla guida all'implementazione del d. lgs. n. 17 del 19 Febbraio 2014, che modifica il d. lgs. 219/2006, in materia di produzione, importazione e controllo di sostanze attive e di eccipienti
- ❖ Documento di Questions & Answers relativo ai procedimenti di autorizzazione e registrazione delle sostanze attive dell'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime

## Q&A: Lotti importati a scopo di qualifica

- ❑ Nel caso di produttori di medicinali, l'importazione dei lotti necessari alla qualifica del produttore della sostanza attiva importata, può essere effettuata precedentemente alla presentazione dell'istanza posto che l'azienda importatrice si impegni a distruggere o a non destinare all'uso umano i medicinali ottenuti da tali lotti qualora la qualifica del produttore non si concluda con esito positivo.

## Q&A: Written Confirmation

**Q.** Relativamente all'obbligo di Written Confirmation e di controllo Qualità dei lotti importati, che impatto hanno gli accordi di mutuo riconoscimento e il riconoscimento come Paese «equivalente» all'UE/SEE?

- A.** - Per l'importazione di sost. attive da **Paesi riconosciuti equivalenti all'Europa** vi è **l'obbligo di eseguire i controlli di qualità sui lotti importati**, mentre non è richiesta la Written Confirmation;
- Per l'importazione da **Paesi per i quali vige un accordo di Mutuo riconoscimento con l'UE**, tali accordi **esonerano dall'obbligo di eseguire controlli di qualità sui lotti importati**, mentre sussiste **l'obbligo di Written Confirmation**.



## Q&A: Aggiornamento delle informazioni relative ad officina di produzione extra-UE/SEE

✓ **Q.** *Cosa fare in caso di necessità di **aggiornamento delle informazioni** presentate nell'istanza di registrazione/ autorizzazione all'importazione di una sostanza attiva (es. Cambio di ragione sociale)?*

**A.** Nel caso di aggiornamento delle informazioni contenute nell'atto emesso da AIFA a seguito di istanza di registrazione/autorizzazione, come ad es. cambio di ragione sociale o di indirizzo di un produttore extra-UE/SEE, tale modifica **dovrà essere comunicata tempestivamente** all'Ufficio Ispezioni GMP Materie Prime mediante apposita istanza (Mod. 391/04) al fine dell'emissione di un atto aggiornato.

## Q&A: Autocertificazione dell'attività di importazione di sostanze attive prodotte/importate dal Regno Unito

- ❑ Per l'importazione di sostanze attive prodotte/importate dal Regno Unito da parte dei produttori/importatori di sostanze attive attualmente autorizzati/registrati presso AIFA, compresi i titolari dell'autorizzazione alla produzione di medicinali e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio è prevista la presentazione di un'autocertificazione.
- ❑ Tale autocertificazione è relativa alle forniture effettuate entro la data prevista di uscita del Regno Unito dall'UE (fissata al 31 ottobre 2019, salvo nuove disposizioni\*).

**Mod. IMPA.UK** - Importazione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica provenienti dal Regno Unito

**Mod. IMPR.UK** - Importazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica provenienti dal Regno Unito

*\*Si faccia riferimento all'avviso pubblicato il 03/04/2019 e al successivo aggiornamento del 7 maggio 2019, disponibili sul sito AIFA.*



## Q&A: Rilascio lotti di medicinali ottenuti da sostanze attive importate

✓ **Q.** *Quando è possibile rilasciare i lotti di medicinale ottenuti utilizzando sostanze attive per le quali è stata presentata istanza di autorizzazione/registrazione all'importazione?*

**A.** Il rilascio di sostanze attive/medicinali ottenuti utilizzando lotti di sostanza attiva importati ai fini della qualifica del produttore dell'API, nonché l'importazione di ulteriori lotti di sostanza attiva, potranno avvenire:

- Per **API autorizzati**: solo **a seguito dell'emissione dell'atto autorizzativo**, relativo all'istanza specifica, da parte di AIFA;
- Per **API registrati**: **a seguito dell'emissione dell'atto registrativo da parte di AIFA** o, in ogni caso, **decorsi 60 giorni dalla ricezione in AIFA dell'istanza di registrazione**, salva diversa comunicazione da parte di AIFA ai sensi dell'art. 52-bis del d. lgs. 219/2006.

## Q&A: Importazione intermedi e successive lavorazioni

- ✓ **Q:** *Due diverse officine appartenenti allo stesso gruppo sono autorizzate all'importazione dello stesso intermedio attivo destinato a successiva trasformazione: un'officina può importare l'intermedio e trasferirlo all'altra officina, in funzione delle esigenze produttive? Quale è la corretta procedura regolatoria per essere autorizzati a compiere tale operazione?*

**A:** Le officine già autorizzate all'importazione di un intermedio attivo che presentano nella propria Determinazione, in R&C, la seguente frase: *"Le sostanze attive importate e indicate come confidenziali vengono ulteriormente lavorate dall'officina di importazione"* possono importare per esclusivo uso interno.


- **Per poter cedere la sostanza attiva** ad un'altra officina del gruppo o ad un terzista per successive trasformazioni **occorre effettuare una modifica della Determinazione autorizzativa/registrativa** al fine di aggiornare il campo R&C. Occorre dunque presentare relativa istanza di modifica ad AIFA.

## Q&A: Distributori

✓ **Q.** *I produttori di sostanze attive che effettuano anche attività di distribuzione per qualche sostanza attiva diversa da quelle da essi prodotte e/o importate e per le quali siano autorizzati e/o registrati presso AIFA, devono registrarsi anche come distributori?*

**A** Sì, chi intende distribuire sostanze attive non prodotte e/o importate dall'officina autorizzata/registrata presso AIFA, secondo quanto previsto dall'art.108-bis del d. lgs. 219/2006, dovrà **registrare tale attività presso l'Autorità territoriale competente**, operando in conformità alle Linee guida comunitarie relative alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano (2015/C 95/01).

→ In assenza dell'Autorizzazione alla distribuzione presso l'Autorità territoriale competente l'officina potrà effettuare tale **attività di distribuzione limitatamente alle sostanze attive prodotte/importate dall'officina stessa.**



## Q&A: Stoccaggio di sostanze attive

- ✓ **Q.** *Se un'azienda ha più officine di produzione di sostanze attive, è possibile stoccare presso il sito 1 sostanze attive prodotte e rilasciate dal sito 2 ( e che quindi non rientrano nell'atto di registrazione/autorizzazione alla produzione del sito 1)?*
- A.** Per stoccare e distribuire sost. attive prodotte da un altro sito è **necessario chiedere l'autorizzazione alla distribuzione di sost. attive, che viene rilasciata dall'Autorità competente locale/regionale.**
- ✓ **Q:** *Una sostanza attiva importata deve essere destinata e ricevuta fisicamente alla sede dell'importatore?*
- A.** No, la sostanza attiva può essere acquistata dall'importatore e inviata **direttamente all'officina di produzione del medicinale o a un deposito.**

## Q&A: Attività di ripartizione

- ✓ **Q.** *Nel caso di aziende autorizzate dall'AIFA all'acquisto, ripartizione e rilascio lotti di sost. attive importate da officine di produzione extra UE, tali aziende sono obbligate a detenere un AUDIT REPORT? La QP, avendo qualificato il fornitore secondo un accurato iter di valutazione e rilasciando il lotto a seguito delle analisi effettuate nell'officina farmaceutica italiana, può, nell'ambito della valutazione del rischio, evitare di fare tale audit?*
- A.** *L'audit al produttore rientra tra le attività propedeutiche per la sua qualifica che, nel caso di un ripartitore, assume un particolare rilievo in quanto l'API importato non è destinato a subire alcun processo di trasformazione e/o purificazione bensì viene ripartito tal quale.*
- In base all'art. 51 bis, comma 2 del d. lgs. 219/2006, le sostanze attive sono importate solo se sono soddisfatte alcune condizioni tra cui l'essere state prodotte secondo le GMP e, *in assenza di un audit in situ, risulterebbe difficile verificare se tale condizione è effettivamente soddisfatta.*

## Q&A: Controlli microbiologici per la ripartizione delle sostanze attive

✓ **Q1.** l'azienda ripartitrice deve eseguire su ciascun lotto di prodotto finito di API ripartito, dei controlli microbiologici previsti dalla relativa monografia Eu. Ph.?

**A.** Sì, per le sostanze attive presenti in Eu. Ph., la cui monografia prevede i test microbiologici, l'officina dovrà sempre eseguire tali controlli per dimostrare la *compliance* dell'API ripartito a quanto riportato nella rispettiva monografia.

✓ **Q2:** l'azienda ripartitrice deve eseguire su ciascun lotto di prodotto finito di API ripartito, dei controlli microbiologici non previsti dalla relativa monografia in Eu. Ph., ma attuati dal produttore del principio attivo in base alla ICH Topic Q6A specification?

**A.** Per le sostanze attive per le quali il produttore ha inserito, tra i test di rilascio, anche i test microbiologici, l'officina dovrà sempre eseguire tali controlli in quanto, in accordo alla ICH Topic Q 6 A *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)*, l'inserimento di tale specifica come test di rilascio da parte del produttore può derivare da motivazioni connesse alla criticità della sostanza attiva stessa (decision tree #6)



## Q&A: Controlli microbiologici per la ripartizione delle sostanze attive

- ✓ **Q3.** L'azienda ripartitrice deve eseguire controlli microbiologici (eseguiti come skip test sulla base di appropriati piani di campionamento) su tutti i lotti di tutti gli API ripartiti, anche se non previsti dalla relativa monografia in Eu. Ph. e non eseguiti dal produttore del principio attivo? o è sufficiente una valutazione di Risk Assessment fatta dall'azienda ripartitrice che sancisca la necessità o meno di effettuare analisi microbiologiche?
- A.** Per tutte le sostanze attive per le quali Q1 e Q2 non sono applicabili, l'officina dovrà prevedere di eseguire, come skip test (con una frequenza supportata da opportuno razionale), i controlli microbiologici per dimostrare la *compliance* della sostanza attiva ripartita a quanto riportato nel capitolo generale 5.1.4 della Eu. Ph.



Marisa Delbò

- E-mail: [m.delbo@aifa.gov.it](mailto:m.delbo@aifa.gov.it)
- Telefono + 39 06 5978 4387

w w w . a i f a . g o v . i t



You Tube