

▼ POLITICA SANITARIA

FDA E UE SI ACCORDANO PER IL MUTUO RICONOSCIMENTO DELLE ISPEZIONI GMP

In base a un agreement specifico (Mra), da novembre inizia la road map che porterà entro il 2019 gli ispettori Usa a delegare tutti i sopralluoghi sui siti produttivi europei ai loro colleghi delle agenzie dei Paesi membri e viceversa. Cuddy (Ema): “Siamo ottimisti, l’intesa non salterà”. Reazioni positive dell’industria italiana

► **Maurizio Di Lucchio**
AboutPharma and Medical Devices
mdilucchio@aboutpharma.com

Astorcere il naso, probabilmente, saranno solo le compagnie aeree attive sulle rotte transatlantiche che vedranno sui propri voli molti meno ispettori. Per il resto sembra soddisfare tutti l’Accordo di mutuo riconoscimento con cui la Food and drug administration e la Commissione europea si impegnano a riconoscere reciprocamente i risultati delle ispezioni Gmp (Good manufacturing practices, ovvero norme di buona fabbricazione), condotte da un Paese Ue all’interno del proprio territorio per conto di Fda e viceversa.

L’intesa, denominata Mra (Mutual recognition agreement) è stata siglata il 2 marzo 2017 ma integrata il 23 agosto scorso con un nuovo patto che prevede la totale condivisione, tra Fda e agenzie europee, dei report legati ai controlli effettuati sui siti produttivi di medicinali e principi attivi farmaceutici per la verifica del rispetto delle Gmp. Mettere in comune tutti i dati delle ispezioni implica, naturalmente, anche il condividere informazioni riservate ed evidenzia un livello di fiducia reciproca a cui non si era mai arrivati prima, nonostante Ue e Usa abbiano cominciato a stipulare intese sullo scambio di dati confidenziali fin dal 2003.

LE TAPPE DELL’INTESA

Il Mra prevede una roadmap di cinque anni ed entrerà in vigore dal primo no-

vembre 2017, se a quella data l’Ue avrà completato con esito positivo la propria valutazione dei sistemi di ispezione Fda e se, allo stesso tempo, la Food and drug administration avrà ritenuto le agenzie regolatorie di almeno otto Paesi Ue “capable authority”, ovvero in grado di fare attività ispettiva secondo i criteri previsti dalla legislazione Usa.

“Dal momento che la Fda deve valutare tutti i sistemi nazionali, il Mra prevede che si parta da otto Stati, che saranno resi noti a novembre”, spiega Brendan Cuddy, responsabile Ema per la supervisione e il coordinamento delle ispezioni. “Da dicembre di quest’anno inizierà una fase di transizione che si concluderà il 15 luglio 2019: in quella data, la Food and drug administration dovrà riconoscere ‘capable’ tutti i Paesi membri e saranno eliminati i test di importazione”. Nello specifico, l’autorità americana dovrà dare il suo ok entro il primo marzo 2018 ad altri quattro Stati membri, ad altri due entro il primo giugno, ad altri sei entro il primo dicembre 2018 e agli ultimi otto entro metà luglio 2019. “A quel punto – aggiunge Cuddy – le due parti decideranno se espandere la portata del Mra anche ai prodotti veterinari e, a luglio 2022, l’accordo dovrebbe estendersi anche ai vaccini e agli emoderivati”.

Di fatto, dal prossimo mese gli ispettori europei non dovranno più volare oltreoceano per fare controlli e quelli Fda non

dovrebbero più condurre test nei primi otto Paesi esaminati. È ipotizzabile che tra questi ci sia anche l’Italia, dal momento che, come dice Renato Massimi, direttore Ispezioni e autorizzazioni Gmp medicinali dell’Agenzia italiana del farmaco, “la Fda, durante la valutazione degli Stati membri, ha considerato il sistema ispettivo dell’Aifa nella sua interezza, anche attraverso l’osservazione di ispezioni Gmp eseguite da parte di ispettori presso siti produttivi italiani”.

Tuttavia, l’accordo prevede una clausola di salvaguardia che permetterà tanto alla Fda quanto ai Paesi Ue, in casi eccezionali, di effettuare ispezioni nel territorio della controparte anche dopo l’entrata in vigore del Mra. Presumibilmente, accadrà in particolare quando un’agenzia non sarà in grado di condurre un’ispezione “pre-approval” (ovvero preliminare a una Aic) entro i tempi richiesti dall’altra.

Sul Mra, tuttavia, pende una spada di Damocle. Se al 15 luglio 2019, la Fda non avrà ritenuto “capable” ognuna delle agenzie Ue, l’accordo sarà ritenuto nullo. Ma secondo il responsabile Ema, la probabilità che l’agreement salti è molto bassa. “Si tratta di un accordo che ha vincoli giuridici ed entrambe le parti lo hanno sottoscritto con la speranza che vada a buon fine”, sottolinea Cuddy. “Non vogliamo arrivare alla situazione in cui qualcuno sia costretto a cancellarlo. Naturalmente c’è la possibilità che l’agenzia di un Paese



membro sia considerata non 'capable', ma in quel caso ci sarebbe un piano di azione, da svolgere insieme allo Stato in questione, per portare quegli ispettori al livello di 'capability' richiesto. Siamo però ottimisti perché abbiamo una certa expertise in materia: non dimentichiamo che questo è il sesto accordo di mutuo riconoscimento nel settore farmaceutico tra Ue e Usa e che l'attività di assessment della Fda utilizza, come metro di valutazione, anche il nostro Joint audit programme, che è il programma attraverso il quale gli ispettori di diversi Stati membri Ue si valutano gli uni con gli altri".

Se tutto va come previsto, quindi, saranno due i principali cambiamenti. Il primo, naturalmente, è che non ci sarà più bisogno per gli ispettori di viaggiare da una parte all'altra dell'Atlantico: ad attraversare l'oceano saranno solo i dati. In Italia, per esempio, dal 2015 al 2016 Aifa ha condotto 417 ispezioni su siti di produzione di medicinali per uso umano sul territorio italiano (su una platea complessiva di 264 officine di produzione di farmaci). Con l'entrata in vigore dell'Mra, si sobbarcherebbe anche le verifiche in più richieste da parte dell'Fda, posto che i report già elaborati da Aifa in precedenti ispezioni siano ritenuti non sufficienti. "Invece, a oggi, prima che l'Mra entri in vigore, le due autorità osservano i reciproci report e decidono, in base al rischio, se

andare comunque nei siti già ispezionati oppure rimandare il controllo in un secondo momento. Molte autorità Ue fanno così: è il sistema chiamato risk based approach", spiega il responsabile Ema. Un secondo importante vantaggio è che non ci sarà più la necessità di effettuare i test di importazione.

COME FUNZIONANO LE ISPEZIONI GMP IN ITALIA

Le ispezioni Gmp in Italia sono di solito comunicate in anticipo (ma non è obbligatorio), durano in media 3-5 giorni e possono essere suddivise in preventive (attivazione/riattivazione di officina o reparto produttivo oppure per prodotto specifico), di follow up (per controllare che le prescrizioni delle precedenti ispezioni vengano messe in pratica), periodiche o di revisione generale (che non devono superare il periodo triennale di validità del certificato Gmp), internazionali (eseguite fuori dal territorio nazionale), straordinarie o di controllo (disposte per motivi urgenti di tutela della salute pubblica). Durante i sopralluoghi, spiega Massimi, "si verifica il grado di conformità della produzione e del sistema di controllo ai requisiti Gmp (pubblicati, come per tutti i Paesi Ue, nell'Eudralex volume 4, ndr) e si appura la conformità con quanto autorizzato dall'Aifa. In particolare si

valuta il sistema di qualità e le attività di produzione eseguite, inclusi i reparti produttivi utilizzati. Nel corso delle ispezioni si deve prevedere un riesame completo di tutta l'attività dell'officina che includa anche la verifica delle eventuali azioni correttive adottate a seguito di precedenti ispezioni". Nello specifico, nel corso dell'ispezione "sono osservate le attività produttive, è esaminata la presenza e l'applicazione delle procedure, la disponibilità e la corretta compilazione di altri documenti come registri e schede, è verificato lo stato di manutenzione, efficienza e pulizia di impianti e attrezzature, sono osservati l'abbigliamento e l'operatività del personale e l'esecuzione dei processi". In più, sono presi in esame il livello di pulizia delle aree di stoccaggio e ausiliarie, le modalità di stoccaggio di materiali e prodotti, la razionalità del layout produttivo e dei flussi del personale e dei materiali, i servizi ausiliari e di processo, i controlli ambientali. Nei laboratori, continua il dirigente Aifa, "assume particolare importanza la verifica della convalida dei metodi analitici, la gestione dei campioni e degli standard di riferimento, le modalità di elaborazione e riproduzione dei dati grezzi nonché la gestione dei dati analitici e la loro tracciabilità, la valutazione delle qualifiche e riqualifiche periodiche degli strumenti". Al termine, il team ispettivo redige

▼ POLITICA SANITARIA

Le questioni aperte: norme, fondi e data protection

Che Stati Uniti e Unione europea si deleghino a vicenda le ispezioni Gmp è un traguardo salutato unanimemente con favore. Ma ci sono almeno tre nodi che il Mra non chiarisce a sufficienza. Primo: chi provvede a mettere risorse, umane e finanziarie, per condurre le eventuali ispezioni in più? Secondo: dal momento che le normative Gmp fanno riferimento a fonti diverse, come si agirà per armonizzare le regole? Terzo: c'è sufficiente protezione per i dati confidenziali che le agenzie si scambieranno? Questi argomenti sono stati oggetto di un dibattito promosso il 26 settembre a Milano dal Gruppo di lavoro Life sciences della American chamber of commerce in Italia. Sulla questione dei fondi e delle risorse, il testo dell'accordo rimanda alla reciprocità. In altre parole, un'agenzia prende in carico i costi delle ispezioni dell'altra e viceversa. Ma basterà? "Vi è incertezza sulle modalità applicative – dice Laura Orlando, segretario esecutivo del Gruppo di lavoro, sintetizzando le riflessioni dell'assemblea – ma si è convenuto che il punto andrebbe approfondito, anche vista la grande quantità di siti produttivi di farmaci presenti in Italia". E aggiunge, a seguito di un'ipotesi che la stessa Ema ha suggerito ad AboutPharma, che "alcuni rappresentanti delle aziende hanno confermato che in linea di principio è possibile immaginare che i costi dei controlli possano essere almeno in parte caricati sulle stesse aziende oggetto di ispezione". Per quanto riguarda la necessità di uniformare le normative, "alcuni rappresentanti del gruppo – riferisce Orlando, che è anche partner di Simmons & Simmons – hanno confermato che nella propria esperienza si possono constatare effettivamente delle divergenze in materia di Gmp tra le verifiche Fda e quelle di Ema o Aifa. In particolare è emerso come Fda conduca di solito ispezioni più specificamente sui singoli prodotti mentre Aifa si concentra normalmente su intere linee produttive e macchinari. Potrebbe pertanto essere opportuno che l'intesa raggiunta sia implementata con accordi più specifici volti a raccordare le tipologie di verifica e la rispettiva normativa". Infine, il discorso della protezione delle informazioni confidenziali acquisite tramite le ispezioni. "Sembra che la questione – conclude Orlando – non ponga particolare preoccupazione, anche se ovviamente è inevitabile che, venendo meno la migrazione degli ispettori, quella delle informazioni ponga dei rischi di sicurezza, soprattutto sotto il profilo informatico. Da questo punto di vista, tuttavia, si ritiene che gli standard Usa siano anche più sicuri di quelli europei. Inoltre, sotto il profilo della data protection, le normative statunitensi ed europea sono già largamente allineate perché gemmano entrambe dagli accordi internazionali Trips (Trade related aspects of intellectual property rights)". (Mdl)

la lista delle "deviazioni" e un verbale dell'ispezione. "L'azienda è tenuta a rispondere alle deviazioni riscontrate presentando un piano di risoluzione", continua Massimi. "Se le risposte sono considerate esaustive viene redatta la nuova Determinazione autorizzativa", ma se invece ci sono irregolarità, l'Aifa valuta di volta in volta come agire e nei casi più gravi segnala quanto rilevato alla Procura della Repubblica. "Durante le ispezioni sono stati riscontrati alcuni casi significativi di irregolarità che hanno comportato il ritiro dei lotti o la sospensione della produzione".

FDA E AGENZIE UE: APPROCCI DIVERSI

La Fda segue procedure simili, ma non identiche, a quelle attuate in Europa. Anche la fonte delle Gmp è diversa: per gli Stati Uniti, per esempio, è il title 21 del Code of federal regulations. Con il Mra, le norme andranno verso un'integrazione reciproca. "Durante la fase pre-Mra, l'Ue e la Fda hanno valutato le regole l'uno dell'altro e la dichiarazione congiunta del primo novembre circa l'assessment dei rispettivi sistemi sarà basata in parte anche su una valutazione formale delle

normative", dicono dall'Ema. Ma al di là delle differenze tecniche, ciò che tenderà progressivamente a convergere è l'approccio seguito dagli ispettori. Così almeno la pensano alcune delle aziende che hanno ricevuto nei propri stabilimenti sia visite di squadre ispettive americane che italiane. "Sul territorio italiano, Fda e Aifa si muovono lungo un perimetro diverso", osserva Antonio Magnelli, direttore Global manufacturing division di Chiesi. "L'agenzia americana lavora sulla base del singolo processo ispezionato e lavora su uno specifico reparto: è raro che guardi tutto lo stabilimento a meno che i prodotti non siano realizzati in tutto l'impianto. Si concentra di solito sulle aree comuni, sui laboratori e sul sistema qualità, valutato nella sua interezza. L'Aifa invece, quando deve approvare un sito, non si pone limiti e guarda tutto". Differente, secondo Magnelli, è anche la filosofia adottata. "La Fda, storicamente, si è sempre concentrata di più sulla data integrity, ovvero la parte documentale, e ha valutato con attenzione trial e validazioni. L'Aifa ha privilegiato invece l'analisi dell'impianto, sul campo: non a caso, è anche grazie alle osservazioni dell'A-

genzia che molti siti produttivi italiani hanno mantenuto le proprie tecnologie a un buon livello. Da un po' di tempo a questa parte, i due approcci tendono a incontrarsi e il Mra sarà sicuramente una spinta a un'integrazione ancora maggiore". L'augurio, per il dirigente di Chiesi, è che l'accordo tra Fda e Ue possa fare da battistrada anche per intese con enti regolatori di altri Stati.

A sottolineare l'attenzione dell'Fda per la data integrity è anche **Lucio Miranda**, presidente di **ExportUsa**, società di consulenza per aziende che intendono esportare negli States. "Il mantra è: se non è scritto, non esiste. E il mantra si applica soprattutto sui controlli: devono essere tutti registrati. E deve essere chiaro chi lo ha fatto, quando e che esito ha avuto il controllo. Per esempio, per quanto riguarda il monitoraggio, le imprese hanno il dovere di identificare i rischi del processo produttivo, metterli per iscritto, precisare quali misure sono state messe in atto per controllarli e specificare quali sono i piani in caso di problemi. E tra i tanti elementi che vanno indicati nel manuale Gmp ci devono essere anche le procedure per la gestione delle criticità



ABOUTPHARMA

anche ai plant produttivi di ottimizzare le proprie risorse, snellendo l'attività di programmazione e gestione delle attività di manufacturing. In più, avrà ricadute importanti anche in termini di qualità dei prodotti e tempestività dell'attività di vigilanza".

Accoglie con favore la notizia anche il mondo del contract manufacturing. "Gli ispettori - riconosce il presidente di Zeta Farmaceutici, Cesare Benedetti - ci hanno spesso fatto capire le piccole cose su cui non eravamo perfetti e ci hanno progressivamente aiutato a crescere: ecco perché credo che sia un grande vantaggio che la Fda si affidi a soggetti come l'Aifa". Un altro segmento interessato dal Mra è quello dei produttori di principi attivi, composto in Italia da 81 imprese, che realizzano negli Usa il 40% del proprio fatturato estero. "Un vantaggio evidente sarebbe quello di subire un minore numero di ispezioni", osserva Gian Mario Baccalini, presidente di Aschimfarma, associazione nazionale delle materie prime farmaceutiche aderente a Confindustria. "Questo consentirebbe alle agenzie stesse di dedicare più risorse a ispezionare siti produttivi in aree geografiche che presentano più rischi per il rispetto delle Gmp". Il riferimento è in particolare a Paesi emergenti come India e Cina, anche se, stando ai dati Ema, il tasso di irregolarità rilevate dalle ispezioni delle agenzie europee alle aziende produttrici di farmaci in Paesi terzi - non solo in Asia, quindi - è piuttosto basso: solo il 3% dei 449 siti ispezionati durante il 2015 non ha ricevuto un certificato Gmp. "Non è un caso - continua Baccalini - se la Fda ha aperto branch a Mumbai e Pechino: desidera dedicare più attenzione. E c'è un lungo elenco di warning letter che dimostra un minore livello di controllo in quelle zone. Per una competizione ad armi pari, le regole del gioco devono essere le stesse a livello mondiale". ▴

post-vendita: questo discorso vale anche per i produttori di medical device". La Fda ha comunicato che l'80% delle warning letter inviate nel 2015 e nel 2016 riguardava la data integrity e che l'Italia è uno dei quattro Paesi (insieme a Cina, India e Giappone) in cui sono stati riscontrati più problemi al riguardo. Certo, quello dell'integrità dei dati non è un elemento che le agenzie regolatorie hanno messo sotto la lente di ingrandimento di recente. Ma il rigore su questo aspetto è cresciuto all'aumentare della digitalizzazione. "Gli ispettori controllano che i dati sottoposti alle autorità siano integri, cioè veritieri, completi, accurati in particolare la documentazione in formato elettronico che può essere facilmente manipolabile se il sistema informatico non è sicuro", fa notare Claudio Gambiero, amministratore delegato di Quality Systems, azienda di consulenza specializzata anche nella preparazione delle ispezioni Gmp. "Ecco perché il grosso di un'ispezione si svolge nei laboratori di controllo qualità, dove ci sono molti dati grezzi critici in formato elettronico e quindi vengono passati al setaccio i file all'interno dei sistemi computerizzati".

LE REAZIONI

A prescindere dalle forme che assumerà, il "matrimonio" è visto da molti dei protagonisti del pharma italiano come un fattore di crescita. "Rendere chiare e uniformi le regole è un'enorme semplificazione, oltre che un vantaggio in termini di tempi e di costi", afferma il ceo di Dompé, Eugenio Aringhieri. "Noi ci stiamo preparando al lancio di un farmaco biotech negli Usa e a breve riceveremo la visita della Fda: se ci fosse già ora un unico ente che garantisce gli standard di qualità, sarebbe un grande beneficio". Dello stesso tono anche i produttori di farmaci generici, che sul territorio italiano lavorano su 37 siti produttivi (con riferimento alla platea di aziende rappresentate da Assogenerici), 9 dei quali "Fda approved". Secondo il presidente di Assogenerici, Enrique Häusermann, "la prima conseguenza sarà l'eliminazione delle doppie ispezioni sul territorio nazionale e la condivisione dei report ispettivi consentirà alle autorità di focalizzare l'attenzione sui siti produttivi più ad alto rischio, ottimizzando le risorse a disposizione. Ricevere ispezioni da un solo ente regolatorio permetterà peraltro

Parole chiave

Ispezioni, Gmp

Aziende/Istituzioni

Fda, Ema, Aifa, Dompé, Assogenerici, Quality Systems, ExportUsa, Chiesi, Zeta Farmaceutici, Aschimfarma, American chamber of commerce in Italia, Simmons & Simmons