

Ispezioni da remoto: tra necessità e opportunità



I Distant Assessment sono uno strumento essenziale per condurre valutazioni in contesti emergenziali. Tuttavia, non possono completamente sostituirsi, a detta delle autorità regolatorie, alle ispezioni in presenza. Se ne è discusso nel corso di un webinar organizzato da ISPE Italy Affiliate

Le ispezioni da remoto o Distant Assessment (DA), già note e marginalmente impiegate, sono diventate in contesto pandemico l'unico strumento possibile per garantire la sorveglianza e la supervisione da parte degli enti regolatori della attività produttive e distributive, assicurando continuità alla filiera di farmaci e servizi. Per gli addetti ai lavori non sono una realtà nuova: impiegate come opportunità, già dal 2018 a seguito dell'emis-

sione di specifici documenti da parte dell'OMS, PIC/S ed EFPIA, le ispezioni da remoto sono diventate una necessità con il *break-out* di SARS-CoV-2. «Nel 2020 - spiega **Mirka Broccato**, QP&GMP Executive Consultant di LifeBee, in occasione del seminario *Ispezioni da remoto: una necessità o una nuova opportunità?* organizzato da ISPE Italy Affiliate - EMA si è aperta all'opportunità di ispezioni da remoto al fine di continuare a svolgere azioni di sorveglianza

sulle Officine Farmaceutiche e di valutazione dei fornitori di API. Disposizioni recepite anche da AIFA, che si è prontamente attivata con il rilascio di linee guida sulle diverse fasi di attuazione di una ispezione GCP e sui requisiti per ispezioni da remoto di tipo GMP, ovvero di conformità alle Norme di Buona Fabbricazione, e di tipo GDP, inerenti cioè alle Buone Pratiche di Distribuzione. Pratiche, come dichiarato da EFPIA, che devono svolgersi in un clima collaborativo tra aziende e istituzioni, ma che tuttavia presentano alcune criticità, prima fra tutte la condivisione di documenti, spesso impegnativa nella preparazione e gestione». Alla fine del 2021 l'ICMRA, di cui fanno parte anche FDA, EMA, OMS, ha concertato un Working Group ed emesso un Reflection Paper riportante il punto di vista delle Autorità sulle ispezioni da remoto. «È emerso all'unanimità - aggiunge Broccato - che esse non possono sostituirsi alle ispezioni *on site*, a causa anche di alcuni limiti attinenti, ad esempio, all'importante presenza di documentazione cartacea nelle Officine, alla difficoltà a condividerla in mancanza di adeguata strumentazione e tools IT, nello specifico di piattaforme dedicate, o di cogliere aspetti e anomalie interni alla struttura. Tuttavia, le ispezioni da remoto restano un mezzo imprescindibile in condizioni di impossibilità ad attuare spostamenti e un valido strumento aggiuntivo in caso di valutazioni di Applicant Assessment o di verifica di azioni preventive o correttive successive a una pregressa ispezione *on site*».

Il caso delle autorità eurasiatiche

L'Unione Economica Eurasiatica (UEE), costituita nel 2014-2015, unisce 5 Paesi: Russia, Bielorussia, Kazakistan, Armenia e Kirghizistan. Ogni azienda che desidera essere presente con la propria attività produttiva nella regione deve presentare apposita domanda attenendosi alle procedure nazionali, specifiche del Paese, e in seguito fare domanda di AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) generalizzata o in mutuo riconoscimento in tutta l'area UEE, oppure presentare domanda di autorizzazione centralizzata con procedura EAEU (Drug Registration in the Eurasian Economic Union). Da gennaio 2026 saranno, infatti, rilasciate solo autorizzazioni all'immissione in commercio in accordo con le procedure

eurasiatiche. «In questa fase transitoria, dal 2021 al 2025 - dichiara Elena Pedretti - i Paesi membri dell'Unione Eurasiatica sono tenuti ad armonizzare le proprie procedure nazionali con la procedura eurasiatica. Nel frattempo, vige il riconoscimento reciproco di certificati GMP nazionali degli stati EAEU e/o certificati GMP della EAEU in caso di modifiche ai dossier di registrazione e/o di rinnovo del certificato di registrazione nazionale per i farmaci della EAEU. Il certificate GMP russo si riferisce a un prodotto specifico, ciò implica che l'autorità regolatoria ispezioni l'officina produttiva per ogni singolo medicinale, a differenza del GMP certificate EAEU che è di sito; quindi, copre tutte le

specialità/forme medicinali oggetto dell'ispezione. Attualmente la Russia sta premendo affinché il GMP eurasiatico possa fare riferimento a una lista di specialità farmaceutiche e non a un singolo prodotto». La necessità di ispezione da parte di Paesi eurasiatici può nascere da diverse ragioni: una nuova *submission* nazionale, meritevole di ispezione nel caso in cui l'Autorità non abbia ancora completato la transazione normativa da nazionale a eurasiatica, "invalidando" il certificate GMP EAEU; la modifica di un *normative document* o variazioni regolatorie al dossier di registrazione; la richiesta autonoma e proattiva del titolare AIC (Autorizzazione all'Immissione al Commercio)

Un esempio particolare

Il webinar si è concentrato sulla realtà delle ispezioni da remoto condotte in Paesi eurasiatici (vedere il paragrafo più in alto). Una situazione complessa a causa della diversità linguistica e culturale, ma anche dei diversi aspetti di attenzione alle GMP da parte delle autorità regolatorie. «È fondamentale - spiega **Elena Pedretti**, Quality Assurance Manager di E-Pharma (Trento) - avviare una pre-ispezione rispetto a quella ufficiale delle autorità e, in questo contesto, il titolare AIC ha un ruolo chiave, funge infatti da facilitatore nella relazione fra l'autorità regolatoria e l'officina produttiva/terzista. Al pari è importante



«Nel 2020, EMA si è aperta a questa possibilità, per continuare a svolgere azione di sorveglianza»

Mirka Broccato,
LifeBee

la scelta del team degli interpreti (almeno due) che hanno il compito di mediazione culturale, non solo linguistica, pertanto devono avere esperienza in ambito farmaceutico. Inoltre può essere necessario predisporre dei materiali da utilizzare in caso di emergenza, quali una mappatura della copertura della trasmissione dei da-



«È fondamentale avviare una pre-ispezione rispetto a quella ufficiale delle autorità»

Elena Pedretti
E-Pharma

ti dell'azienda e video di emergenza, possibilmente di singole stanze/locali, eventualmente organizzando anche dei test preliminari». I documenti cartacei e le informazioni richieste, con variazioni possibili da Paese a Paese, sono corposi: in linea generale includono SMF (Site Master File), Manufacturing Licence, GMP certificate, lista dei reclami (tutti i prodotti), lista dei prodotti, Letter of consent (accettazione dell'ispezione), Power of Attorney (accettazio-

ne dell'azienda ad affidare a una società operante sul territorio russo di agire in proprio conto) firmato, comunicazione ufficiale dell'ispezione (di norma disponibile circa 160 giorni lavorativi prima della data effettiva), proposta di *time slot* (comunicata all'incirca 20 giorni lavorativi dopo l'avviso ufficiale). All'ispezione segue il *wrap up* finale, anche questo variabile da Paese a Paese: la Russia, per esempio, rilascia le osservazioni giorno per giorno poi riepilogate al termine dell'ispezione con indicazione/assegnazione di criticità temporanea; il Kazakistan comunica la lista di osservazioni all'ultimo giorno, già con assegnazione della criticità, inviata al referente AIC in formato PDF in lingua russa, firmata dalle autorità ispettive con richiesta restituzione firmata da parte dell'azienda; l'Armenia comunica la lista di osservazioni

l'ultimo giorno con assegnazione di criticità. Anche in merito al *follow-up* le indicazioni da parte delle autorità sono specifiche e funzionali alle normative dei diversi territori. «Dunque, le autorità regolatorie di area eurasiatica - aggiunge Pedretti - adottano un approccio molto vicino alle GMP europee, le barriere linguistiche sebbene vadano considerate, non costituiscono uno scoglio insormontabile. Un'ispezione da remoto richiede un elevato impegno in fase di preparazione e pianificazione, tuttavia, un'accurata programmazione preventiva e precedente l'ispezione consente di presentare l'officina produttiva e il sistema di qualità che la gestisce in modo efficace, anche nell'impossibilità di condurre un'ispezione in sito».

La gestione futura degli audit da remoto

Gli audit da remoto possono essere un sistema di monitoraggio anche dei fornitori di materiali e di servizi di cui l'azienda usufruisce. «Parliamo di fornitori a impatto GMP - precisa **Francesca Conserva**, QA Supervisor e Quality Operations Investigations BU, Thermo Fisher Scientific - è pertanto fondamentale selezionare partner/produttori di eccipienti, principi attivi o servizi in grado di supportare efficacemente il lavoro quotidiano e le specifiche esigenze aziendali. Per profilare il fornitore più adatto, occorre innanzitutto stilare una lista di caratteristiche da cui il fornitore/produttore non può prescindere e verificare i requisiti qualitativi per poter rispondere alle diverse esigenze.

Definizione di rischio di un produttore di API: alcuni esempi pratici

La definizione dei rischi si basa sulle valutazioni di specifici parametri. Il primo aspetto da considerare sono sicuramente le generalità del produttore di API: dove è collocato, il possesso di specifiche skill e requisiti per soddisfare le necessità produttive/di acquisto, la solidità dell'azienda, la capacità di soddisfare la richiesta/bisogno dell'azienda. Occorrerà poi valutare il sistema di gestione qualità, ovvero se il fornitore è conforme alle GMP.

«L'uso di un questionario pre-ispettivo - consiglia Francesca Conserva - può essere utile per valutare preventivamente la struttura dell'azienda, unitamente all'esame di rapporti di precedenti audit nel caso in cui non dovesse trattarsi di un nuovo produttore/fornitore e di eventuali adempimenti a CAPA (Corrective Action and Preventive Action) segnalate. Infine, è bene valutare le autorizzazioni e le certificazioni di cui il fornitore è in possesso, per

esempio il certificato GMP, l'approvazione FDA, il certificato di tipo ISO. Sono poi da tenere in debito conto le generalità dell'API, cioè l'origine animale, vegetale o chimica della sostanza cui si correla un diverso rischio per il produttore, ma anche la complessità dell'analisi e della forma farmaceutica del finito, la quantità prodotta per anno, la capacità del produttore di rispettare le necessità di acquisto e, di conseguenza, di produzione di sito».

Queste valutazioni consentiranno la stesura di un *technical agreement* e la messa a punto di un audit da remoto o *on site*».

Identificare le criticità

I fornitori GMP, oggetto di ispezione, possono comprendere fornitori di materiali (quali materie prime, come API ed eccipienti; materiale di confezionamento primari e secondari; materiali ausiliari di produzione come elementi filtranti, disinfettanti standard per la *cleaning* di reparti e laboratori; materiali per analisi di laboratorio come reagenti o terreni), e fornitori di servizi interni (quali certificazione di attività intere tra cui qualifiche, convalide, manutenzioni, test control, pulizia, servizi IT) e fornitori di servizi esterni (quali stoccaggio, distribuzione, trasporto, auditing, consulenza audit). Gli



«Per profilare il fornitore più adatto, occorre stilare una lista di quelle che devono essere le sue caratteristiche imprescindibili»

Francesca Conserva,
Thermo Fisher Scientific

TABELLA 1 – CHECK-LIST APPROCCIO QUALITATIVO

PRODUTTORE - GENERALITÀ			
PARAMETRO	CHECK	SÌ	NO
Collocazione geografica	La collocazione geografica permette facilità di comunicazione e di relazione?		X
Capacità produttiva Vs richiesta	L'azienda è potenzialmente in grado di assicurare la produzione degli API in accordo alle richieste aziendali?	X	
Solidità aziendale	L'azienda mostra una solidità tale da assicurare una <i>business continuity</i> ?	X	

Fonte: Francesca Conserva, "Ispezioni da remoto: una necessità o una nuova opportunità?", ISPE Italy Affiliate

audit, invece, possono essere suddivisi in quattro tipologie: *due diligence, on site, by mail, da remoto*. «Per stabilire il livello di criticità di un proprio produttore - afferma Francesca Conserva - è necessario operare utilizzando una scala di valutazione che tenga conto di alcuni aspetti importanti per il processo di qualifica: il tipo di servizio/fornitore (materiali o servizi), le macro aree di interesse (azienda, prodotto, servizio), i parametri di riferimento per ogni macro area, i diversi gradi di criticità (critico, non critico), mettendo a punto un'analisi di Risk Assessment. L'insieme di queste misurazioni aiuta a definire l'identikit del fornitore, che permetta di valutare se è in grado di soddisfare, oppure no, le richieste e necessità dell'azienda e di conseguenza essere qualificato per la fornitura o servizio prescelto». Per strutturare una scala di criticità è necessario, come prima cosa, inquadrare il problema e identificare i contesti a rischio e il livello di rischio correlato, strutturare un team di riferimento multidisciplinare con competenze ed *expertise* differenti tale da individuare le potenziali criticità, definirne la scala di ri-

schio, stabilire tempistiche, criteri qualitativi e modalità dell'audit: *on site, by mail, da remoto*.

La documentazione

La valutazione deve basarsi sull'analisi di documenti specifici: il DMF (Drug Master Filing), il CEP (Certificate European Pharmacopoeia), le informazioni del certificato di analisi, la scheda di sicurezza, la natura e concentrazione dei solventi residui, l'esito del Risk Assessment nitrosammine, l'assenza di rischio TSE/RSE, l'assenza di derivati OGM, così come di glutine, lattosio, caseina, aflatoxine, allergeni. Tali informazioni consentono di strutturare una *check-list* di approccio qualitativo utile a misurare in maniera preliminare i parametri in analisi sulla base della numerosità di risposte sì-no (**Tabella 1**) e, dunque, a definire tre tipi di fornitori: ad alta criticità nel caso in cui si rilevi un elevato numero, pari a circa 7-8, di risposte negative; a media criticità con 4-6 risposte negative e a criticità bassa se il numero di risposte negative scende oltre questa soglia. Un esempio di *tool* per la valutazione/applicazione quantitativa delle criticità del

fornitore di servizi è rappresentato dalla FMEA (Failure Mode Effect & Analysis): uno strumento che consente all'azienda di rilevare i possibili effetti generati dalle criticità e dei rischi che comportano. Ovvero il rischio associato, rappresentato per esempio dal ricorso a un fornitore che non opera in accordo con gli standard qualitativi richiesti e i cui fattori, classificati mediante scale di valori, definiscono un Indice di Priorità di Rischio (IPR), l'accettabilità del rischio stesso e le azioni correttive/migliorative per i servizi a maggiore criticità. La FMEA, la cui analisi si articola in 5 fasi, consente di individuare anche le possibili cause di guasto. «La fase preliminare - prosegue Conserva - analizza comportamenti o processi oggetto di studio. La fase qualitativa si concentra sull'esame delle modalità e delle cause di guasto. La quantitativa definisce gli IPR e le priorità di intervento. La correttiva identifica le necessarie azioni per ridurre il rischio. L'ul-

tima fase di misurazione valuta le azioni intraprese. L'esercizio consente di valutare la gravità del difetto sul processo, la probabilità che si manifesti e la capacità di rilevare il tipo di guasto sfruttando tutti gli strumenti e le strumentazioni a supporto, il cui risultato finale è la moltiplicazione dei tre parametri di gravità, probabilità e di rilevabilità». Questo dato finale permette di ottenere un indice di priorità, utile a stabilire i fornitori più o meno critici in funzione di una classe di punteggio, dove 1 corrisponde a un grado di soddisfacimento abbastanza buono, in cui tutti i requisiti sono completi, 2 indica un raggiungimento sufficiente e 3 il livello più rischioso in cui sono assenti i requisiti conformi al parametro di riferimento (**Tabella 2**). Passo successivo è l'assegnazione di valori secondo l'indice di criticità (IC), che è pari al prodotto di uno o più parametri considerati nella loro globalità, utile a definire l'IC del fornitore. La stessa analisi applicati-

va può essere adottata anche per la valutazione della criticità degli eccipienti, come fatto per l'API, in relazione ai vari parametri di riferimento: complessità dell'analisi, origine, forma farmaceutica del prodotto finito, impatto sulla qualità del prodotto finito in funzione dell'eccipiente, quantità utilizzata/anno, tossicità in rapporto alla quantità utilizzata, dove la criticità è valutata con un indice moltiplicativo, seppure sia possibile anche l'applicazione della sommatoria a discrezione dell'azienda. Stabilire la criticità di fornitore e servizi è la chiave per: individuare criteri e standard qualitativi, atti a determinare modalità e tempistiche di audit. «In caso di fornitori a bassa criticità - precisa Conserva - potrebbe essere programmato un audit da remoto o un paper audit ogni 5 anni e 6 mesi, per un fornitore a media criticità l'audit potrebbe essere *on site* o da remoto ogni 4 anni e 5 mesi. Per fornitori ad alta criticità *on site* ogni 3 anni e 3 mesi. Per arrivare a un'adeguata gestione degli eccipienti a medio e alto rischio, l'analisi deve estendersi anche ai seguenti aspetti: verifica dell'efficacia del sistema di qualità, competenza e qualifica del personale, *job description* e programmi di *training*, tracciatura materie prime, qualifica produttori/fornitori e programmi di audit, sistema di Controllo Qualità e sistema indipendente, tracciatura di *records* e gestione campioni, gestione reclami e recall, gestione *change* e deviazioni, convalide, controlli e monitoraggio ambientali. Resta inteso che il Risk Assessment dell'ec-

I “must” delle Officine Farmaceutiche

Ci sono procedure dalle quali le Officine Farmaceutiche non possono esimersi: il Change Control, il Quality Agreement, l'esame/segnalazione di reclami da fornitori, la gestione dell'ispezione dei fornitori compreso il recepimento da terze parti, la valutazione e determinazione del profilo di rischio dei vari produttori di API, eccipienti, materiali di confezionamento, servizi, i Supplier Audit Management Program e i Supplier Audit Management during emergency situation sono fra queste. «Come ultima azione - raccomanda Francesca Conserva - resta fondamentale il monitoraggio di diversi contesti, quali la valutazione qualitativa comprendente n° reclami, deviazioni, lotti, resi, respinti, gli

esiti di audit periodici e le successive CAPA, le valutazioni analitiche in rispondenza alle specifiche richieste e la valutazione commerciale, ovvero la stabilità del prezzo in fase contrattuale, puntualità, disponibilità, flessibilità, facilità di comunicazione con il fornitore. Gli audit da remoto potrebbero essere utilizzati anche per fornitori che non presentano criticità interne all'azienda, come fornitori di servizi diversi da API o CMO, fornitori storici e/o anche con un IC più elevato, se precedenti audit hanno sempre dato esito positivo o se non sono mai state riscontrate anomalie. L'audit da remoto può essere una valida alternativa anche nel caso in cui non ci siano strutture da verificare».

TABELLA 2 – CRITICITÀ FORNITORE DI SERVIZI

FATTORE	PUNTEGGIO	DESCRIZIONE
Gravità	1	Le attività del fornitore hanno impatto indiretto sulla qualità del prodotto
	2	Le attività del fornitore hanno impatto sulla qualità del prodotto a livello analitico o produttivo
	3	Le attività del fornitore hanno impatto sulla qualità del prodotto a livello analitico e produttivo
Probabilità	1	Fornitore utilizzato da più di 5 anni, molto affidabile
	2	Fornitore utilizzato da meno di 5 anni
	3	Fornitore nuovo o con storico reclami negativo
Rilevabilità	1	Il report conclusivo e relativo all'attività svolta viene redatto dall'azienda, compilato dal fornitore e approvato dall'azienda
	2	Il report conclusivo e relativo dell'attività svolta viene redatto e compilato dal fornitore e approvato dall'azienda
	3	Il report conclusivo e relativo dell'attività svolta è rappresentato da un certificato emesso dal fornitore che non prevede approvazione da parte dell'azienda

Fonte: Francesca Conserva, "Ispezioni da remoto: una necessità o una nuova opportunità?", ISPE Italy Affiliate

ciante deve interfacciarsi con quello del prodotto, completando l'analisi con un Risk Assessment di prodotto specifico».

Il punto di vista di AIFA

L'audit da remoto è stata una "opzione" sfruttata da AIFA nel corso della pandemia in specifiche occasioni, quali: ispezioni urgenti a siti produttivi di API o medicinali impiegati per Covid-19; valutazione di nuove linee o modifiche essenziali di siti noti; ispezione di nuovi siti dedicati a produzioni più semplici e/o a rischio medio basso con l'intento di una ispezione in loco all'inizio della produzione, compatibilmente al contesto sanitario. Non si è fatto ricorso a questa pratica in caso di ispezioni di revisione generale, ispezione GMP o di produzioni critiche, non ritenendo la procedura adeguata a cogliere situazioni collaterali, comunque rilevanti, quali la visibilità totale del campo di azione, le

conversazioni fra il personale, il linguaggio del corpo che fornisce informazioni aggiuntive, gli odori che potrebbero fornire informazioni su solventi o possibili rischi di *cross-contamination*. L'ispezione da remoto è stata spesso complicata in caso di ispezioni a Paesi terzi a causa della differenza di fuso orario o linguaggio. «Indipendentemente dal contesto - fa sapere **Marisa Delbò** quale rappresentante di AIFA dove è stata responsabile dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio - le ispezioni da remoto sono procedure complesse: richiedono una prevalutazione di fattibilità caso per caso, tenendo conto di diversi fattori quali la sostanza attiva interessata, la criticità delle operazioni di fabbricazione e così via. In caso di esito positivo, in accordo alle procedure EMA, viene rilasciato il certificato GMP che chiarisce che è stata fatta un'ispezione da remoto a causa dell'emergenza Covid e che sarà

seguita da un'ispezione di verifica *in loco*. Nel caso in cui non sia possibile emettere il GMP, verrà generato un *clock-stop* fino al momento dell'ispezione *in loco*, mentre in caso di mancata *compliance* vengono adottate azioni regolatorie appropriate, comuni a quelle eseguite in presenza». Da marzo 2020 a fine 2021, AIFA ha condotto 16 ispezioni da remoto, concluse con esito positivo a eccezione di una per rinuncia dell'azienda. Tutte le aziende si sono dimostrate disponibili alle richieste di AIFA, fermo restando che le ispezioni da remoto restano sfidanti, tanto più se intervengono ispettori di Paesi terzi con cui è necessario un coordinamento. «Nel periodo pandemico, le ispezioni da remoto - conclude Delbò - sono state essenziali per la verifica di alcune produzioni ed è ancora attuale per ispezioni e Officine in Paesi terzi, tuttavia per efficienza non possono sostituirsi alle normali ispezioni in presenza».