

Buna practică de distribuție angro a medicamentelor

- CURS -

9 decembrie 2019

Ce își propune cursul?

Abordarea unor aspecte practice privind aplicarea cerințelor
Ghidului privind buna practică de distribuție angro a medicamentelor

- ▶ Calificarea furnizorilor
- ▶ Managementul riscului *în domeniul calității*
- ▶ Aplicarea principiilor managementului riscului pentru activitățile de calificare și validare

Calificarea furnizorilor

Cerințele Ghidului - art. 22 privind constituirea stocurilor de medicamente:

- ▶ Distribuitorii angro trebuie să își constituie stocurile de medicamente numai de la persoane care dețin, la rândul lor, autorizație de distribuție angro sau care dețin o autorizație de fabricație
- ▶ Dacă medicamentele sunt obținute de la un alt distribuitor angro, distribuitorul angro care le primește trebuie să verifice dacă furnizorul respectă principiile și ghidul privind buna practică de distribuție și dacă deține o autorizație
- ▶ Dacă medicamentele sunt obținute prin brokeraj, distribuitorul angro trebuie să verifice dacă brokerul este înregistrat și dacă acesta respectă prevederile aplicabile

Calificarea furnizorilor

□ Când?

Calificarea și aprobarea furnizorilor se realizează înainte de orice achiziție de medicamente.

Este necesară evaluarea gradului de conformitate, a competenței și a credibilității furnizorilor noi.

□ Cum?

Procesul trebuie controlat printr-o procedura.

Documente solicitate sau verificarea în baza de date națională și europeană:

- Autorizație de distribuție angro/Certificat GDP
- Autorizație de fabricație/Certificat GMP
- Dovada înscrierii în registrul național al brokerilor de medicamente
- Pentru medicamentul aprovizionat: APP/AIP/ANS
- Auditarea furnizorilor

https://www.anm.ro/_/INSPECTIE/Unitati%20de%20distributie%20angro%20autorizate,%20actualizare%20la%2006.09.2019.pdf

<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/view/common/GDPHomePage.xhtml>

Calificarea furnizorilor

❑ *Care sunt ieșirile procesului?*

Rezultatele procesului trebuie documentate și reverificate periodic (furnizorii sunt monitorizați continuu)

- Lista furnizorilor aprobați (întocmită, aprobată și actualizată continuu)
- Nomenclatorul de produse

<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/view/gdp/searchGDPNcr.xhtml?search=nonCompliance>

❑ *Cine răspunde de proces?*

Persoana responsabilă trebuie să se asigure că furnizorii și clienții sunt aprobați

Calificarea furnizorilor

Reducerea riscurilor privind:

- ▶ Medicamente falsificate/produse care nu provin din lanțul legal de aprovizionare
- ▶ Medicamente care nu sunt puse pe piață în conformitate cu prevederile legale aplicabile
- ▶ Aprovizionarea de la persoane care nu dețin dreptul legal de furnizare
- ▶ Defecte de calitate
- ▶ Aprovizionare de produse depozitate/transportate în condiții necorespunzătoare
- ▶ Retrageri

Produse destinate îngrijirii sănătății Calificarea furnizorilor

❖ *Dispozitive medicale*

Legislație aplicabilă:

- Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicata - Titlul XX- Dispozitive medicale, tehnologii si dispozitive asistive
- Ordinul ministrului sănătății nr. 1008/2016 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a titlului XX din Legea nr. 95/2006 privind reforma in domeniul sănătății, referitoare la avizarea activităților in domeniul dispozitivelor medicale.

Aviz de funcționare pentru activități în domeniul dispozitivelor medicale

Produse destinate îngrijirii sănătății Calificarea furnizorilor

❖ Dispozitive medicale

▶ Documente solicitate:

Producător: Certificat ISO 13484:2016, Certificat de conformitate emis de un organism de certificare acreditat

Distribuitor: Aviz de funcționare pentru activități în domeniul dispozitivelor medicale

Importator: Aviz de funcționare pentru activități în domeniul dispozitivelor medicale (importatorul poate fi sau nu reprezentantul autorizat al producătorului pe teritoriul UE)

Produse destinate îngrijirii sănătății

Calificarea furnizorilor

❖ Dispozitive medicale

▶ Punerea pe piață a dispozitivelor medicale - legislație aplicabilă

- Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului din 5 aprilie 2017 privind dispozitivele medicale, de modificare a Directivei 2001/83/CE, a Regulamentului (CE) nr. 178/2002 și a Regulamentului (CE) nr. 1223/2009 și de abrogare a Directivelor 90/385/CEE și 93/42/CEE ale Consiliului
- Regulamentul (UE) 2017/746 al Parlamentului European și al Consiliului din 5 aprilie 2017 privind dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro și de abrogare a Directivei 98/79/CE și a Deciziei 2010/227/UE a Comisiei
- HG Nr. 55 din 29 ianuarie 2009 privind dispozitivele medicale implantabile active, cu modificările și completările ulterioare
- H.G. nr. 54 din 29 ianuarie 2009 privind condițiile introducerii pe piața a dispozitivelor medicale, cu modificările și completările ulterioare
- Ordinul ministrului sănătății nr. 1009/2016 privind înregistrarea dispozitivelor medicale în baza națională de date

Produse destinate îngrijirii sănătății

Calificarea furnizorilor

❖ Dispozitive medicale

▶ ANMDMR - Baza Națională de Date a Dispozitivelor Medicale

<https://www.anm.ro/nomenclator-dm/>

Înregistrarea dispozitivelor medicale la introducerea pe piață

Producătorul sau reprezentantul autorizat al producătorului stabilit în România are obligația să se înregistreze la ANMDM când introduce pe piața următoarele tipuri de dispozitive medicale:

- a) dispozitive medicale din clasa I, inclusiv cele sterile și/sau cu funcție de măsurare;
- b) dispozitive medicale fabricate la comandă și dispozitive medicale implantabile active fabricate la comandă;
- c) sisteme și pachete de proceduri prevăzute la art. 29 din HG nr. 54/2009;
- d) dispozitive medicale pentru diagnostic in vitro.

Notificarea dispozitivelor medicale la punerea în funcțiune

(1) Producătorul, reprezentantul autorizat al producătorului, importatorul sau distribuitorul stabilit în România sau în orice alt stat membru are obligația să notifice ANMDM punerea în funcțiune pe teritoriul României a următoarelor tipuri de dispozitive medicale:

- a) dispozitive medicale din clasele IIa, IIb și III;
- b) dispozitive medicale pentru diagnostic in vitro care fac obiectul anexei nr. 2 la HG nr. 798/2003;
- c) dispozitive medicale pentru diagnostic in vitro de autotestare;
- d) dispozitive medicale implantabile active.

Produse destinate îngrijirii sănătății

Calificarea furnizorilor

❖ Dispozitive medicale

Documente solicitate pentru dispozitivul medical aprovizionat:

- ▶ Dovada înregistrării/notificării sau verificarea Bazei Naționale de Date a Dispozitivelor medicale
- ▶ Certificat de conformitate
- ▶ Declarație de conformitate

Autoritate Competentă:

ANMDMR

Produse destinate îngrijirii sănătății

Calificarea furnizorilor

❖ *Suplimente alimentare*

Legislație aplicabilă

- ❑ **Ordinul 1069 / 2007 al Ministerului Sănătății Publice** -pentru aprobarea Normelor privind suplimentele alimentare publicat în Monitorul Oficial Nr. 455/ 05.07.2007 se referă la suplimentele alimentare pe bază de vitamine și minerale sau amestecul acestora și transpune Directiva CE 46 / 2002
- ❑ **Ordinul comun 1228 / 2005 / 244 / 63 / 2006 al Ministerului Agriculturii, Pădurilor și Dezvoltării Rurale, al Ministerului Sănătății Publice și al Autorității Naționale Sanitar Veterinare și pentru Siguranța Alimentului** -pentru aprobarea Normelor tehnice privind comercializarea suplimentelor alimentare predozate de origine animală și vegetală și/sau a amestecurilor acestora cu vitamine, minerale și alți nutrienți
- ❑ **Ordinul comun 244 / 401 / 2005 al Ministerului Agriculturii, Pădurilor și Dezvoltării Rurale și a Ministerului Sănătății** -privind privind prelucrarea, procesarea și comercializarea plantelor medicinale și aromatice utilizate ca atare, parțial procesate sau procesate sub formă de supliment alimentare predozate

Documente

Aviz/Certificat de notificare

Atenție! etichetarea

Autorități competente

Ministerul sănătății

Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Bioresurse Alimentare - IBA

Produse destinate îngrijirii sănătății Calificarea furnizorilor

❖ Produse cosmetice

Legislație aplicabilă:

REGULAMENTUL (CE) NR. 1223/2009 AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI din 30 noiembrie 2009 privind produsele cosmetice

Documente solicitate:

Notificare în Portalul European CPNP

Autoritate competentă:

Ministerul Sănătății

Managenetul riscului

Proces sistematic de **evaluare, control, comunicare și re-evaluare a riscurilor** în domeniul calității. (Ghid ICH Q9)

Principiile fundamentale ale managementului riscului în domeniul calității:

- ▶ Evaluarea riscului în domeniul calității trebuie să se bazeze pe cunoaștere științifică și să se raporteze în final la protecția pacientului; și
- ▶ Nivelul de efort, formalizare și documentare a procesului de management al riscului în domeniul calității trebuie să fie proporțional cu nivelul de risc

Managementul riscului

Avantajele utilizării abordării bazate pe principiile managementului riscului:

- ▶ o mai bună cunoaștere și înțelegere a etapelor proceselor (distributie, fabricație etc) prin identificarea etapelor critice și a factorilor de risc asociați;
- ▶ poate îmbunătăți procesul de luare a deciziilor în cazul apariției problemelor de calitate;
- ▶ un management eficient al riscului în domeniul calității poate facilita luarea de decizii precum și îmbunătăți calitatea acestora;
- ▶ sporirea încrederii autorităților de reglementare în capacitatea companiei de soluționare a riscurilor potențiale și poate influența pozitiv amploarea și nivelul de supraveghere din partea autorității de reglementare;

Managementul riscului

Managementul riscului poate fi aplicat diferitelor aspecte ale calității:

- ▶ identificarea riscurilor generale;
- ▶ identificarea și evaluarea impactului potențial al deviațiilor;
- ▶ tratarea reclamațiilor, retururi, retragerii;
- ▶ controlul schimbării;
- ▶ controlul documentelor;
- ▶ autoinspecții/audituri interne (planificare autoinspecțiilor);
- ▶ instruire personal;
- ▶ evaluarea și auditarea furnizorilor/beneficiarilor de contract;
- ▶ stabilirea scopului și domeniului extinderii de aplicare pentru activitățile de calificare și validare (a sistemelor, echipamentelor și proceselor)
- ▶ stabilirea frecvenței și extinderea activităților de întreținere a sistemelor și localurilor;
- ▶ stabilirea frecvenței activitățile de calibrare.

Managementul riscului

Plan Standard de validare - Managementul riscului pentru stabilirea frecvenței de calificare/validare

Cerințele ghidului BPD:

Distribuitorii angro trebuie să identifice necesitățile de calificare pentru echipamentele esențiale și/sau validările pentru procesele esențiale de care au nevoie pentru a garanta instalarea și funcționarea corectă.

Domeniul de aplicare și limitele acestor activități de calificare și/sau validare (depozitare, colectare și ambalare) trebuie stabilite utilizând abordarea pe bază de evaluare documentată a riscului.

Exercițiul de întocmire a hărții temperaturilor trebuie repetat în funcție de rezultatele unei evaluări de risc sau ori de câte ori se aduc modificări semnificative incintei ori echipamentelor pentru controlul temperaturii.

Managementul riscului

Scop: Stabilirea frecvenței activităților de calificare/validare programate pentru echipamentele majore de fabricație și controlul calității, utilități critice, sisteme computerizate

Frecvența de reexaminare: Anual înainte de aprobarea programului de calificare/validare pentru anul următor și ori de câte ori este nevoie (la apariția schimbărilor sau identificare/modificarea riscurilor)

Managementul riscului

Estimarea riscului

Estimarea riscului este procesul de identificare a pericolelor și de evaluare a potențialelor consecințe ale acestora.

Procesul de estimare a riscului trebuie să se ghideze după următoarele întrebări :

- ▶ Ce ar putea să nu se desfășoare cum ar trebui?
- ▶ Care este probabilitatea ca lucrurile să nu se desfășoare cum trebuie?
- ▶ Care sunt consecințele asupra calității produsului?
- ▶ Va putea fi pericolul identificat? Cum?

Managementul riscului

Identificarea riscului

Identificarea riscului reprezintă utilizarea sistematică a datelor în scopul obținerii unui răspuns la întrebarea: “Ce ar putea să nu se desfășoare sau ce nu s-a desfășurat cum trebuie? ”.

Exemple de riscuri care trebuie luate în considerare:

- ▶ siguranța pacientului
- ▶ conformitatea produsului
- ▶ corespondența cu scopul propus

Surse pentru informațiile utilizate: date din istoric, analize teoretice, opiniile și preocupările documentate ale personalului impactat.

Managementul riscului

Analiza riscurilor

- ▶ Pe parcursul analizei de risc, se impune estimarea probabilității de apariție/reapariție a riscului identificat. Tot în această etapă poate fi evaluată și abilitatea de a detecta dacă riscul este la prima apariție sau este recurent.

Evaluarea riscului

- ▶ Evaluarea riscului reprezintă determinarea consecințelor (severitatea) care pot apărea în urma acțiunii factorului (riscului) vizat și pune în balanță riscul identificat și analizat cu criteriile de acceptare predefinite. Stabilirea probabilității și severității riscului poate fi realizată în urma unui proces cantitativ sau calitativ.

Managementul riscului

Scala de Severitate

Posibile criterii de evaluare pentru severitatea (consecințele) erorilor apărute în funcționarea unui echipament

- ▶ Siguranța pacientului
- ▶ Protecția mediului înconjurător
- ▶ Conformitatea cu cerințele BPD
- ▶ Impactul asupra calității produsului
- ▶ Costurile
- ▶ Consumul de energie

Managementul riscului

Severitate

mare	sistemul/echipamentul are impact direct asupra sigurantei pacientului, calitatii si conformitatii cu cGDP/integritatea inregistrarilor sau/si continuitatii furnizarii produsului	5
medie	sistemul/echipamentul are impact indirect asupra sigurantei pacientului, calitatii si conformitatii cu cGDP/integritatea inregistrarilor sau/si continuitatii furnizarii produsului	3
mica	nu are impact asupra sigurantei pacientului, calitatii si conformitatii cu cGDP/integritatea inregistrarilor sau/si continuitatii furnizarii produsului	1

Managementul riscului

Scala de Probabilitate (frecventa)

Probabilitatea apariției unei erori în funcționarea unui instrument critic de control este influențată de:

- ▶ proiectarea și construcția instrumentului (manual/automat, sisteme proprii de control etc);
- ▶ mediul de expunere, și
- ▶ modul de exploatare (proceduri standard de operare, instrucțiuni de lucru, personalul care operează echipamentele etc).

Datele despre proiectarea și construcția instrumentului pot fi obținute prin consultarea istoricului, prin comparare cu instrumente constructiv similare și prin evaluarea duratei de exploatare. Dacă aceste informații relevante pentru evaluarea instrumentului nu se cunosc, riscul asociat poate fi considerat mare.

Frecventa

mare	frecvent - este foarte probabil sa apara	5
medie	din cand in cand - putin probabil sa apara	3
mica	foarte rar - foarte putin probabil sa para	1

Managementul riscului

Scala de Detectabilitate

- ▶ Capacitatea de detectare imediată a unui instrument care funcționează în afara limitelor de stabilite poate reduce impactul asupra întregului sistem/ proces/ activitate sau chiar asupra produsului în cauză.
- ▶ Sistemele/procesele echipate cu funcții automate sau componente de detectare a erorilor prezintă risc mic de nedetectare.
- ▶ Sistemele echipate suplimentar cu instrumente de detectare sau care prezintă parametri ușor detectabili, sub observație/comparație, permit identificarea la timp a erorilor, implicând riscuri reduse.

Managementul riscului

Detectabilitate

mare	o posibila eroarea poate fi detectata prin mijloacele de control existente (verificari, monitorizari, calibrari zilnice)	1
medie	o posibila eroarea posibil sa fi detectata prin mijloacele de control existente (verificari, PSO)	3
mica	o posibila eroare nu poate fi detectata prin prin mijloacele de control existente (verificari, PSO)	5

Managementul riscului

scor de risc total = probabilitate x severitate x detectabilitate

Stabilirea frecventiei de re-calificare/re-validare

Frecvența va fi dependentă de scorul de risc rezultat în urma evaluării.

Scor	Clasificare risc	Frecventa de recalificare
1 pana la 9	MIC	3 ani
10 pana la 25	MEDIU	2 ani
26 pana la 125	MARE	1 an

Managementul riscului

Stabilirea frecvenței de re-calificare/re-validare

Echipament	Cerinte de calificare	S	P	D	Scor risc	Clasificare risc	Frecvența
Instalație de ventilație zona depozitare (condiții generale)	IQ/OQ/ PQ	3	1	3	9	MIC	3 ani
Camera frigorifica	IQ/OQ/ PQ	5	5	3	75	MARE	1 an
Sistem de monitorizare	IQ/OQ/ PQ	3	3	1	9	MIC	3 ani

Managementul riscului

Cerința Ghidului BPD:

Echipamentele utilizate pentru controlul sau monitorizarea condițiilor ambientale din zonele în care sunt depozitate medicamentele trebuie calibrate la anumite intervale de timp pe baza unei evaluări privind riscul și fiabilitatea.

In mod similar exemplului anterior se poate stabili frecvența de calibrare pentru echipamentele de control și monitorizare a condițiilor de mediu în zonele de depozitare și pentru vehiculele utilizate pentru transportul de medicamente.

Legislație aplicabila 2019

► Combaterea falsificării medicamentelor

- Directiva 2011/62/UE
- Regulamentului Delegat 2016/161
- Legea 95/2006 republicată Titlul XVIII Medicamentul
- ORDIN Nr. 1.473 din 22 noiembrie 2018 pentru crearea cadrului de aplicare a prevederilor Regulamentului delegat (UE) 2016/161 al Comisiei din 2 octombrie 2015 de completare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului prin stabilirea de norme detaliate pentru elementele de siguranță care apar pe ambalajul medicamentelor de uz uman

► Distribuitorul angro - utilizator final (UF)

Art 5(b) - utilizatorul final este obligat să asigure condițiile necesare în vederea conectării la SNVM

Legislație aplicabila 2019

- ▶ **Ordonanta 9/2019** pentru modificarea și completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, precum și pentru modificarea și completarea unor acte normative în domeniul sănătății, a unor reglementări cu privire la programe guvernamentale naționale și cu privire la măsuri fiscal-bugetare (8 august 2019)
 - Impunere de sancțiuni amenzii contravenționale pentru nerespectarea obligațiilor distribuitorilor angro: verificare IU, scoatere din uz IU, anunțarea autorității competente;
 - Si măsuri complementare de confiscare și reținere a medicamentelor de uz uman sau a documentelor emise în legătură cu acestea, dacă este necesar, atunci când nu sunt respectate cerințele legale și/sau principiile de bună practică de fabricație ori de bună practică de distribuție prevăzute de legislația națională și dacă prezintă un pericol potențial pentru sănătatea publică.