



A PROTEGER A SUA SAÚDE

iRACI: Selecting the Right Supplier: Suppliers as Critical Assets for Sourcing Decisions

Painel: Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Direção de Inspeção e Licenciamentos

Maria Fernanda Ralha

30 de maio de 2023

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Tipo de Fornecedores em ambiente Boas Práticas Fabrico (BPF) :

- **Fornecedores de Matérias-primas/Substâncias Ativas/Excipientes**
- Fornecedores de Material de Embalagem
- Fornecedores de Serviços (Qualificação/Calibração/Validação/*Pest-Control*)
- **Fornecedores de partes das operações (Fabrico/Controlo de Qualidade)**

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Enquadramento legal nacional:

- **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto**, na sua redação atual:
 - O fabricante de medicamentos só pode utilizar, **substâncias ativas** fabricadas e distribuídas, respetivamente, de acordo com as BPF e com as BPD.
 - O fabricante de medicamentos assegura que os **excipientes** são adequados para uso em medicamentos e obedecem a BPF.
 - O fabricante pode **contratar com terceiro ou terceiros** a realização de certas fases do processo de fabrico/controlo de qualidade de um medicamento.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Enquadramento legal nacional:

- **Guia das BPF – EudraLex Volume 4 Parte I:**

- Qualquer atividade no âmbito do Guia das BPF que seja contratada deve ser devidamente definida, acordada e controlada a fim de evitar mal-entendidos que possam resultar num produto ou operação de qualidade insatisfatória.
- O Contratante é responsável por garantir que os processos estejam em vigor para garantir o controle das atividades contratadas.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Enquadramento legal nacional:

- **Guia das BPF – EudraLex Volume 4 Parte II:**
 - Todos os fabricantes contratados (incluindo laboratórios de controlo qualidade API e medicamentos) devem cumprir as BPF.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Substâncias ativas:

- Responsabilidade do fabricante de medicamentos assegurar que as Substâncias Ativas que adquire para fabrico dos medicamentos foram fabricadas de acordo com os requisitos das BPF/BPD de Substâncias Ativas.
- Aplica-se a todo o tipo de matérias-primas e Substâncias Ativas, desde o fabrico dos medicamentos convencionais, como aos medicamentos biológicos (nomeadamente os com origem em plasma humano) e às substâncias ou preparações à base da planta da canábis.
- Sempre que possível, as matérias primas devem ser adquiridas diretamente ao fabricante.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Substâncias ativas - Processo de Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de SA:

- A seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de matérias-primas, juntamente com sua compra e aceitação, devem estar documentadas como parte do sistema de qualidade farmacêutica do fabricante de medicamentos.
- O nível de supervisão deve ser proporcional aos riscos apresentados pelas Substâncias Ativas, tendo em conta:
 - origem / processo de fabrico / complexidade da cadeia de abastecimento / utilização da Substância Ativa no processo de fabrico.
- Conhecimento atualizado dos fabricantes/fornecedores, da cadeia de abastecimento e dos riscos associados envolvidos.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Substâncias ativas - Processo de Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de SA:

- A rastreabilidade da cadeia de fabrico e distribuição das Substâncias Ativas deve estar estabelecida. Devem estar disponíveis na UE, no fabricante ou importador do medicamento, os registos associados à rastreabilidade para cada Substância Ativa (incluindo matérias primas para fabrico da SA)
- Os riscos associados desde as matérias-primas para o fabrico da Substância Ativa até ao produto acabado devem ser formalmente avaliados e verificados periodicamente.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Substâncias ativas - Processo de Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de SA:

- Devem ser adotadas e implementadas medidas apropriadas para reduzir os riscos para a qualidade da substância ativa.
- Obrigatoriedade de realização de auditorias aos fabricantes/fornecedores e distribuidores das Substâncias Ativas pelo fabricante do medicamento.
- As auditorias devem ter uma duração e âmbito apropriados por forma a garantir que uma avaliação em termos de BPF eficaz.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Substâncias ativas - Processo de Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de SA:

- Elaboração de relatório da auditoria que deve estar disponível às Autoridades Competentes. O relatório deve refletir totalmente o que foi feito e visto na auditoria com quaisquer deficiências claramente identificadas, assim como as ações corretivas adotadas pelo fabricante da Substância Ativa.
- As auditorias podem ser realizadas pelo fabricante do medicamento ou contratadas a terceira parte, sob contrato. No caso de auditorias contratadas a terceira parte devem ser disponibilizados os CV dos auditores e os relatórios de auditoria devem ser verificados pelo fabricante do medicamento.
- Declaração QP para efeitos de submissões regulamentares.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Substâncias ativas - Processo de Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de SA:

- Os fabricantes de medicamentos são responsáveis por qualquer teste de matérias-primas conforme descrito no dossier de AIM. Análises laboratoriais podem ser completas ou parciais. Obrigatório identificação a 100% de todos os contentores rececionados.
- As análises laboratoriais a matérias-primas podem ser subcontratadas pelo fabricante mas desde que respeitados determinados requisitos legais.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Substâncias ativas - Processo de Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de SA:

- Uma qualificação eficaz do fabricante/fornecedor da SA, para além do histórico de controlo analíticos efetuado a cada SA, é um dos critérios que pode contribuir para a realização de análises parciais a cada Substância Ativa.
- Revisão das matérias primas, desde as Substâncias Ativas aos materiais de embalagem utilizados no fabrico dos medicamentos, assim como a revisão de rastreabilidade da cadeia de fabrico e distribuição de SA faz parte dos PQRs.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Substâncias ativas - Processo de Qualificação de Fabricantes/Fornecedores de SA:

- Certificação de BPF emitida por Autoridade Competente da UE não substitui a obrigatoriedade de realização de auditoria aos fabricantes de Substância Ativa pelo fabricante do medicamento, mas pode servir de suporte para decisão sobre a frequência da realização da referida auditoria.
- As Autoridades Competentes da UE só têm a obrigatoriedade de certificação em BPF do passo ou passos de fabrico que tornam a substância ativa estéril.
- Os fabricantes, distribuidores e importadores de substâncias ativas têm que estar registados na EudraGMDP pelas Autoridades Competentes onde estão sediados.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Excipientes:

- Excipientes e fornecedores de excipientes devem ser controlados adequadamente com base no resultados de uma avaliação de risco de qualidade formalizada de acordo com a *“Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use”* da UE.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Materiais de embalagem:

- O processo de seleção, qualificação e manutenção de fornecedores de materiais de embalagem deve ser semelhante ao dos fabricantes /fornecedores de Substâncias Ativas .
- Atenção especial para os materiais de embalagem impressos.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Principais Não Conformidades detetadas em sede de inspeção – INFARMED, I.P.:

- Não existência de procedimento elaborado tendo em conta a legislação das BPF, que defina as obrigações e requisitos para qualificação de fabricantes/fornecedores de matérias-primas/Substâncias Ativas/Excipientes/Material de embalagem.
- Não verificação e aceitação dos relatórios de auditorias realizados por terceira-parte.
- Duração das auditorias (normalmente 1 dia, o que em determinados casos é insuficiente).
- Não inclusão do plano CAPA para efeitos e conclusão das auditorias.
- Rastreabilidade da cadeia de fabrico e distribuição da Substância Ativa.
- Planeamento de auditorias a fabricantes /fornecedores de Substâncias Ativas, nomeadamente periodicidade.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Impactos no mercado nacional:

- Potencial risco de originar ruturas no abastecimento do mercado, decorrente de:
 - Condicionamento dos planos de produção dos medicamentos por problemas na qualidade das matérias-primas/SA/Excipientes /matérias de embalagem;
 - Condicionamento de libertação de lotes de medicamentos para o mercado por motivos de controlo de qualidade do produto acabado;
 - Recolhas do mercado por motivos de qualidade do produto acabado influenciada pela falta de qualidade das matérias-primas/SA/excipientes/matérias de embalagem;

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Impactos no mercado nacional:

- Potencial risco de originar ruturas no abastecimento do mercado de medicamentos , decorrente de:
 - Necessidade de concessão de autorizações excepcionais de colocação no mercado pelas Autoridades Competentes para lotes de produto acabado impactados com problemas de qualidade das matérias-primas /Substâncias Ativas /Excipientes /Materiais de embalagem, tempo e recursos dedicados das Autoridades Competentes a avaliar e justificar esses pedidos.

Suppliers Qualification: Regulatory Perspective

Impactos no mercado nacional:

- Conclusão de estudos de estabilidade e necessidade de rever/alterar especificações do produto acabado.
- Necessidade de submissões regulamentares para atualização especificações do produto acabado em função da manutenção da qualidade do medicamento.

obrigado



Autoridade Nacional do Medicamento
e Produtos de Saúde I.P.