

Requisiti infrastrutturali e di servizio per la distribuzione dei medicinali per uso umano

Infrastructure and service requirements for the distribution of medicinal products for human use

La prassi di riferimento individua i principi e i criteri per la definizione dei requisiti infrastrutturali e di servizio relativi alla corretta gestione della distribuzione dei medicinali per uso umano, con particolare riferimento all'individuazione, alla gestione e al controllo dei rischi connessi alle fasi di immagazzinamento, trasporto e consegna a destinazione.

I requisiti della presente prassi sono applicabili alle organizzazioni a prescindere dalle dimensioni e dal tipo e nel caso in cui non siano applicabili, l'organizzazione deve dichiarare le motivazioni che le rendono inapplicabili.

Publicata il 13 luglio 2023

ICS 55.020, 11.120.99



© UNI
Via Sannio 2 – 20137 Milano
Telefono 02 700241
www.uni.com – uni@uni.com

Tutti i diritti sono riservati.

Documento distribuito esclusivamente da UNI.

I contenuti del documento possono essere riprodotti o diffusi solo previa autorizzazione scritta di UNI, citando la fonte.

PREMESSA

La presente prassi di riferimento UNI/PdR 140:2023 non è una norma nazionale, ma è un documento pubblicato da UNI, come previsto dal Regolamento UE n.1025/2012, che raccoglie prescrizioni relative a prassi condivise all'interno del seguente soggetto firmatario di un accordo di collaborazione con UNI:

Pharmacomitalia
via Padre Perilli, 47
00125 Roma

La presente prassi di riferimento è stata elaborata dal Tavolo “Logistica farmaci” condotto da UNI, costituito dai seguenti esperti:

Paolo Acquafondata - Project Leader (Pharmacomitalia - Acquafondata Consulting)
Mauro Atteni (Kuehne + Nagel srl)
Francesca Burberi (Pharmacomitalia)
Marco Carminati (Schenker Italiana Spa)
Paolo Catalano (GXO Supply Chain)
Crescenzo Cinquegrana (Guacci Spa)
Gaetano Colella (XCM Healthcare)
Marco Del Giudice (Pharmacomitalia - MDG)
Francesco Di Martino (Pharma Development Director Air Logistics Group)
Enrico Felice Pistone (Yusen Logistics Italy)
Silvana Furfaro (Arrow Diagnostics srl)
Giuseppe Giudice (Merck Serono Spa)
Fabrizio Iacobacci (Pharmacomitalia - BCUBE air cargo)
Debora Maiocchi (Jet Air Service Spa)
Francisco Rizzuto (Rhenus Logistics)
Patrizia Rossi (Guna)
Elio Vari (Comitato Tecnico Pharmacomitalia)

La presente prassi di riferimento è stata ratificata dal Presidente dell'UNI ed entra in vigore il 13 luglio 2023.

Le prassi di riferimento, adottate esclusivamente in ambito nazionale, rientrano fra i “prodotti della normazione europea”, come previsti dal Regolamento UE n.1025/2012, e sono documenti che introducono prescrizioni tecniche, elaborati sulla base di un rapido processo ristretto ai soli autori, sotto la conduzione operativa di UNI.

Le prassi di riferimento sono disponibili per un periodo non superiore a 5 anni, tempo massimo dalla loro pubblicazione entro il quale possono essere trasformate in un documento normativo (UNI, UNI/TS, UNI/TR) oppure devono essere ritirate.

Chiunque ritenesse, a seguito dell'applicazione della presente prassi di riferimento, di poter fornire suggerimenti per un suo miglioramento è pregato di inviare i propri contributi all'UNI, Ente Italiano di Normazione, che li terrà in considerazione.

INDICE

INTRODUZIONE	4
1 SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	6
2 RIFERIMENTI NORMATIVI.....	6
3 TERMINI, DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI.....	6
4 PRINCIPIO	9
5 COINVOLGIMENTO DELL'ALTA DIREZIONE.....	10
5.1 POLITICA DELLA QUALITÀ.....	10
5.2 OBIETTIVI DELLA QUALITÀ.....	11
5.3 PIANIFICAZIONE DEL SISTEMA DI QUALITÀ.....	11
5.4 RIESAME DELLA DIREZIONE.....	11
5.5 RAPPRESENTANTE DELLA DIREZIONE.....	12
6 REQUISITI DI SERVIZIO	12
6.1 GENERALITÀ	12
6.2 QUALIFICA DEI FORNITORI	12
6.2.1 CONFORMITÀ AL D.LGS. 231/01	13
6.3 CONTRATTUALISTICA.....	15
6.3.1 QTA - QUALITY E TECHNICAL AGREEMENT.....	15
6.3.2 MSA - MASTER SERVICE AGREEMENT E SA - SERVICE AGREEMENT.....	21
6.3.3 SLA - SERVICE LEVEL AGREEMENT.....	22
6.4 REQUISITI DELLA DOCUMENTAZIONE E INTEGRITÀ DEL DATO.....	23
6.5 GESTIONE DEL RISCHIO	24
6.5.1 ESEMPI DI RISCHI IN UNA CATENA DI DISTRIBUZIONE.....	27
6.6 CONTINUITÀ DI SERVIZIO	30
7 REQUISITI INFRASTRUTTURALI	32
7.1 GENERALITÀ	32
7.2 SITO DI LAVORAZIONE (MAGAZZINO)	32
7.2.1 MISURE DI SICUREZZA.....	34
7.2.2 MISURE ANTINCENDIO.....	34
7.2.3 FINITURE	35
7.2.4 HVAC - HEATING, VENTILATION, AIR CONDITIONING	35

7.2.5	ILLUMINAZIONE.....	37
7.2.6	REQUISITI PER LE DIVERSE AREE FUNZIONALI.....	37
7.3	STRUMENTAZIONE E MACCHINARI - REQUISITI E CONVALIDA.....	39
7.4	SISTEMI INFORMATIZZATI - REQUISITI E CONVALIDA.....	41
8	RISORSE UMANE	43
8.1	GENERALITÀ	43
8.2	RESPONSABILITÀ E AUTORITÀ.....	43
8.3	VERIFICA DELLE COMPETENZE	44
8.4	PIANI DI FORMAZIONE	44
9	MONITORAGGIO.....	45
9.1	GENERALITÀ	45
9.2	NON CONFORMITÀ	45
9.3	MONITORAGGIO DEI PROCESSI	46
9.4	AUDIT INTERNI	46
10	MIGLIORAMENTO CONTINUO	46
10.1	GENERALITÀ	46
10.2	CAPA.....	47
	APPENDICE A - DISTRIBUZIONE VIA TERRA	49
	APPENDICE B - DISTRIBUZIONE VIA MARE	52
	APPENDICE C - DISTRIBUZIONE VIA AEREA.....	57
	BIBLIOGRAFIA.....	66

INTRODUZIONE

L'efficacia qualitativa di una catena di servizio si riflette nell'integrazione degli anelli che la compongono e precisamente nel punto di contatto e di passaggio tra un anello e l'altro. La filiera logistica per il prodotto farmaceutico (di seguito, per praticità chiamato "farmaceutico" o "bene farmaco") è, in questo senso, tra le più complesse e tra le più complesse è la sua "interpretazione" operativa qualitativamente conforme alle richieste della produzione. Sulla base di tale premessa nasce la presente prassi di riferimento UNI, indirizzata a tutti gli operatori logistici end-to-end coinvolti nella gestione operativa del bene farmaco. Essa è il punto di arrivo di un percorso scientifico che, nel metodo e nel merito, il Comitato Tecnico Standard Qualità di PharmacomItalia ha teorizzato e condotto sin dalla sua nascita.

Quali gli assunti sintetici del progetto:

- il mancato completamento dell'iter di recepimento delle EU GDP nell'ordinamento giuridico nazionale quale strumento di coerenza essenziale all'assorbimento di aree di incertezza o applicazione parziale delle GDP nella logistica per il farmaceutico;
- lo studio della consistenza operativa e qualitativa dei modelli di qualificazione dei fornitori logistici oggi applicati nel panorama nostrano stante l'assetto giuridico nazionale in materia;
- la concorrenza, per le industrie italiane che si occupano di servizi di logistica del bene farmaco a livello internazionale, da parte di industrie estere dove le EU GDP sono già recepite;
- l'estensione del concetto propriamente tecnico del suddetto modello di "qualificazione del fornitore logistico" attraverso la definizione di un perimetro regolatorio nazionale di conformità logistica per la distribuzione del bene farmaco, esteso anche a soggetti terzi, non immediati fornitori della produzione ma rilevanti e incidenti sulla filiera (per esempio enti di Stato quale l'Agenzia delle Dogane e Monopoli), finalizzato a codificare modi e tempi di gestione del flusso operativo, dei controlli applicati inter partes e della tracciabilità del prodotto trasportato;
- l'analisi degli assetti organizzativi dedicati al processo logistico e al prodotto trasportato/distribuito con l'integrazione dei ruoli esistenti e/o la creazione di ruoli operativi ulteriori (sviluppo della "compliance" operativa);
- la misura e sviluppo delle competenze tecniche delle risorse impegnate nella catena di servizio logistico (alimentare la cultura del prodotto trattato e quella del processo operativo che esso vive in tutte le fasi);
- la necessità di elaborazione di un programma esteso e auspicabilmente obbligatorio di formazione del personale coinvolto nella catena distributiva; rinforzo dei programmi esistenti, aggiornamento dei moduli formativi, ampliamento delle figure professionali e ruoli coinvolti nel processo di trasporto e distribuzione del bene farmaco, identificando percorsi e livelli formativi ad hoc (anche di tipo accademico).

Quali gli obiettivi della prassi di riferimento: PharmacomItalia, in accordo con UNI, ha incentrato il gruppo di lavoro (completo nella sua composizione logistica end-to-end e "farmaceutico") sulla evidenziazione delle difficoltà emergenti dai principali attori logistici del settore a tramutare in operativi e funzionali (per la filiera tutta) i requisiti delle Linee guida EU GDP atti a rispondere, in maniera tecnicamente uniforme, alle richieste di fornitura di servizio qualificata delle aziende produttrici di farmaci. La finalità principale del progetto, quindi, è stata (ed è) quella di raggiungere un primo

documento volontario di “conformità logistica” del fornitore di filiera, nel quale si indichi come applicare tecnicamente le GDP riscontrando buone pratiche tecnicamente coerenti, adeguate e comuni, in modo che l’attore logistico specializzato e dedito alla gestione del prodotto “farmaceutico”:

- ponga le basi di un sistema di interpretazione e applicazione operativa e tecnica comune delle EU GDP sul territorio nazionale;
- incrementi il livello di qualità del proprio sistema (indirizzando risorse verso processi e modalità operative necessarie e diffuse sul piano operativo);
- sviluppi un sistema x di qualità affinandone la coerenza con le aspettative della produzione, migliorando, ottimizzando e rendendo efficaci a favore della produzione stessa (e della filiera tutta) tempi e modi di gestione dei processi di qualificazione e controllo del fornitore logistico.

Obiettivo secondario, solo per cronologia di progetto e non per rilevanza, è la auspicabile prosecuzione dell’itinerario con UNI, unitamente ad altre associazioni di categoria coinvolte e interessate, per la compilazione di una norma qualitativa volontaria specifica sulla logistica per il “farmaceutico” (dunque col criterio simile e volontario della UNI EN ISO 9001 ma specifica per i requisiti GDP). In ultimo, la norma di qualità aprirebbe l’iter per un percorso certificativo riconosciuto a livello nazionale. Questo “Protocollo” finale assicurerebbe coerenza tecnica del fornitore end-to-end con le necessità/aspettative della produzione residente sul territorio italiano e garantirebbe la competitività (qualitativamente elevata) degli operatori logistici rispetto ai modelli di certificazione volontaria esistenti sul mercato, oggi economicamente impegnativi anche per realtà aziendali di media grandezza.

1 SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente prassi di riferimento individua i principi e i criteri per la definizione dei requisiti infrastrutturali e di servizio relativi alla corretta gestione della distribuzione dei medicinali per uso umano, con particolare riferimento all'individuazione, alla gestione e al controllo dei rischi connessi alle fasi di immagazzinamento, trasporto e consegna a destinazione.

I requisiti della presente prassi sono applicabili alle organizzazioni a prescindere dalle dimensioni e dal tipo.

Per sua natura il presente documento è di carattere volontario e si pone come aiuto tecnico per l'interpretazione dei requisiti cogenti stabiliti nelle EU GDP. Considerando il fermento legislativo nell'ambito della distribuzione del bene farmaco, il documento sarà monitorato per essere allineato sempre ai riferimenti legali.

Il presente documento, nelle sue parti attinenti, può essere di valido aiuto anche per lo sviluppo e l'attuazione del sistema di qualità per gli operatori economici della distribuzione dei dispositivi medici e dispositivi medici in vitro diagnostici come richiesto dal Regolamento (UE) 2017/745 (art.14 e 25) [7] e dal Regolamento (UE) 2017/746 (art.14 e 22) [8].

2 RIFERIMENTI NORMATIVI

La presente prassi di riferimento rimanda, mediante riferimenti datati e non, a disposizioni contenute in altre pubblicazioni. Tali riferimenti normativi e legislativi sono citati nei punti appropriati del testo e sono di seguito elencati. Per quanto riguarda i riferimenti datati, successive modifiche o revisioni apportate a dette pubblicazioni valgono unicamente se introdotte nel presente documento come aggiornamento o revisione. Per i riferimenti non datati vale l'ultima edizione della pubblicazione alla quale si fa riferimento.

UNI EN ISO 9001:2015 Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti

3 TERMINI, DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

Ai fini del presente documento valgono i termini, le definizioni e le abbreviazioni seguenti:

3.1 A-ISAC: Associazione internazionale per la collaborazione in materia di difesa della navigazione aerea dalle minacce informatiche.

3.2 air way bill: AWB, lettera di vettura aerea.

3.3 alta direzione: Persona o gruppo di persone che, al livello più elevato, guidano e tengono sotto controllo un'organizzazione aziendale.

3.4 appaltatore: Parte che assume, con impegno dei mezzi necessari e con gestione a proprio rischio, l'obbligazione di compiere in favore di un'altra (committente o appaltante) un'opera o un servizio.

3.5 audit: Processo sistematico di verifica interna o esterna all'organizzazione, indipendente e documentato per ottenere evidenze oggettive e valutate con obiettività, al fine di determinare in quale misura i criteri della verifica sono soddisfatti.

- 3.6 bill of lading (B/L):** Polizza di carico marittimo.
- 3.7 CAPA (Corrective Action and Preventive Action):** Piani di azioni correttive e preventive.
- 3.8 CEIV Pharma IATA:** Protocollo di certificazione logistica IATA che attesta i più alti standard di servizio e qualità per il farmaceutico via aerea attraverso processi uniformi e strutture conformi alle normative internazionali in materia di gestione logistica dei prodotti farmaceutici.
- 3.9 CFR21 - part 11:** Parte del Titolo 21 del Codice dei Regolamenti Federali della Food and Drug Administration degli Stati Uniti d'America in materia di registri elettronici e firme elettroniche.
- 3.10 committente:** Parte che, nel contratto di appalto, ordina ad altri l'esecuzione di un lavoro, di una prestazione o l'acquisto di una merce per conto proprio.
- 3.11 container:** Contenitore o cassa, in genere metallico, a chiusura ermetica, di forma parallelepipedica e misure internazionalmente unificate, che viene caricata direttamente nelle stive delle navi, su carri ferroviari aperti, su autocarri e sugli aerei da trasporto, atto a raccogliere le merci al domicilio del mittente e trasportarle a quello del destinatario.
- 3.12 continuità operativa:** Capacità di un'organizzazione, dopo che sia avvenuta un'interruzione, di continuare la fornitura di prodotti e servizi entro tempi accettabili a capacità predefinite (BCP, Business Continuity Plan).
- 3.13 cool dolly:** Carrello trainabile adibito al trasporto delle ULDs sui piazzali aeroportuali, costruito secondo misure specifiche atte alla gestione logistica in aeroporto e munito di cella a temperatura controllata per il trasporto sottobordo sul tarmac.
- 3.14 critical control points (punti critici di controllo):** Momenti specifici di verifica tecnica, secondo parametri di riferimento pre-determinati e/o prescritti in cui, data una fase di processo operativo, si interviene al fine di eliminare o ridurre a un livello accettabile un rischio specifico di tale fase.
- 3.15 distribuzione:** Fase operativa della catena di servizio logistico che comprende le operazioni necessarie a trasferire merce dal magazzino di produzione al destino finale; si comprende in questa fase la definizione e il governo della rete distributiva, la gestione del transito o dello stoccaggio di prodotto finito, l'organizzazione dei magazzini, il trasporto in ogni modalità possibile che colleghi un punto geografico a un altro a livello locale o globale.
- 3.16 DGR (Dangerous Goods Regulation):** Vedi IATA-DGR.
- 3.17 ENAC (Ente Nazionale per l'Aviazione Civile):** Organo di regolamentazione amministrativa del trasporto aereo civile in Italia.
- 3.18 FDA (Food and Drug Administration):** Ente governativo statunitense per la regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici.
- 3.19 HVAC (Heating, Ventilation, Air Conditioning):** Sistemi di climatizzazione all'interno di un magazzino.

3.20 IATA (International Air Transport Association): Associazione internazionale di compagnie di navigazione aerea con sede a Montréal.

3.21 IATA-DGR (Dangerous Goods Regulations): Norma internazionale IATA che stabilisce la lista di articoli o sostanze classificate come pericolose, nella quale le merci sono categorizzate secondo uno specifico indice di rischio in funzione del quale si prescrivono criteri di trasporto per via aerea.

3.22 IATA-TCR (Temperature Control Regulations): Norma internazionale IATA che stabilisce regole logistiche di gestione e trasporto di merce farmaceutica per via aerea.

3.23 KPI (Key Performance Indicator): Indicatore chiave di prestazione.

3.24 MSA (Master Service Agreement o accordo quadro di servizio): Contratto in cui sono concordati i criteri generali a disciplina delle transazioni future tra le parti quali termini di pagamento, garanzie, proprietà intellettuale, risoluzione delle controversie e responsabilità.

3.25 NBD (Norme di Buona Distribuzione): GDP (Good Distribution Practices).

3.26 outsourcing: Modalità con la quale un'organizzazione conferisce a un'altra esterna l'appalto di determinate funzioni o servizi o, talora, di interi processi produttivi o gestionali.

3.27 pallet: Piattaforma orizzontale caratterizzata da un'altezza minima, compatibile con la movimentazione tramite carrelli traslatori (transpallet) e/o elevatori a forche e/o traslo-elevatori o altri strumenti impiegati per la raccolta, stoccaggio e movimentazione di merci, colli e carichi.

3.28 PNS (Programma Nazionale per la Sicurezza dell'aviazione civile): Insieme delle misure obbligatorie a garanzia della sicurezza, regolarità ed efficienza nazionale e internazionale dell'aviazione civile in Italia, atte a impedire il compimento di atti di interferenza illecita e l'introduzione di articoli proibiti nelle aree potenzialmente a rischio.

3.29 QTA (Quality & Technical Agreement o accordo di qualità e capitolato tecnico di qualità): Accordo tra le parti coinvolte nell'appalto e nella fornitura di un servizio che definisce e stabilisce le attività di ciascuna parte in termini di come ognuna rispetterà le Norme di Buona Distribuzione.

3.30 reefer: Container refrigerato utilizzato nel trasporto intermodale di merci a temperatura controllata.

3.31 rischio: Effetto dell'incertezza sugli obiettivi.

3.32 risk assesment (analisi del rischio): Metodologia volta alla determinazione del rischio associato a determinati pericoli o sorgenti di rischio.

3.33 SA (Service Agreement o contratto di appalto di servizio): Accordo di dettaglio attraverso il quale una parte (appaltatore) assume, con impiego dei mezzi necessari e con gestione a proprio rischio, il compimento di un servizio in maniera continuativa verso un corrispettivo in danaro da parte di un committente.

3.34 SLA (Service Level Agreement o accordo sul livello di servizio): Strumento contrattuale attraverso il quale si definiscono le metriche di servizio che un appaltatore deve rispettare nei confronti del proprio committente.

3.35 SOP (Standard Operating Procedure - Procedura operativa standard): Istruzione che descrive tutti i passaggi e le attività rilevanti di un processo operativo.

3.36 stakeholder: Parte interessata coinvolta nel processo relativo alla prestazione del servizio descritto nel Service Agreement.

3.37 supply chain (catena di approvvigionamento): Processo che permette di portare sul mercato un prodotto o servizio, trasferendolo dal fornitore fino al cliente finale.

3.38 tarmac: Area di piazzale airside e relativo percorso svolto dal magazzino fino alla piazzola di sosta dell'aeromobile, da effettuarsi in modo tale da ridurre al minimo l'esposizione della spedizione agli agenti esterni (es. temperatura).

3.39 Unit Load Device (ULD): Pallet o container usato per il carico di bagagli, merci e posta sugli aeromobili a seconda della loro capacità di carico interna alle stive, uniformata secondo criteri di costruzione internazionali.

3.40 WHO (World Health Organization): Organizzazione Mondiale della Sanità che emana Annessi tecnici in materia di requisiti generali per la gestione del farmaceutico.

3.41 WMS (Warehouse Management System): Software di gestione del magazzino o programma usato per controllare, coordinare e ottimizzare i movimenti, i processi e le fasi operative che si svolgono all'interno di un impianto di gestione logistica.

4 PRINCIPIO

La prassi di riferimento è mirata a indirizzare tutti gli operatori logistici attivi nel settore della distribuzione del farmaceutico per la corretta gestione dei rischi caratteristici della distribuzione, quantificandone razionalmente l'entità in rapporto alle varie attività svolte, valutando l'adeguatezza della propria organizzazione al riguardo e definendo le azioni dirette a contenere detti rischi, misurandone l'efficacia nel tempo.

Il modello organizzativo per il distributore del farmaceutico, per essere orientato al rispetto della buona prassi di distribuzione, deve tenere conto dei principi organizzativi elencati qui di seguito e descritti in dettaglio nei punti da 5 a 10:

- coinvolgimento dell'alta direzione, al fine di promuovere la cultura della qualità all'interno dell'organizzazione (vedere punto 5);
- chiara individuazione ed efficace distribuzione e delimitazione dei ruoli e delle responsabilità tra i diversi attori coinvolti nella distribuzione del farmaceutico (vedere punto 6);
- detenzione e mantenimento di idonee infrastrutture con particolare attenzione a locali, impianti e attrezzature che devono essere idonei a garantire un'adeguata conservazione e distribuzione del farmaceutico (vedere punto 7);

- detenzione di personale sufficiente, munito della dovuta conoscenza teorica ed esperienza pratica, adeguatamente formato per poter garantire la qualità dei servizi logistici (vedere punto 8);
- implementazione di un sistema di monitoraggio, misurazione, analisi e miglioramento necessario ad assicurare la conformità del proprio sistema di qualità e mantenimento in efficacia del medesimo sistema (vedere punto 9);
- obiettivo di continuo miglioramento con la gestione codificata delle azioni correttive e preventive per le non conformità ai fini della riduzione della possibilità del ripetersi dello stesso tipo di evento causante un pregiudizio (vedere punto 10).

Nella presente prassi di riferimento si individuano le misure minime valevoli per qualunque distributore gestito in forma organizzata. In aggiunta a quanto qui indicato, ciascun distributore può definire e svolgere ulteriori azioni rispondenti ai suddetti principi organizzativi, alla luce delle caratteristiche specifiche della propria attività (dimensioni, estensione geografica, specializzazioni, tipologia di clientela, ecc.).

La presente prassi di riferimento si completa con una serie di appendici di carattere esemplificativo:

- Appendice A, contenente un esempio di modello di riferimento per la gestione della distribuzione via terra;
- Appendice B, contenente un esempio di modello di riferimento per la gestione della distribuzione via nave;
- Appendice C, contenente un esempio di modello di riferimento per la gestione della distribuzione via aerea.

5 COINVOLGIMENTO DELL'ALTA DIREZIONE

L'alta direzione deve dimostrare il proprio coinvolgimento nello sviluppo ed implementazione di un sistema di qualità attraverso le seguenti azioni essenziali:

- comunicare all'organizzazione l'importanza di soddisfare i requisiti dei clienti e dei regolamenti vigenti;
- redigere una politica della qualità;
- stabilire gli obiettivi della qualità;
- condurre il riesame della direzione;
- assicurare le risorse necessarie.

5.1 POLITICA DELLA QUALITÀ

L'alta direzione deve redigere una politica della qualità che almeno:

- sia applicabile allo scopo dell'azienda;
- includa l'impegno ad essere conformi ai requisiti regolatori e al mantenimento in modo continuo dell'efficacia del sistema della qualità;
- sia di riferimento per stabilire gli obiettivi della qualità;

- sia comunicata e compresa all'interno dell'organizzazione;
- sia rivista regolarmente per garantirne la sua applicabilità.

5.2 OBIETTIVI DELLA QUALITÀ

L'alta direzione deve stabilire gli obiettivi della qualità adeguati a raggiungere i requisiti regolatori e quelli specifici del cliente.

Questi obiettivi devono essere stabiliti a tutti i livelli dell'azienda e devono essere:

- specifici;
- misurabili;
- raggiungibili;
- realistici;
- temporizzabili.

5.3 PIANIFICAZIONE DEL SISTEMA DI QUALITÀ

L'alta direzione deve assicurare che:

- la pianificazione del sistema di qualità sia predisposta tenendo conto dei requisiti regolatori;
- l'integrità del sistema di qualità sia mantenuta quando si attuano cambiamenti al sistema di qualità stesso.

5.4 RIESAME DELLA DIREZIONE

L'alta direzione deve riesaminare periodicamente il sistema di qualità dell'organizzazione per assicurare la continuità, la sostenibilità, l'adeguatezza e l'efficacia. Il riesame deve comprendere la verifica delle opportunità di miglioramento e le necessità di cambiamenti del sistema di qualità, ivi inclusi la politica di qualità e gli obiettivi di qualità.

Il riesame deve prevedere:

- la misurazione del raggiungimento degli obiettivi del sistema di qualità;
- la valutazione degli indicatori di *performance* che possono essere utilizzati per valutare l'efficacia dei processi all'interno del sistema di qualità come reclami, deviazioni, CAPA, modifiche dei processi; *feedback* sulle attività esternalizzate; processi di autovalutazione comprese le valutazioni dei rischi e gli *audit* interni e le valutazioni esterne quali ispezioni, risultanze e *audit* dei clienti;
- i regolamenti, gli orientamenti e le questioni emergenti, relativi alla qualità che possano influenzare il sistema di gestione della qualità;
- le innovazioni che potrebbero migliorare il sistema di qualità;
- le variazioni del contesto in cui opera l'organizzazione e la variazione degli obiettivi.

5.5 RAPPRESENTANTE DELLA DIREZIONE

L'alta direzione deve designare una persona responsabile che avrà l'autorità e la responsabilità di:

- assicurare che tutti i processi all'interno del sistema di qualità dell'organizzazione siano documentati;
- garantire l'attuazione e la manutenzione del sistema di qualità;
- assicurare la consapevolezza all'interno dell'organizzazione dei requisiti regolatori e di qualità necessari per il contesto dove la medesima opera.

6 REQUISITI DI SERVIZIO

6.1 GENERALITÀ

Le linee guida internazionali in materia di distribuzione del farmaco hanno definitivamente chiarito la responsabilità dei produttori e distributori per le attività esternalizzate che comprendono anche la selezione e qualifica dei fornitori di servizi logistici.

Alle case di produzione è richiesto di implementare sistemi di controllo e gestione per garantire la piena conformità dei propri prodotti e mantenere il livello di qualità adeguato su tutta la catena di approvvigionamento, poiché le attività logistiche sono considerate un'estensione del processo di produzione interno. Lo stesso vale per i sistemi di qualità, che sono dunque "estesi" alle attività date in fornitura esterna (*outsourcing*) per garantire che il prodotto consegnato mantenga la sua qualità ed integrità anche durante l'immagazzinamento e il trasporto.

Scegliere un fornitore logistico in grado di soddisfare le esigenze del committente non ha quindi solo un impatto sul livello di servizio ma è essenziale per la salute del consumatore finale, cioè il paziente.

6.2 QUALIFICA DEI FORNITORI

L'organizzazione deve effettuare la valutazione dei fornitori in fase di selezione e il relativo inserimento nell'elenco fornitori. La qualifica si applica a tutti i fornitori di beni e servizi che hanno influenza sulla qualità dell'erogazione del servizio, compresi i fornitori a cui si affidano servizi in *outsourcing*.

La qualifica dei fornitori, effettuata anche in conformità ai requisiti indicati dal D.Lgs. 231/2001, costituisce parte integrante del "modello di azienda, gestione e controllo" previsto dal decreto medesimo.

Il personale a qualsiasi titolo coinvolto nella attività di scelta e valutazione dei fornitori è tenuto ad osservare le previsioni di legge in materia, nonché le norme comportamentali richiamate nel "Codice etico e comportamentale" adottato dall'organizzazione. Quest'ultima deve stabilire chiaramente, in una procedura del suo sistema di gestione di qualità, i criteri per la selezione e qualifica dei fornitori.

I criteri devono essere basati:

- sulla capacità dei fornitori di garantire un servizio che soddisfi i requisiti dell'organizzazione;
- sul contenuto tecnico della prestazione del fornitore;
- sull'effetto del prodotto/servizio acquistato sulla qualità del servizio offerto e proporzionato al rischio associato al servizio offerto.

L'organizzazione deve pianificare il monitoraggio e la rivalutazione dei fornitori, oltre alla prestazione del fornitore nel soddisfare i requisiti per il servizio offerto.

I risultati del monitoraggio costituiscono gli elementi di ingresso per la rivalutazione del fornitore.

La valutazione si deve basare su elementi oggettivi e misurabili, deve essere registrata, approvata all'interno dell'organizzazione e conservata in accordo ai criteri propri della medesima.

6.2.1 CONFORMITÀ AL D.LGS. 231/01

I contratti stipulati con i fornitori devono sempre rispondere a un'esigenza effettiva dell'organizzazione e i soggetti esterni devono essere adeguatamente selezionati, secondo criteri di valutazione oggettivi di qualità, competenza e professionalità.

In ogni caso, non saranno stipulati o rinnovati contratti di fornitura con soggetti:

- condannati con sentenza definitiva per i reati di omicidio colposo e di lesioni colpose gravi o gravissime, commessi con violazione delle norme antinfortunistiche e sulla tutela dell'igiene e della salute sul lavoro, *ex art. 25 septies*, D.Lgs. 231/2001;
- condannati con sentenza definitiva per i reati contro la personalità individuale *ex art. 25-quinquies*, D.Lgs. 231/2001;
- non in regola con le disposizioni in materia di sfruttamento del lavoro minorile o comunque di soggetti socialmente deboli, e/o di legge equivalente del paese ove ha sede legale e/o operativa l'organizzazione di che trattasi.

Quest'ultima deve individuare le diverse tipologie di fornitori attraverso l'analisi del rischio ed indicare i rispettivi criteri di valutazione.

Deve essere stabilita la frequenza con cui l'organizzazione effettua la valutazione dei fornitori qualificati e la stessa deve eseguirsi con frequenza almeno annuale, mentre per i nuovi fornitori (fornitori in prova), l'organizzazione esegue una valutazione iniziale che approva l'uso del fornitore aggiornando contestualmente anche l'elenco fornitori.

Per alcune tipologie di approvvigionamenti, l'organizzazione non effettua la valutazione preventiva dei fornitori, risultando la fornitura ininfluenza sulla qualità del servizio. Questo criterio è indicato con "NA" (non applicabile) nell'elenco fornitori.

La valutazione del fornitore consiste in un insieme di attività svolte dall'organizzazione per valutare le capacità di un soggetto terzo, esterno all'organizzazione, a fornire materiali, prodotti e/o servizi, in accordo con prescrizioni prestabilite. L'attività di valutazione può essere diretta o indiretta e deve essere documentata con una scheda di valutazione del fornitore redatta dalla funzione delegata agli acquisti e approvata dal responsabile della qualità.

La tipologia di valutazione deve essere scelta dall'organizzazione in base al rischio del fornitore e questa tipologia può essere:

- questionario di valutazione: l'organizzazione prepara un questionario di valutazione del sistema di qualità del fornitore che verrà inoltrato al fornitore stesso. Alla ricezione del questionario compilato, la funzione delegata agli acquisti provvederà alla valutazione oggettiva, in modo da qualificare o meno il fornitore;
- audit (visita ispettiva): l'attività consiste nel redigere il rapporto di valutazione dopo aver effettuato una visita ispettiva, da parte dell'organizzazione, direttamente presso la sede del fornitore. Questa valutazione è eseguita tramite apposito *team* ispettivo qualificato (interno all'azienda o eventualmente costituito da consulenti esterni);
- esame della documentazione di qualifica emessa da enti/organismi accreditati: tale valutazione è eseguita dall'organizzazione dopo aver analizzato il contenuto del Certificato di qualifica (o certificazioni di qualità) di cui il fornitore è in possesso, la validità e l'ente/organismo che ne è rilasciante;
- controllo di una fornitura di prova (prodotto o servizio): quando l'organizzazione applica il criterio della "valutazione della fornitura di prova", il nuovo fornitore viene identificato come "approvato in prova". La valutazione viene gestita dalla funzione delegata agli acquisti sulla base delle eventuali non conformità e reclami da parte degli utilizzatori del prodotto/servizio, sia interno sia esterno.

Tutti i fornitori, eccetto quelli considerati non critici, con cui l'organizzazione intrattiene rapporti di fornitura, inseriti nell'elenco fornitori, vengono sottoposti almeno annualmente alla valutazione, basata su:

- l'affidabilità tecnica, attraverso l'esame delle non conformità/reclami rilevati durante l'anno;
- l'affidabilità del servizio, attraverso l'analisi dell'andamento dei problemi di gestione del servizio, ritardi di consegna, trasmissione delle certificazioni, ecc. e della competitività, basata evidentemente sul prezzo di fornitura.

Il giudizio di idoneità del fornitore è espresso sulla base delle attività di valutazione previste nella procedura interna all'organizzazione.

I fornitori non approvati vengono riportati nell'elenco con qualifica "non approvato".

L'organizzazione deve utilizzare solo fornitori approvati per le sue attività e processi. Essa deve redigere un elenco fornitori, consultabile internamente dalle funzioni interessate, che deve essere aggiornato con frequenza almeno annuale ed approvato dall'alta direzione.

Completata la parte relativa alla qualifica del fornitore logistico, è necessario stabilire i documenti di accordo tecnico/qualitativo sul livello dei servizi che l'azienda manifatturiera affiderà al *partner* logistico.

Nelle seguenti sezioni sono indicate le varie tipologie di accordi scritti necessari per un corretto svolgimento delle attività.

6.3 CONTRATTUALISTICA

Per un corretto svolgimento delle attività di stoccaggio e distribuzione, laddove, come nella maggioranza dei casi, entrano in gioco diversi attori, è essenziale che i ruoli e le responsabilità siano ben descritti e delimitati.

A tale scopo, è buona prassi avvalersi di contratti suddivisi in almeno tre principali sezioni:

- *Quality & Technical Agreement* (QTA - Capitolato Tecnico-Qualitativo)
- *Service Agreement* (SA - contratto di appalto/fornitura di servizio)
- *Service Level Agreement* (SLA - accordo sul livello di servizio).

6.3.1 QTA - QUALITY E TECHNICAL AGREEMENT

I medicinali per uso umano, oggetto del servizio di stoccaggio e distribuzione, devono essere maneggiati con particolare cura per evitare qualsiasi effetto negativo (per esempio danni meccanici, esposizione all'umidità, esposizione al calore e al freddo, ecc.). A tal fine, il committente deve dettagliare le modalità di espletamento del servizio richiesto e l'appaltatore deve garantire l'aderenza alle istruzioni ricevute.

L'Accordo di Qualità o Capitolato Tecnico di Qualità (*Quality & Technical Agreement* - QTA) è pertanto un accordo sottoscritto tra le parti coinvolte nell'appalto e nella fornitura del servizio in oggetto, che definisce e stabilisce le attività di ciascuna parte in termini di come ognuna rispetterà le Norme di Buona Distribuzione (NBD - o in alternativa GDP, *Good Distribution Practices*). In generale, l'accordo sulla qualità indica chiaramente quale parte - il committente (chi dà in appalto il servizio) o l'appaltatore (chi fornisce il servizio) - svolge specifiche attività regolamentate.

Devono partecipare attivamente alla stesura di tali documenti sia i responsabili di qualità, sia gli esperti di processo di ciascuna parte.

Gli accordi di qualità non riguardano termini e condizioni legali, economiche e commerciali generali come clausola di riservatezza, tariffe, assicurazioni o danni, che invece sono oggetto del contratto di servizio.

Gli accordi di qualità possono essere rivisti durante le ispezioni da parte delle Autorità Sanitarie.

Un accordo di qualità descrive i ruoli e le attività di committente e appaltatore.

Un accordo di qualità ben scritto utilizzerà un linguaggio chiaro e semplice. Definisce i ruoli e le responsabilità, stabilisce le corrette modalità di comunicazione, fornendo i contatti chiave per entrambe le parti. Specifica quali prodotti e/o servizi il committente si aspetta dall'appaltatore e chi ha la responsabilità dell'approvazione finale per le varie attività.

La maggior parte degli accordi di qualità contiene le seguenti sezioni:

- **Scopo/Ambito:** descrive la natura dei prodotti e/ o servizi da fornire.
- **Definizioni:** per garantire che committente e appaltatore concordino sul significato preciso dei termini nell'accordo sulla qualità.

- Riferimenti: sono citate specifiche autorizzazioni e licenze possedute dal fornitore e le normative di conformità alle quali esso dovrà attenersi per erogare il servizio richiesto e il documento che attiverà in operativo il servizio specifico richiesto.
- Condizioni generali per la spedizione: in questa sezione sono dettagliate le modalità specifiche richieste dal committente e i requisiti che l'appaltatore dovrà soddisfare nell'adempiere il servizio richiesto. In questa logica, riveste particolare importanza la valutazione del rischio che l'appaltatore dovrà eseguire per la parte del processo logistico del quale sarà incaricato e responsabile della sua esecuzione. Si evidenzia che il criterio della responsabilità si dovrà estendere anche ad eventuali terze parti dei cui servizi l'appaltatore si avvarrà nell'esecuzione del proprio incarico. In questa sezione dovrà anche essere concordato il metodo di calcolo della valutazione del rischio per le tratte oggetto del servizio richiesto e relative approvazioni.
- Gestione delle informazioni: sono definite le modalità con cui gestire e modificare la documentazione facente parte del contratto e le relative comunicazioni. Importante definire i tempi, le modalità di comunicazione e il periodo di conservazione della documentazione oggetto del contratto.
- Gestione del cambio della documentazione del sistema di qualità e notifica al committente: essendo la documentazione del sistema di qualità parte essenziale della qualifica del fornitore, una sua modifica essenziale dovrà essere notificata nei termini concordati dal committente e da questi commentata prima che possa costituire una variazione effettiva ai termini dell'accordo sottoscritto tra le parti.
- Gestione delle deviazioni: ricadono in questa categoria, per esempio, le deviazioni relative al servizio di temperatura richiesto. Saranno descritte le tempistiche di notifica delle deviazioni al committente e le modalità di risoluzione nei tempi e nei modi del sistema di qualità in essere del fornitore logistico qualificato. In caso di deviazione aperta direttamente dal committente per servizio inadeguato, si osserveranno le stesse modalità con eventuale documentazione aggiuntiva richiesta dal cliente.
- Audit/verifiche: l'appaltatore dovrà dare accesso agli ispettori che il committente deciderà di inviare presso la sua sede per verifiche delle normative e prescrizioni necessarie allo svolgimento del contratto, con le modalità di notifica scritta concordate tra le parti. L'appaltatore si dovrà impegnare a risolvere le eventuali osservazioni/non conformità che verranno riportate per iscritto nello svolgimento degli *audit*, nei modi e nei tempi che verranno concordati.
- Training/Personale: è necessario che il personale che gestirà il servizio sia adeguatamente formato sulle procedure del sistema di gestione dell'appaltatore, sulle procedure dedicate, se esistenti, al servizio con il committente e sulle normative vigenti.
- Salute/Sicurezza/Ambiente: è necessario che le informazioni del prodotto affidato dal committente siano adeguatamente fornite all'appaltatore, e che quest'ultimo ne tenga conto durante l'esecuzione del servizio richiesto.
- Terze parti: l'appaltatore che si avvarrà di terzi nell'esecuzione del servizio logistico richiesto dal committente, ne assicurerà la qualifica e ne sarà responsabile per l'esecuzione dell'attività richiesta verso l'appaltatore.

- Comunicazioni: le persone di riferimento saranno indicate nell'apposita sezione del QTA (*Quality & Technical Agreement*), e ogni cambio da parte dell'appaltatore dovrà essere notificato per iscritto al committente.
- Risoluzione delle controversie: per spiegare come le parti risolveranno le controversie su tematiche di qualità.
- Descrizione dei processi: per documentare le attività associate ai processi, nonché il controllo delle modifiche agli stessi.
- Ciclo di vita e revisioni dell'accordo stesso.

A seconda dell'ambito dei servizi da fornire, l'accordo di qualità dovrebbe indicare se il committente e/o l'appaltatore gestiscono attività specifiche relative a ciascuno degli argomenti riportati nelle successive sezioni.

6.3.1.1 ATTIVITÀ DI QUALITÀ

La sezione di un accordo di qualità che affronta le attività della funzione di qualità nell'accordo definisce in dettaglio come le parti lavoreranno insieme per garantire che i prodotti siano distribuiti in conformità con le NBD. Si noti che l'assegnazione, nell'accordo di qualità, di un'attività al committente o all'appaltatore non esonera nessuna delle parti dal rispetto dei requisiti normativi applicabili.

Un accordo di qualità descrive come e quando ciascuna delle parti comunicano tra loro, sia verbalmente che per iscritto. Ciò include l'identificazione di appropriato personale di contatto all'interno dell'azienda di committente e appaltatore.

Tale sezione deve comprendere le istruzioni per l'identificazione, l'investigazione e la chiusura delle deviazioni e degli incidenti e le relative tempistiche.

Allo stesso modo deve includere le istruzioni e le tempistiche per la gestione dei reclami.

Gli accordi di qualità riguardano anche gli *audit*, le ispezioni e la comunicazione dei loro esiti. L'accordo consente al committente di valutare e verificare l'appaltatore per garantire la conformità alle NBD. Tale disposizione deve comprendere sia gli *audit* di qualità di *routine* che gli *audit* per giusta causa.

Poiché i distributori spesso forniscono servizi a più mandanti, l'accordo sulla qualità deve anche descrivere quando, come e quali informazioni l'appaltatore riferirà al committente sulle osservazioni ricevute durante le ispezioni e gli *audit* della propria struttura.

Infine, tale sezione deve includere le istruzioni per i piani di azioni correttive e preventive (CAPA) che scaturiscono dalle osservazioni di audit e ispezioni, dalle investigazioni di deviazioni e reclami o dalle analisi del rischio e dai processi di miglioramento continuo legati al mantenimento dello SLA (*Service Level Agreement*).

6.3.1.2 STRUTTURE E ATTREZZATURE

Questa sezione di un accordo di qualità identifica i siti specifici in cui l'appaltatore esegue le operazioni, compreso l'indirizzo e i servizi specifici da fornire in ciascun sito. Deve indicare chi convaliderà i processi e qualificherà e manterrà le apparecchiature e i sistemi pertinenti alle

operazioni appaltate. Questi includono i sistemi informatici e i sistemi di controllo automatizzati, monitoraggio ambientale e qualsiasi altra attrezzatura e/o struttura che deve essere implementata per eseguire le operazioni di produzione appaltate in conformità con le NBD. L'accordo deve anche identificare quale parte approverà le attività di convalida, qualifica e manutenzione delle apparecchiature. Inoltre, deve indicare come le parti comunicheranno le informazioni sul mantenimento dell'identità e della tracciabilità del prodotto stoccato e/ o distribuito.

6.3.1.3 PERSONALE E ADDESTRAMENTO

L'accordo di qualità stabilisce che l'appaltatore deve avere a propria disposizione personale competente e adeguatamente qualificato in numero sufficiente per raggiungere i livelli di servizio richiesti dal committente.

L'appaltatore deve garantire che il personale coinvolto nelle attività di distribuzione dei prodotti del committente ha capacità ed esperienza adeguate alla distribuzione dei prodotti e assicurare che esso sia addestrato inizialmente e continuamente (periodicamente) in relazione ai compiti assegnati. Il programma di formazione deve includere, ma non essere limitato a temi quali:

- norme di buona distribuzione e legislazione in materia di trasporto;
- movimentazione corretta dei prodotti farmaceutici durante l'intero processo di trasporto;
- utilizzo delle attrezzature;
- gestione delle deviazioni;
- requisiti di documentazione.

Il programma di formazione deve essere documentato e accessibile durante gli *audit* condotti dal committente.

Tutto l'addestramento deve essere documentato e la documentazione conservata (formazione iniziale e formazione periodica).

6.3.1.4 CONSIDERAZIONI SPECIFICHE SUL SERVIZIO E SUL PRODOTTO

L'accordo di qualità descrive le responsabilità per le condizioni adeguate allo stoccaggio e al trasporto o alla spedizione dei materiali. Deve definire i ruoli di ciascuna parte nell'immagazzinamento e nel trasporto, sia dalla struttura contrattuale al proprietario, sia a un'altra struttura contrattuale per ulteriori operazioni. Ciò include la definizione di attività per il monitoraggio o la convalida delle condizioni di spedizione, a seconda dei casi.

Il committente e l'appaltatore possono scegliere di includere queste informazioni in un'appendice o direttamente nel corpo dell'accordo. In entrambi i casi, se inclusa, questa sezione dell'accordo sulla qualità deve includere le reciproche aspettative delle parti in merito a:

- specifiche dei prodotti oggetto del servizio (per esempio descrizione, riassunto delle caratteristiche del prodotto, IFU - istruzioni per l'uso, temperatura di conservazione, escursioni termiche ammesse, istruzioni di sicurezza quali *Material Safety Data Sheet* - MSDS, classificazione come merce pericolosa o come rifiuto speciale, ecc.);
- operazioni di distribuzione definite, inclusi i processi di tracciabilità;
- responsabilità per stoccaggio e spedizione e smaltimento;

- disposizioni per consentire al personale del committente l'accesso alle strutture dell'appaltatore, ove appropriato.

6.3.1.5 DOCUMENTAZIONE E GESTIONE DEL CAMBIAMENTO

L'accordo di qualità definisce le aspettative tra l'appaltatore e il committente per la revisione e l'approvazione dei documenti. Deve inoltre descrivere come apportare modifiche alle procedure operative standard, ai registri di distribuzione, alla documentazione di convalida, ai registri delle deviazioni e dei reclami, e ad altri documenti relativi ai servizi forniti. L'accordo di qualità deve anche definire i ruoli di committente e appaltatore nella creazione e nel mantenimento di documenti originali o copie controllate nonché spiegare come tali registrazioni saranno conservate e per quanto tempo e come rese prontamente disponibili in caso di *audit* e/o ispezione.

L'accordo sulla qualità deve inoltre indicare che i *record* elettronici saranno archiviati in conformità con le normative applicabili e saranno immediatamente recuperabili durante i tempi di conservazione definiti.

Sia committente che appaltatore possono avviare modifiche a processi, apparecchiature, specifiche e altri requisiti contrattuali. Entrambe le parti devono discutere preventivamente le modifiche e affrontarle nell'accordo di qualità.

Inoltre, entrambe le parti devono essere a conoscenza di quei cambiamenti che vanno presentati all'Autorità. Il proprietario e la struttura contrattuale devono considerare attentamente e concordare i tipi di modifiche da segnalare reciprocamente e agli enti regolatori (per esempio Ministero della Salute) e la necessità dell'approvazione da parte della funzione qualità di ciascuna parte.

Ci sono infatti alcune modifiche che i committenti devono rivedere e approvare prima di essere implementate (per esempio il cambiamento di sede operativa dell'appaltatore, le modifiche delle modalità e delle rotte di trasporto, il cambio di fornitori chiave, ecc.) e altre modifiche che gli appaltatori possono implementare direttamente. Deve essere delineato nell'accordo il modo in cui vengono gestiti tutti i cambiamenti, inclusa l'assegnazione delle responsabilità per lo svolgimento delle attività di convalida ove necessario, prima di implementare le modifiche.

L'organizzazione deve avere un processo di gestione del cambiamento documentato che può essere schematizzato nelle fasi seguenti:

- Stesura del cambiamento

Il proponente la modifica è il responsabile dell'inserimento delle informazioni necessarie nel sistema di gestione dell'organizzazione per la documentazione dei cambiamenti, sistema elettronico, *logbook* o eventuali allegati quali lista dei prodotti coinvolti e loro caratteristiche, principali contatti, lista dei sub-fornitori approvati, procedure e istruzioni operative, schede di sicurezza, ecc. Durante questa fase, al cambiamento è assegnato un numero identificativo univoco, che ne garantisce la tracciabilità.

La descrizione del cambiamento deve contenere, come minimo:

- la descrizione dello stato attuale;
- la descrizione dettagliata della modifica proposta;
- il motivo per cui viene richiesta la modifica;

- le funzioni coinvolte;
- eventuali azioni già in atto per mitigare il rischio di un impatto negativo sulla qualità del prodotto/processo;
- eventuale impatto regolatorio;
- eventuale comunicazione ad autorità e/o clienti e/o eventuali *stakeholders*.

È importante fornire tutte le informazioni che possono agevolare gli incaricati nell'attività di valutazione del cambiamento proposto.

– Valutazione del cambiamento proposto

La proposta di cambiamento deve essere valutata non dal proponente ma da un gruppo di esperti che apportano le competenze e le conoscenze appropriate delle funzioni pertinenti (comitato di controllo del cambiamento o *change control committee*).

I rappresentanti delle diverse aree di competenza dovranno applicare l'analisi del rischio per stabilire se la modifica possa determinare un potenziale impatto sulla qualità del prodotto, sui sistemi di qualità, sulla documentazione, sulla convalida e sullo stato di registrazione, di calibrazione e di manutenzione o su qualsiasi altro sistema possa essere interessato dalla modifica proposta, con lo scopo di evitare conseguenze inattese.

A seguito dell'analisi del rischio sulla qualità del prodotto/sistema, il cambiamento viene classificato in minore, maggiore e critico. In alcune organizzazioni la classificazione è suddivisa in due categorie, numero minimo: cambiamento standard e maggiore. Di solito i cambiamenti che non richiedono attività regolatorie sono classificati minori, quelli che richiedono notifiche alle autorità regolatorie dopo l'implementazione, maggiori, mentre può essere classificata critica una modifica che richiede l'autorizzazione alle autorità regolatorie prima dell'attuazione. La classificazione è definita con le funzioni interessate e deve essere approvata dalla funzione qualità dell'organizzazione.

Il responsabile della gestione del cambiamento nel sistema, che spesso è diverso dal proponente, al termine della fase di valutazione, assicura la definizione del piano di azione, riportando le attività richieste, i responsabili e i tempi. Sulla base della classificazione, il piano d'azione potrà prevedere la necessità di eseguire verifiche aggiuntive, qualifiche o convalide al fine di garantire lo stato convalidato del prodotto/processo. Dovranno essere distinte le attività da svolgere prima dell'implementazione e dopo l'implementazione.

Il piano di approvazione, così definito, dovrà essere rivisto e approvato dalla persona qualificata e dalle funzioni responsabili delle aree coinvolte.

– Implementazione

Il responsabile della gestione del cambiamento deve assicurare che le attività previste dal piano di azione siano completate nei tempi previsti. Variazioni della natura delle attività richieste dovranno essere giustificati e approvati dagli stessi che hanno approvato il cambiamento o loro delegati.

Il cambiamento può essere implementato dopo l'autorizzazione della modifica da parte della funzione qualità, che ha il compito di controllare che le attività siano state completate ed eseguite correttamente.

Variazioni nella tempistica di esecuzione del piano dovranno essere giustificate con un rationale appropriato e approvate dalla funzione qualità, dopo valutazione dell'effetto.

– Verifica dell'efficacia

Questa fase si applica a quei cambiamenti che a seguito della valutazione richiedono che un rappresentante della funzione qualità ne verifichi l'efficacia, per confermare che gli obiettivi stabiliti a seguito dell'attuazione del cambiamento siano stati raggiunti e che non vi sia stato alcun impatto negativo sulla qualità del prodotto. Questa fase di verifica può richiedere la raccolta di dati per diversi mesi dopo l'avvenuta autorizzazione del cambiamento.

Dopo la verifica dell'efficacia, il record di cambiamento può essere chiuso.

6.3.2 MSA - MASTER SERVICE AGREEMENT E SA - SERVICE AGREEMENT

Un *Master Service Agreement* o accordo quadro, è un contratto concluso tra le parti, in cui esse concordano la maggior parte dei termini che disciplineranno transazioni future o accordi futuri.

Un contratto quadro delinea un programma di contratti di servizio di livello inferiore, consentendo alle parti di attuare rapidamente transazioni o accordi futuri, negoziando solo i punti specifici delle nuove transazioni e basandosi sulle disposizioni del contratto quadro per termini comuni.

In genere, il *Master Service Agreement* specifica termini generici come termini di pagamento, garanzie, proprietà intellettuale, risoluzione delle controversie e responsabilità.

Un *Service Agreement*, o contratto di appalto di servizio, è l'accordo di dettaglio attraverso il quale una parte (appaltatore) assume, con impiego dei mezzi necessari e con gestione a proprio rischio, il compimento di un servizio in maniera continuativa verso un corrispettivo in danaro da parte di un committente (appaltante).

Le sue principali clausole riguardano:

- oggetto: la descrizione del servizio, che può essere più o meno dettagliata e includere eventuali allegati, specifiche tecniche, ecc. (cfr. sezioni successive);
- corrispettivo: è possibile indicare un corrispettivo fisso (per esempio *una tantum* o mensile) e corrispettivi variabili, in base alle prestazioni svolte dal fornitore o al risultato raggiunto;
- durata del rapporto: a tempo indeterminato o determinato, con possibilità di rinnovo automatico alla scadenza;
- rimborsi spese: per alcuni tipi di costi sostenuti dal fornitore per realizzare il servizio;
- esclusiva: per eventualmente vincolare il fornitore a non entrare in affari con i concorrenti del cliente;
- riservatezza: per vietare al fornitore di divulgare informazioni confidenziali;
- proprietà intellettuale: per gestire i diritti sulle invenzioni o gli apporti originali del fornitore che vengono creati nello svolgimento del servizio;
- subappalto: per scegliere se autorizzare il fornitore ad affidare una parte del servizio a terzi (subappaltatori);

- sicurezza sul lavoro: per garantire il rispetto delle relative prescrizioni di legge, quando richiesto;
- definizione delle controversie.

6.3.3 SLA - SERVICE LEVEL AGREEMENT

I *Service Level Agreement* (SLA - ossia accordo sul livello del servizio), sono strumenti contrattuali attraverso i quali si definiscono le metriche di servizio che un appaltatore deve rispettare nei confronti del proprio committente.

Uno SLA è uno strumento per misurare le prestazioni. Esso deve delineare chiaramente in un linguaggio semplice cosa riceverà il cliente e cosa ci si dovrebbe aspettare dal fornitore di servizi.

Quando è in vigore uno SLA, il fornitore di servizi e il cliente valutano, comunicano e adeguano regolarmente le azioni per aderire a quanto sancito dall'accordo.

Sebbene uno SLA possa diventare parte di un contratto legale, un contratto non è necessariamente uno SLA perché i contratti possono essere finalizzati senza delineare alcun livello di servizio. Di fatto, una volta stipulato il contratto, se concordato, lo SLA assume il significato di obbligo contrattuale.

Gli SLA hanno un uso rilevante in quasi tutte le relazioni commerciali.

In generale, la maggior parte degli SLA include:

- una descrizione di ciò che farà il fornitore di servizi;
- la qualità e la tempistica del servizio;
- come verranno monitorate le prestazioni;
- come dovrebbero essere affrontati i problemi;
- sanzioni per inadempimento;
- in quali situazioni si potrebbe derogare allo SLA.

È importante che gli SLA includano misurazioni significative in modo che sia il fornitore di servizi che il cliente possano valutare chiaramente le prestazioni.

Il fatto che gli SLA debbano definire le misurazioni dell'erogazione del servizio significa che molti SLA definiscono degli indicatori di riferimento (KPI - *Key Performance Indicator*) come misure. Mentre gli SLA definiscono l'accordo generale e gli standard di servizio tra i fornitori di servizi e i loro clienti, i KPI sono utilizzati per misurare e monitorare i livelli di prestazione.

Per un fornitore di servizi spesso significa anche che le metriche definite nei propri SLA diventano importanti KPI che monitoreranno e segnaleranno le prestazioni aziendali strategiche complessive nel tempo.

Un processo di definizione e monitoraggio degli SLA si articola secondo le seguenti fasi:

- definizione degli indicatori di riferimento (KPI) e dei relativi algoritmi di calcolo;
- realizzazione del sistema di produzione e di reportistica dei KPI;
- condivisione dei valori soglia (*target*) degli SLA;
- monitoraggio degli indicatori rilevati ed eventuale rinegoziazione periodica dei valori soglia.

Il monitoraggio dei KPI definiti nello SLA, pertanto, consente sia di verificare l'andamento dei livelli di servizio in termini di rispetto dei valori *target* contrattuali, sia di attuare misure correttive o preventive atte a mantenere e a elevare il livello di servizio.

A titolo puramente esemplificativo, si riportano di seguito alcuni dei principali indicatori utilizzati negli SLA per un servizio di stoccaggio distribuzione:

- consegne/ordini completati: percentuale delle consegne che sono giunte al cliente nei tempi stabiliti e nelle quantità richieste;
- consegne/ordini completati senza deviazioni o eccezioni: percentuale delle consegne che sono giunte al magazzino senza mancanze, danneggiamenti e/o escursioni di temperatura;
- numero non conformità/reclami aperti e tempi di risoluzione;
- stato di avanzamento periodico e relativo completamento di CAPA (azioni correttive e preventive);
- accuratezza dell'inventario, definita come differenze fisica versus contabile (totale e percentuale) e numero di articoli gestiti con modifica inventario necessaria.

6.4 REQUISITI DELLA DOCUMENTAZIONE E INTEGRITÀ DEL DATO

La documentazione del sistema di gestione della qualità deve comprendere:

- la politica della qualità e gli obiettivi della qualità;
- un manuale della qualità;
- le procedure e le registrazioni documentate richieste;
- i documenti, comprese le registrazioni, che l'organizzazione ritiene necessari per garantire l'efficacia della pianificazione, del funzionamento e del controllo dei propri processi;
- altra documentazione specificata dai requisiti normativi applicabili.

Quando un'organizzazione decide di appaltare uno o più dei suoi processi ad un'altra organizzazione esterna, essa deve monitorare e assicurare il controllo sui processi appaltati. Il controllo include anche la stesura e la firma di contratti di qualità.

I documenti richiesti dal sistema di gestione della qualità devono essere controllati.

Una procedura sulla gestione della documentazione deve definire i controlli necessari per:

- riesaminare e approvare i documenti, per verificarne l'adeguatezza prima dell'emissione;
- rivedere, aggiornare se necessario e riapprovare i documenti;
- garantire l'identificazione dello stato di revisione attuale dei documenti e delle modifiche apportate;
- garantire che le versioni pertinenti dei documenti applicabili siano disponibili nei punti di utilizzo;
- garantire che i documenti rimangano leggibili e facilmente identificabili;
- assicurare che i documenti di origine esterna, ritenuti dall'azienda necessari per la pianificazione e il funzionamento del sistema di gestione per la qualità, siano identificati e la loro distribuzione sia controllata;
- prevenire il deterioramento o la perdita dei documenti;
- prevenire l'uso involontario di documenti obsoleti e applicare loro un'adeguata identificazione.

L'organizzazione deve garantire che le modifiche ai documenti siano esaminate e approvate dalla funzione di approvazione originaria o da un'altra funzione designata che abbia accesso alle informazioni di base pertinenti su cui basare le proprie decisioni.

L'organizzazione deve definire il periodo di conservazione di almeno una copia dei documenti obsoleti.

Le registrazioni devono essere conservate per fornire evidenza della conformità ai requisiti e dell'effettivo funzionamento del sistema di gestione per la qualità.

L'organizzazione deve documentare le procedure per definire i controlli necessari per l'identificazione, l'archiviazione, la sicurezza e l'integrità, il recupero, il tempo di conservazione e la disposizione delle registrazioni.

Le registrazioni devono rimanere leggibili, facilmente identificabili e recuperabili. Le modifiche apportate a una registrazione devono rimanere identificabili.

L'organizzazione deve conservare le registrazioni come specificato dai requisiti normativi applicabili o come richiesto nei contratti con i clienti.

6.5 GESTIONE DEL RISCHIO

Il concetto di gestione del rischio comprende tutte le azioni finalizzate ad individuare e influenzare le opportunità e i pericoli derivanti o connessi alle attività di un'organizzazione che potrebbero avere effetti positivi o negativi sul raggiungimento dei suoi obiettivi.

Questi obiettivi possono essere strategici o operativi. Tra quelli operativi annoveriamo quello di spedire il prodotto farmaceutico o medicale in modo tale che all'arrivo presso il paziente o utilizzatore finale esso abbia mantenuto intatte le sue qualità e/o proprietà. Il pericolo è costituito dalla compromissione di queste ultime. L'incertezza, che noi abbiamo lungo tutto il tragitto che va dalla fabbrica al consumatore, è di vedere non realizzato il nostro obiettivo operativo è il nostro rischio.

Compito della gestione del rischio non è quello di eliminare tutti i rischi, che sarebbe del resto praticamente impossibile. Al contrario, l'intento è quello di raggiungere un rapporto ottimale tra minacce (pericoli) e opportunità. Una corretta gestione del rischio contribuisce quindi a permettere di decidere e pianificare in modo sicuro, arrivando anche a migliorare l'immagine dell'organizzazione.

Le organizzazioni devono avere una percezione dei propri rischi e della propria propensione ad essi; ciò fa sì che siano interessate a conoscerli, attraverso una robusta analisi interdisciplinare, al fine di progettare e realizzare dei sistemi di controllo interni che siano coerenti con la scelta della più idonea combinazione di strategie di gestione. Va da sé che una efficace e oggettiva analisi dei processi interni possa fornire una base di informazioni che, un team dedicato composto da rappresentanti delle funzioni interne coinvolte (*stakeholders*), possa valutare e monitorare in maniera continuativa e strutturata.

L'organizzazione deve avere una procedura per la gestione del rischio.

La gestione del rischio non si deve limitare a iniziative estemporanee, al contrario deve essere un processo continuativo: occorre infatti vigilare costantemente sui rischi e sulle opportunità in grado di influenzare il successo dell'impresa. Per comprendere ancora di più l'importanza di "aggiornare" la valutazione dei rischi per il raggiungimento degli obiettivi organizzativi, basta osservare le profonde modifiche al contesto, interno ed esterno, che il COVID-19 ha prodotto nei processi delle aziende e in particolare nella logistica.

L'organizzazione deve avere un processo di gestione del rischio (*Business Risk Management*) che comprenda almeno le seguenti 5 fasi:

1. individuazione del rischio;
2. quantificazione del rischio;
3. trattamento del rischio;
4. implementazione del piano di mitigazione del rischio;
5. monitoraggio del rischio e relativo piano di comunicazione.

Figura 1 - Processo della gestione del rischio



Figura 2 - Processo di monitoraggio del rischio



Il processo di monitoraggio e verifica continua opera costantemente all'interno del processo di Gestione del Rischio , per assicurare che i nuovi rischi possano essere identificati e gestiti correttamente e che le decisioni prese siano implementate secondo i piani.

Questa fase include il processo di chiusura del Rischio, comunicando e consultandosi con gli stakeholders assicura che un appropriato livello di informazione sia diffuso all'interno dell'organizzazione, e che le decisioni prese si basino su una comune condivisione.

Per facilitare questo processi e fornire una visione olistica dei potenziali rischi di Business è necessario tenere un Registro dei Rischi. In questo Registro vanno riportati tutti i potenziali Rischi sul Business che hanno un impatto Alto o Molto Alto provenienti da processi aziendali.

L'organizzazione, per gestire il rischio, deve quindi agire sulla probabilità di accadimento di un evento e/o sulle sue conseguenze negative o positive.

Il processo di gestione del rischio deve essere:

- parte integrante della gestione;
- insito nella cultura aziendale;
- su misura per i processi interni dell'organizzazione.

6.5.1 ESEMPI DI RISCHI IN UNA CATENA DI DISTRIBUZIONE

Le figure seguenti sono un aiuto per l'identificazione dei rischi a seconda degli attori nella filiera distributiva dei prodotti farmaceutici.

Figura 3 - Rischi del fabbricante



Figura 4 - Rischi degli spedizionieri



Figura 5 - Rischi del trasportatore camionistico



Figura 6 - Rischi delle compagnie aeree



Figura 7 - Rischi degli operatori di rampa e merci in aeroporto



Figura 8 - Rischi dei distributori e grossisti farmaceutici



Nell'appendice C2 è presente una tabella esemplificativa di una valutazione di rischio relativa alle spedizioni via aerea che tiene conto di alcuni fattori che possono influire sull'esito della spedizione stessa.

6.6 CONTINUITÀ DI SERVIZIO

Assicurare la continuità operativa è fondamentale per ogni organizzazione che voglia tutelare il proprio business, perché gli imprevisti, e quindi le deviazioni dai propri obiettivi di servizio e di reddito, possono accadere in qualsiasi momento.

Poiché è noto che i rischi non possono essere eliminati totalmente, è opportuno prepararsi in anticipo per reagire in maniera tempestiva e proattiva a possibili eventi traumatici, contenendo/limitando le conseguenze negative.

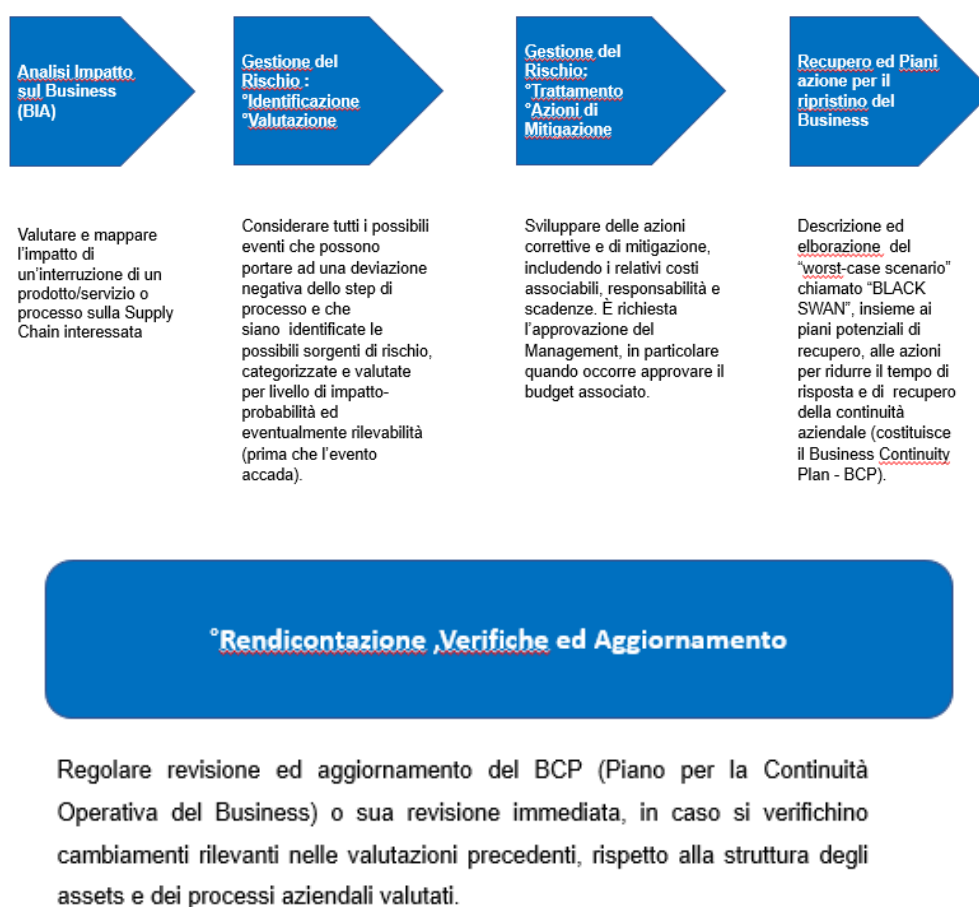
Questo concetto, applicato al verificarsi di un evento traumatico per l'organizzazione (per esempio un incendio, un allagamento, un terremoto, una interruzione delle attività), si traduce nella capacità dell'organizzazione di ritornare rapidamente alle condizioni precedenti l'evento, secondo un piano operativo prestabilito in cui sia chiaro l'obiettivo fondamentale della rapida ripresa delle attività.

L'organizzazione deve avere un sistema di gestione della continuità operativa che includa almeno le seguenti attività:

- definire e implementare delle misure appropriate;
- fornire le risorse necessarie a rendere sostenibili le risposte (*response plan*) da applicare nel caso di un evento che provochi interruzione del *business*;
- preparare l'organizzazione agli scenari peggiori ("*worst case*") di interruzione del *business*;
- minimizzare gli impatti sul *business*;
- assicurare i tempi di recupero (*recovery*) accettabili;
- analizzare i potenziali tempi di interruzione.

L'organizzazione redigerà un piano di continuità operativa (*Business Continuity Plan* - BCP). Questo piano deve assicurare una sistematica valutazione dei rischi identificati per prodotti/servizi o gruppi di essi o processi interni all'organizzazione e porta a definire le azioni che riducano il tempo potenziale di interruzione del servizio.

Figura 9 - Processo di continuità operativa



L'organizzazione deve includere nel processo di gestione della continuità operativa:

- analisi impatto sul *business* (*Business Impact Analysis*): ossia la valutazione e la mappatura dell'impatto di un'interruzione di un prodotto/servizio o processo sulla catena di approvvigionamento (*supply chain*) interessata;
- identificazione e valutazione del rischio: ossia la considerazione di tutti i possibili eventi che possono portare a una deviazione negativa della fase di processo con l'identificazione delle possibili sorgenti di rischio, categorizzate e valutate per livello di impatto-probabilità ed eventualmente rilevabilità (prima che l'evento avvenga);
- trattamento del rischio e possibile mitigazione: ossia l'identificazione e sviluppo delle azioni correttive e di mitigazione, includendo i relativi costi associabili, responsabilità e scadenze. È richiesta l'approvazione dell'alta direzione, in particolare quando occorre approvare il *budget* associato;
- recupero e tempi di risposta: è la fase della descrizione ed elaborazione del caso estremo ("*worst-case scenario*") chiamato "*black swan*" ("cigno nero"), insieme all'elaborazione dei piani potenziali di recupero, delle azioni per ridurre il tempo di risposta e di recupero della continuità dell'organizzazione (costituisce il *Business Continuity Plan* - BCP);

- rendicontazione, verifica e aggiornamento: è la regolare revisione e aggiornamento del BCP o sua revisione immediata, in caso si verificano cambiamenti rilevanti nelle valutazioni precedenti, rispetto alla struttura degli impianti e dei processi interni valutati.

7 REQUISITI INFRASTRUTTURALI

Le Norme di Buona Distribuzione (NBD) richiedono che i distributori devono disporre di locali, impianti e attrezzature idonei a garantire un'adeguata conservazione e distribuzione dei medicinali, altresì generalmente indicati con il termine prodotto. In particolare, i locali devono essere puliti, asciutti e mantenuti entro limiti di temperatura accettabili.

7.1 GENERALITÀ

Le presenti norme si applicano ai diversi livelli di distribuzione, che possono essere schematizzati con i flussi logistici riportati di seguito:

- grande distribuzione di prodotti farmaceutici, per uso umano dal produttore ai vari distributori/grossisti/ farmacie e utenti finali;
- passaggio attraverso piattaforma/interporto di snodo - le piattaforme logistiche di carico e scarico possono essere comuni per più organizzazioni, al fine di agevolarne la gestione;
- grossista/depositario;
- vendita al dettaglio a livello di farmacia autorizzata.

Nell'ambito di questa rete logistica, deve considerarsi che i mezzi adibiti al trasporto delle merci farmaceutiche devono essere idonei per eseguire spedizioni via terra, tramite trasporto su gomma, via mare tramite navi, via aerea tramite vettori aerei per le merci e/o il trasporto misto passeggeri/merci. Indipendentemente dalla via/modalità utilizzata, i contenitori scelti devono essere adeguati a preservare le caratteristiche del prodotto nella confezione che riceverà il cliente finale.

7.2 SITO DI LAVORAZIONE (MAGAZZINO)

Nei magazzini dei centri di distribuzione i prodotti vengono ricevuti da altri siti, qui stoccati e infine disimballati, quindi prelevati e distribuiti a grossisti regionali o locali.

Le principali attività di un magazzino per le merci in entrata sono:

- attracco alle baie di ricezione per i mezzi dei corrieri al fine di facilitare lo scarico corretto delle merci;
- ricezione e registrazione di tutte le merci, con eventuale cambio delle pedane;
- stoccaggio della merce in condizioni climatiche adeguate;
- stoccaggio della merce restituita (in quarantena);
- stoccaggio di prodotti finiti in quarantena, in attesa di rilascio;
- stoccaggio di prodotti destinati alla distruzione (in quarantena).

Le principali attività di un magazzino per le merci in uscita sono:

- attracco alle baie di ricezione per i mezzi dei corrieri al fine di facilitare il corretto carico delle merci;
- ricezione e registrazione di tutte le merci.

Si possono distinguere le seguenti aree generali:

1. aree di stoccaggio per i prodotti alle varie temperature;
2. aree di stoccaggio per i prodotti in quarantena alle varie temperature;
3. aree di stoccaggio per i prodotti rientrati (in quarantena alle varie temperature);
4. aree di deposito per merci destinate alla distruzione;
5. aree allestimento spedizioni;
6. area di pulizia pallet;
7. aree di stoccaggio e pulizia pallet;
8. area di smaltimento rifiuti;
9. spogliatoi e zona ristoro;
10. locali tecnici;
11. uffici operativi e gestionali;
12. locali di ricarica per i carrelli elevatori;
13. locali di servizio dedicati agli esterni (per esempio bagni).

Le aree operative sopra descritte (1-7) dovrebbero essere fisicamente separate per evitare flussi incrociati, evitare confusione, evitare accessi non autorizzati e garantire condizioni adeguate di gestione logistica e sicurezza.

In un magazzino completamente automatizzato è possibile evitare la separazione fisica dei diversi prodotti utilizzando regole speciali nel sistema informatico di gestione del magazzino (*WMS, Warehouse Management System*).

Il magazzino deve essere progettato in modo tale che i flussi principali siano unidirezionali ed essere progettato per avere almeno quanto elencato di seguito:

- sistema di accesso sicuro;
- flussi segregati e porte per pedoni e carrelli elevatori. Le aree pedonali devono essere chiaramente segnalate;
- illuminazione adeguata;
- segregazione dei prodotti;
- condizioni ambientali adeguate (per esempio temperatura, umidità) per la merce farmaceutica;
- regime di sicurezza richiesto per lo stoccaggio del materiale (per esempio sicurezza normale, merci controllate o pericolose);
- aree separate per le merci in quarantena, restituite e rifiutate;

- aree di sosta per le spedizioni in attesa di spedizione controllate e monitorate;
- protezione contro l'ingresso di roditori e insetti;
- celle frigorifere costruite come una struttura separata dall'ambiente circostante (*box-in-the-box*);
- pensiline di carico gonfiabili e baie di carico e spedizione per la gestione della catena del freddo progettate per essere mantenute a 2-8 °C;
- monitoraggio continuo dei parametri critici e sistema di allarme.

7.2.1 MISURE DI SICUREZZA

È necessario sviluppare per il magazzino un concetto di separazione in zone a differenti livelli di sicurezza.

Le installazioni del magazzino devono essere protette da porte con sistemi di controllo degli accessi personali. Deve essere installato un adeguato sistema di rilevamento delle intrusioni, deve essere definito il grado di sicurezza di porte e finestre. Deve essere valutata la necessità di recintare l'intera area del magazzino.

Tutto il personale dovrà avere livelli diversi di autorizzazione all'accesso. Idem per il personale esterno, sul quale saranno ancora più restrittive le autorizzazioni per area. A titolo esemplificativo, gli autisti dei camion potranno accedere non oltre l'area accettazione documentale, quelle di spedizione per le operazioni di carico/scarico dei camion.

È possibile installare telecamere di videosorveglianza, ma è necessario considerare le restrizioni legali.

Nel caso in cui si attivi un allarme, la CCTV (televisione a circuito chiuso) deve essere collegata a una società di sicurezza certificata per la convalida dell'allarme.

7.2.2 MISURE ANTINCENDIO

A seconda della quantità e del tipo di prodotti pericolosi stoccati nel magazzino, è necessario sviluppare un concetto di protezione antincendio. Nella progettazione devono essere rispettati i requisiti delle autorità locali e i codici antincendio NFPA (*National Fire Protection Association*), FM Global o CEA.

A seconda dei criteri di cui sopra, devono essere definite le dimensioni e la classificazione del vano antincendio, devono essere introdotti adeguati sistemi di rilevamento e devono essere installati adeguati sistemi antincendio (c.d. *sprinkler*).

Inoltre, le apparecchiature elettriche vitali devono essere protette da sistemi di aspirazione dei fumi, installati all'interno dei quadri elettrici.

I sistemi di ritenzione dell'acqua devono essere progettati in modo appropriato, conducendo una valutazione delle possibili conseguenze di un incendio quali danni da fuoco, o contaminazione dei prodotti dal fumo e dall'acqua.

Le vie di fuga devono essere progettate da ogni punto del magazzino preferibilmente in due direzioni opposte. Gli schemi delle vie di fuga devono essere affissi nell'area. Devono essere presenti luci di emergenza e di protezione dell'illuminazione e relativi percorsi.

7.2.3 FINITURE

Tutte le installazioni devono essere chiuse (nessuna finestra deve essere aperta). Pavimenti e pareti devono avere finiture semplici, che non favoriscono la produzione/attecchimento della polvere. I pavimenti devono essere sufficientemente resistenti per assorbire carichi elevati, specialmente con scaffalature alte e carrelli elevatori pesanti. Il pavimento in tutto il magazzino e nell'area di distribuzione deve essere livellato. Le fessure e le giunture devono essere sigillate.

La costruzione del soffitto dovrebbe essere progettata in modo tale che ogni area possa essere raggiunta per la pulizia periodica, per evitare l'accumulo di polvere.

Deve essere possibile pulire facilmente tutte le superfici.

Si consiglia di utilizzare porte automatiche avvolgibili per separare le aree di lavorazione. Le porte avvolgibili devono essere di dimensioni adeguate al tipo di mezzi adibiti alla movimentazione delle merci.

7.2.4 HVAC - HEATING, VENTILATION, AIR CONDITIONING

Molte materie prime e prodotti finiti richiedono condizioni ambientali specifiche (per esempio temperatura e/o umidità). Pertanto è necessario installare sistemi di climatizzazione all'interno del magazzino. Le unità di trattamento dell'aria devono filtrare l'aria.

Le regole generali sono:

- area di accoglienza e spedizione:

temperatura tra 15 °C e 25 °C. Ciò può essere ottenuto installando dei ventilconvettori sul soffitto che funzionano solo quando le temperature si discostano dai limiti impostati. Per ragioni pratiche (ad es. per l'adeguata climatizzazione per il personale), i limiti possono essere impostati in modo da avere un intervallo ristretto;

- magazzino principale:

temperatura tra 15 °C e 25 °C. In caso di separazione tra materie prime e materiali di imballaggio, i materiali di imballaggio possono essere conservati in condizioni termiche a gradiente più ampio (ad es. da 10 °C e 30 °C).

Ciò può essere ottenuto installando dei ventilconvettori sul soffitto che funzionano solo quando le temperature si discostano dai limiti impostati. Per ragioni pratiche (ad es. per l'adeguata climatizzazione per il personale), i limiti possono essere impostati in modo da avere un intervallo ristretto.

In alcuni casi, sarà necessario installare adeguati sistemi HVAC.

È importante che l'aria fredda (in estate) venga soffiata nel magazzino sotto il soffitto e l'aria calda (in inverno) dal basso.

È auspicabile un ricircolo dell'aria del 100%.

In caso di esigenze particolari potrebbe essere necessario controllare il valore dell'umidità relativa;

– celle frigorifere:

le celle frigorifere devono mantenere una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, l'eventuale *range* di tolleranza da definirsi sulla base del limite di calibrazione del sistema di rilevazione. Gli stessi requisiti devono essere applicati per le aree di spedizione. Per le banchine dei camion si consiglia di installare delle prese d'aria tra l'area di spedizione e le porte avvolgibili. Ciò consente di adattare la temperatura dopo l'attracco del camion. Per l'isolamento, sono raccomandabili pensiline gonfiabili per i camion.

7.2.4.1 MAPPATURA DELLA TEMPERATURA DEGLI AMBIENTI

La mappatura delle aree a temperatura controllata fa parte del processo di qualifica delle aree stesse. Ha principalmente lo scopo di:

- dimostrare il profilo della temperatura dell'aria in tutta l'area di stoccaggio, sia a vuoto, sia in condizioni di operatività;
- definire le zone che non dovrebbero essere utilizzate per la conservazione di prodotti farmaceutici;
- se necessario, dimostrare il tempo impiegato per superare le soglie limite delle temperature designate dal produttore. In caso di detto superamento (per esempio per interruzione di corrente o altra anomalia), il sistema di monitoraggio residente deve avere la capacità di mantenere i dati della temperatura durante il periodo di interruzione.

È consigliato effettuare la mappatura in condizioni estreme (estive e invernali) e ripeterla ogni qualvolta si apportano cambiamenti significativi all'ambiente che possono influenzare il movimento dell'aria all'interno (per esempio installazione o smontaggio di scaffalature, sostituzioni di gruppi frigo, ecc.).

In assenza di cambiamenti significativi, è consigliato effettuare una mappatura almeno ogni tre anni o comunque entro il limite che una valutazione del rischio inerente alle aree dedicate dovrà stabilire.

Le fasi abituali della mappatura delle temperature sono:

- mappatura a vuoto;
- *crash test* per verifica delle tempistiche del mantenimento della temperatura senza operatività dei gruppi motore;
- *stress test* per l'analisi delle fluttuazioni delle temperature durante l'apertura delle porte;
- mappatura a pieno o in operatività.

Ciascuno studio di mappatura deve seguire un protocollo dettagliato durante tutte le fasi dello studio e al termine deve essere redatto un *report* riepilogativo con almeno il seguente contenuto:

- introduzione: una descrizione degli obiettivi dello studio di mappatura;
- riepilogo: sintesi e discussione dei risultati organizzati nella sequenza stabilita nel protocollo di mappatura, compreso un riepilogo di deviazioni/non conformità (se presenti);

- conclusioni e raccomandazioni: una conclusione generale per tutte le verifiche e osservazioni indicanti l'accettabilità delle apparecchiature per il funzionamento. Raccomandazioni e osservazioni che possono essere incorporati per le procedure specifiche operative inerenti il servizio contrattualizzato nel *Service Agreement*;
- allegati:
 - la mappa con il posizionamento di ciascun sensore;
 - i dati delle misurazioni;
 - i grafici delle varie aree e test;
 - la documentazione di preparazione dello studio;
 - i punti più caldi (*hot-spot*) e più freddi (*cold-spot*) riscontrati durante lo studio;
 - i certificati di taratura di ciascun sensore utilizzato per l'esecuzione dei *test*.

In alcuni casi può essere necessario mappare oltre che la temperatura anche l'umidità relativa (RH) e l'umidità assoluta riferita all'ambiente esterno.

7.2.5 ILLUMINAZIONE

I requisiti di illuminazione possono variare a seconda del tipo di lavoro svolto in ciascuna area. I valori di Lux devono seguire la normativa locale.

7.2.6 REQUISITI PER LE DIVERSE AREE FUNZIONALI

7.2.6.1 BANCHINE PER CAMION

Le banchine sono necessarie per imbarcare e sbarcare merci dai camion. Ai fini dell'ergonomia e dell'efficienza, la piattaforma di carico dovrebbe avere approssimativamente l'altezza del vano di carico di un camion. La rampa per collegare l'area di carico del camion alla piattaforma di carico dovrebbe essere regolabile (in termini di altezza e lunghezza), per adattarsi a tutte le possibili dimensioni del camion.

Per motivi igienici, tutte le banchine devono avere coperture adeguate (es. pensiline gonfiabili) per "racchiudere" i camion ed evitare qualsiasi contaminazione dall'esterno durante il processo di carico e scarico.

In caso di necessità di mantenere una catena del freddo, è raccomandabile che le banchine siano progettate con camere d'equilibrio con funzioni di raffreddamento.

7.2.6.2 AREA DI INGRESSO/RICEZIONE

L'area di ingresso o ricezione è collegata alle banchine dei camion e alle seguenti fasi operative del processo che coinvolgono il magazzino. Tale area dovrebbe avere almeno la capacità di immagazzinare il carico di un camion.

Deve essere considerata nella progettazione dell'area la frequenza prevista delle consegne e la quantità adeguata di personale che opera in tale area.

Tutte le merci in entrata devono essere controllate, identificate, registrate ed etichettate in quest'area.

7.2.6.3 MAGAZZINO PRINCIPALE

Scaffalature e carrelli elevatori: è possibile selezionare diversi tipi di tecnologie adatte alla gestione di magazzino in base allo spazio disponibile, agli spazi pallet richiesti, alle frequenze di carico e scarico, ai costi di manodopera e agli investimenti disponibili.

7.2.6.4 MAGAZZINI CLASSICI CON CARRELLI ELEVATORI MANUALI

La distanza tra i pallet delle scaffalature opposte dovrebbe essere di $\pm 2,8$ m per consentire a un normale carrello elevatore a forca di girare tra le scaffalature. La posizione più alta del pallet non deve superare ± 8 m. Questo tipo di magazzino necessita di molto spazio a terra per postazione pallet. I costi in conto capitale sono normalmente più bassi, mentre i costi operativi sono più elevati. Indicato per piccoli magazzini con bassa rotazione.

7.2.6.5 MAGAZZINI CLASSICI CON CARRELLI ELEVATORI MANUALI PER CORSIE STRETTE

La distanza tra i pallet delle scaffalature opposte dovrebbe essere di $\pm 1,7$ m per consentire a un carrello elevatore per corsie strette di passare tra le scaffalature. Normalmente i carrelli elevatori sono guidati da un sistema a filo, installato al centro delle corsie. La posizione più alta del pallet non deve superare ± 12 m. Più alto è il magazzino, più livellato deve essere il pavimento per consentire velocità più elevate all'interno dei corridoi, per consentire il sollevamento della cabina durante la guida ed evitare contatti con i pallet durante il movimento.

Questo tipo di magazzino è adatto a magazzini con ingombro ridotto e numero elevato di corsie.

7.2.6.6 MAGAZZINO COMPLETAMENTE AUTOMATIZZATO

Questi magazzini sono fisicamente separati dalle aree logistiche. Molto spesso è un edificio separato. L'accesso del personale dovrebbe essere limitato nel magazzino automatizzato mentre esso è in funzione. I magazzini completamente automatizzati sono ideali per magazzini alti con poche corsie. Ogni corsia dovrebbe avere un traslo-elevatore dedicato con guide a pavimento e a soffitto. La posizione più alta del pallet può arrivare fino a ± 25 m. Per caricare e scaricare i pallet è necessario un sistema di trasporto automatico.

7.2.6.7 CONSERVAZIONE FRIGORIFERA

In caso di necessità di immagazzinare merci tra $+ 2$ °C e $+ 8$ °C, sono necessarie speciali celle frigorifere isolate, possibilmente con sistemi di raffreddamento ridondanti.

7.2.6.8 ZONA DI PRELIEVO

Per i centri di distribuzione è necessario disporre di aree di prelievo (*picking*), dove è possibile imballare i singoli ordini. Le condizioni ambientali devono essere appropriate per i prodotti finiti.

7.2.6.9 ZONA DI SPEDIZIONE

In quest'area vengono preparati i pallet con merce finita per la spedizione ai clienti o distributori. Ciò include una stazione di avvolgimento dei pallet, un'area di lavoro computerizzata con terminali di scansione, raggruppamento fisico dei pallet per ciascun camion, ecc.

7.2.6.10 AREA DI RICARICA DELLE BATTERIE

Quest'area è normalmente vicina all'area accettazione, ma più piccola delle aree di ricezione. Le aree di spedizione e accettazione possono condividere una parte dello spazio per assorbire i picchi di domanda. In questo caso è necessaria una barriera mobile per segregare entrambe le aree. Le condizioni ambientali devono essere appropriate per i prodotti finiti (per esempio aree refrigerate a + 2 °C - + 8 °C per prodotti che devono essere refrigerati).

7.2.6.11 SPAZIO PER MATERIALI IN QUARANTENA

I prodotti restituiti dai clienti o le merci con restrizioni speciali, che richiedono un'attenzione particolare, devono essere immagazzinati in aree separate con accesso limitato.

7.2.6.12 SPAZIO PER MATERIALI PER LA DISTRUZIONE

L'area di trattamento dei rifiuti deve essere fisicamente separata dal resto delle aree di stoccaggio.

7.3 STRUMENTAZIONE E MACCHINARI - REQUISITI E CONVALIDA

Per assicurare una corretta conservazione e distribuzione dei medicinali per uso umano, le attrezzature utilizzate devono essere progettate, posizionate e mantenute in maniera idonea, evitando l'esposizione del prodotto a condizioni che potrebbero alterarne la stabilità e l'integrità.

La progettazione e l'utilizzo dei macchinari e dei veicoli deve essere tale da favorire le operazioni di distribuzione evitando errori e/o danneggiamenti; preferibilmente è raccomandato l'utilizzo di veicoli e strumentazione dedicati. Nel caso in cui non sia possibile utilizzare attrezzature dedicate, procedure appropriate devono essere messe in atto per evitare che possa essere compromessa la qualità del prodotto da possibili contaminazioni.

Procedure scritte devono essere definite per le operazioni di manutenzione delle attrezzature, facendo attenzione a riportare le precauzioni necessarie per eseguire l'attività in sicurezza e per garantirne la pulizia al rientro in servizio. Strumentazione e attrezzature difettose devono essere messe fuori uso e appropriatamente etichettate come tali.

I macchinari, i veicoli, i contenitori e la strumentazione devono essere mantenuti puliti, evitando accumulo di polvere. I distributori devono assicurare che i veicoli utilizzati siano sottoposti a un programma regolare di pulizia. Gli strumenti utilizzati per la pulizia dei veicoli non devono costituire fonte di contaminazione, né avere effetti avversi sulla qualità dei prodotti trasportati.

Adeguate pratiche di controllo devono garantire l'assenza di parassiti e infestanti, quali insetti, roditori, uccelli o altri tipi di infestanti. I controlli devono essere documentati in appositi registri. Gli agenti utilizzati per la disinfestazione non devono compromettere la qualità dei prodotti.

L'ingresso negli spazi in cui i prodotti vengono immagazzinati o trasportati deve essere attentamente controllato e disponibile solo al personale autorizzato. Di conseguenza, gli spazi devono essere dotati di telecamere di sorveglianza, illuminazione adeguata, porte con sistemi di chiusura e sistemi di controllo accessi.

I magazzini a temperatura controllata, le celle frigorifere, i freezer, i frigoriferi devono essere forniti di sistemi di monitoraggio della temperatura; nel caso in cui sia previsto lo stoccaggio di prodotti sensibili

all'umidità, gli ambienti devono essere provvisti di sistemi e strumenti per il monitoraggio dell'umidità. Le tolleranze massime dei sensori per il monitoraggio delle temperature non devono eccedere $\pm 0,5$ °C quelle dell'umidità relativa $\pm 5\%$ (RH).

I sistemi di monitoraggio devono essere in grado di comunicare gli scostamenti dalle condizioni di conservazione predefiniti con appositi sistemi di allarme, sia visivi che acustici via SMS o e-mail. I livelli di allarme devono essere fissati solo da personale autorizzato e in modo adeguato e devono essere periodicamente verificati per garantire un appropriato livello di funzionalità. In caso di sistemi automatizzati che inviano allarmi via e-mail, gli stessi devono essere dotati anche di un sistema di "escalation", nel caso il primo contatto non intervenga in un determinato periodo di tempo. Tutti i sistemi di monitoraggio devono avere un sistema di tracciatura (*audit trail*), essere conformi con la CFR21 - part 11 (integrità dei dati) e poter archiviare i dati per il tempo richiesto dalla normativa vigente e comunque non meno di cinque anni.

Le sonde dei sensori del sistema di monitoraggio devono essere posizionate nelle aree a rischio di escursioni evidenziate durante lo studio di mappatura e comunque in prossimità delle aree ove vengono stoccati i prodotti.

Le attrezzature devono essere convalidate allo scopo di garantire un'appropriata installazione e una corretta modalità operativa prima dell'uso e nel caso di modifiche di tipo strutturali o dei sistemi di monitoraggio o a seguito di rilevanti operazioni di manutenzione/riparazione.

Il campo di applicazione e la portata degli studi di convalida devono essere definiti in accordo ad una strategia di valutazione del rischio, i cui criteri devono essere documentati.

Le attività di convalida devono comprendere test di mappatura termica che:

- forniscano il profilo termico di distribuzione dell'aria nelle zone di stoccaggio;
- diano dimostrazione che gli strumenti utilizzati per il monitoraggio dei parametri ambientali quali temperatura ed eventualmente umidità siano posizionati nelle zone in cui si registrano le maggiori fluttuazioni;
- nel caso di mancanza di funzionalità, permettano di determinare il tempo necessario per eccedere i limiti dei parametri ambientali monitorati.

Gli strumenti utilizzati per controllare o sorvegliare l'ambiente in cui sono stoccati i medicinali devono essere calibrati a intervalli definiti sulla base di una valutazione dei rischi. La taratura degli strumenti deve essere riconducibile a una norma nazionale o internazionale di misura e opportunamente documentata. La calibrazione deve essere eseguita considerando almeno tre punti dell'intervallo di misura, deve comprendere il punto di lavoro e deve essere eseguita considerando l'intera catena di lettura (sonda, trasmettitore e *display*).

Il trasporto dei medicinali per uso umano deve essere eseguito seguendo procedure che assicurino che l'integrità del prodotto non sia compromessa. I veicoli e i contenitori devono essere scelti in modo tale da garantire una disposizione ordinata delle diverse categorie di prodotto durante il trasporto. Durante il percorso di transito devono essere previsti meccanismi che permettano la segregazione dei prodotti che sono stati respinti, richiamati o dei ritorni, così come devono essere tenuti separati i prodotti scaduti, rotti, alterati o per i quali si sospetti una contraffazione. Questi materiali devono

essere identificabili in modo chiaro, correttamente etichettati e accompagnati da appropriata documentazione.

I medicinali per uso umano termosensibili devono essere trasportati garantendo, durante tutta la durata delle fasi di trasporto, il rispetto del profilo termico definito sulla base degli studi di stabilità e delle indicazioni fornite in etichetta dal produttore.

Di conseguenza i veicoli utilizzati devono essere:

- capaci di mantenere la temperatura nell'intervallo definito all'interno dei punti di settaggio (*set point*) di massima e minima in tutte le condizioni ambientali dell'anno per le tratte di distribuzione conosciute, sia quando il veicolo è in movimento sia quando parcheggiato a motore spento;
- attrezzati con dispositivi di monitoraggio della temperatura tarati annualmente e con una tolleranza massima di +/- 0,5 °C;
- il sistema di monitoraggio delle temperature deve avvenire con sensori disposti nei punti rappresentativi e in linea con i risultati di mappatura effettuata nelle condizioni termiche estreme;
- attrezzati con allarmi per allertare i guidatori nel caso di escursioni termiche o di malfunzionamenti del sistema di refrigerazione o eventuali centri di controllo (*control tower*) tramite invio automatici degli allarmi;
- provvisti di porte con sigilli di sicurezza e sistemi di sicurezza che non permettano l'accesso a personale non autorizzato durante il transito;
- qualificati, regolarmente calibrati e sottoposti a manutenzione; la registrazione di queste attività deve essere documentata e conservata secondo la legislazione vigente e non meno di cinque anni.

Quando appropriato, per aumentare la sicurezza del prodotto trasportato, è opportuno considerare di inserire sistemi di posizionamento satellitare come GPS, dispositivi di tracciatura elettronica che ne permettano di conoscere in modo continuativo temperatura e posizione o sistemi di stop del motore di emergenza del veicolo di trasporto.

Quando sono utilizzate terze parti come trasportatori, i distributori devono sviluppare accordi scritti che assicurino che siano applicate misure appropriate per la sicurezza del trasporto dei prodotti, opportunamente documentate e registrate.

7.4 SISTEMI INFORMATIZZATI - REQUISITI E CONVALIDA

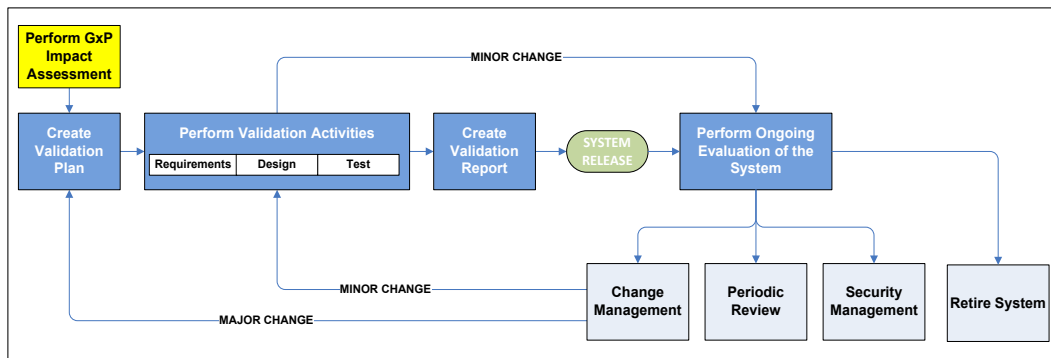
L'organizzazione, per poter utilizzare un sistema informatizzato, deve dimostrare che esso sia in grado di conseguire i risultati auspicati con la dovuta precisione, coerenza e riproducibilità.

In accordo ad una valutazione del rischio documentata, l'organizzazione deve stabilire quali sistemi informatizzati necessitano di convalida e l'approccio alle attività di convalida.

I sistemi informatizzati convalidati devono essere mantenuti tali durante l'intero ciclo di vita, dall'implementazione alla dismissione.

Lo stato convalidato deve essere mantenuto attraverso il controllo delle eventuali modifiche al sistema.

Figura 10 - Processo di gestione dei cambiamenti dei sistemi informatizzati



Le attività di convalida devono essere definite e dettagliate in un documento di riferimento, *validation plan* (VP) ossia piano di validazione, in cui si definiscono, almeno:

- scopi ed obiettivi del VP;
- campo di applicazione del VP;
- una descrizione del sistema, delle sue eventuali interazioni con altri sistemi e i processi in cui il sistema stesso è coinvolto;
- misure di sicurezza;
- una strategia di validazione;
- la lista dei documenti da produrre ai fini della convalida dell’audit al fornitore;
- analisi del rischio;
- protocollo di qualifica e relativo report;
- ruoli e responsabilità;
- riferimenti procedurali e normativi applicabili.

L’organizzazione deve stabilire:

- le procedure di sicurezza per garantire un elevato livello di protezione e integrità dei dati. Tali procedure devono prevedere controlli periodici dei dati archiviati per garantirne l’accessibilità. I dati devono essere conservati per il periodo indicato nella legislazione nazionale e in ogni caso per un tempo non inferiore a cinque anni;
- le misure per assicurare che i sistemi informatizzati siano adeguatamente protetti da perdite, danni o modifiche non autorizzate, intenzionali o accidentali;
- le azioni correttive, in caso di deviazioni o incidenti;
- l’elenco delle persone autorizzate ad accedere al sistema; l’accesso al sistema può avvenire solo in seguito a una formazione documentata;
- la sicurezza fisica, che comprende tutte le precauzioni appropriate per l’accesso e il controllo ambientale, per proteggere le strutture informatiche da furto, modifiche incontrollate o interruzioni;

- la sicurezza logica, che include tutte le precauzioni per proteggere i programmi e i dati da accessi non autorizzati, uso improprio o manipolazione, per esempio protezione da virus;
- le procedure per identificare gli utenti, un sistema di tracciatura (audit trail) dei dati generati, modificati o eliminati;
- le procedure di archiviazione (*backup*) e ripristino, necessarie a garantire la salvaguardia del *software* e dei dati gestiti dal sistema informatizzato. Tali procedure devono essere verificate prima dell'attuazione finale, al fine di garantire l'affidabilità del *backup* e del ripristino. Bisogna inoltre individuare un luogo sicuro in cui archiviare le copie e i supporti di *backup* generati.

L'affidabilità del processo di recupero deve essere documentata all'interno del processo di convalida, attraverso almeno:

- procedure e piani a sostegno della continuità aziendale (*Business Continuity Plan*), laddove l'impatto aziendale e/o normativo ne giustifichi la necessità. Il processo di continuità operativa (*business continuity*) deve comprendere le misure di controllo orientate a garantire la continuità del supporto ai processi critici in caso di guasto del sistema (per esempio un sistema manuale o alternativo). La necessità e l'estensione della continuità operativa (*business continuity*) è definita su un approccio basato sulla valutazione del rischio (vedere punti 6.5 e 6.6);
- procedure e piani di *disaster recovery*, per il ripristino dei sistemi in caso di disastro. Questi piani dovrebbero dettagliare le precauzioni da adottare per ridurre al minimo gli effetti di un disastro, consentendo all'organizzazione di mantenere o riprendere rapidamente le funzioni critiche. La necessità e l'estensione del piano di *disaster recovery* è definita secondo un approccio basato sulla valutazione del rischio, tenendo conto delle ridondanze tecniche e informatiche esistenti.

8 RISORSE UMANE

8.1 GENERALITÀ

Il personale è uno dei requisiti chiave per la buona riuscita di un servizio di distribuzione di un prodotto farmaceutico.

L'organizzazione deve assicurarsi di avere personale sufficiente, con la dovuta conoscenza teorica ed esperienza pratica, adeguatamente formato per poter garantire la qualità dei servizi.

L'organizzazione deve documentare il/i processo/i per stabilire la competenza, fornire la necessaria formazione e assicurare la consapevolezza del personale.

8.2 RESPONSABILITÀ E AUTORITÀ

L'organizzazione deve assicurare che le responsabilità e le autorità siano definite, documentate e comunicate all'interno della stessa.

L'organizzazione deve documentare l'interrelazione di tutto il personale che gestisce, esegue e verifica il lavoro che influisce sulla qualità e deve garantire l'indipendenza e l'autorità necessarie per svolgere questi compiti.

8.3 VERIFICA DELLE COMPETENZE

L'organizzazione deve avere un processo per determinare la competenza necessaria per il personale che esegue lavori che influiscono sulla qualità del servizio e un processo per verificare che le competenze del personale siano adeguate ai requisiti.

L'organizzazione deve mantenere un'evidenza registrata di questa attività.

8.4 PIANI DI FORMAZIONE

Tutto il personale deve essere adeguatamente qualificato prima di svolgere autonomamente i compiti e le responsabilità del ruolo. Questa qualifica può essere raggiunta attraverso l'istruzione, l'esperienza, la formazione o una combinazione di entrambi.

L'organizzazione, nel suo processo di formazione deve:

- fornire formazione o intraprendere altre azioni per raggiungere o mantenere la competenza necessaria;
- valutare l'efficacia delle azioni intraprese. Da notare che la metodologia utilizzata per verificare l'efficacia deve essere proporzionata al rischio associato al lavoro per il quale la formazione o altra azione viene fornita;
- assicurarsi che il suo personale sia consapevole della rilevanza e dell'importanza delle sue attività e di come contribuiscono al raggiungimento degli obiettivi di qualità;
- mantenere una documentazione appropriata su istruzione, formazione, capacità ed esperienza.

Quando un nuovo membro del personale entra a far parte dell'organizzazione o della specifica funzione, il rappresentante della qualità si assicura che il nuovo personale riceva un programma introduttivo.

Quando un membro del personale si sposta in un'altra funzione/reparto/area di attività all'interno dell'organizzazione, questa deve stabilire se la persona ha bisogno di frequentare corsi formativi per la nuova mansione.

All'interno dell'organizzazione è predisposto un piano di formazione in base alla descrizione della posizione lavorativa, al percorso di carriera (se applicabile), al titolo di studio e all'esperienza specifica della persona coinvolta o a cui è stata assegnata una certa attività.

Il piano di formazione deve includere la formazione obbligatoria di inserimento e la formazione continua.

I formatori/istruttori utilizzati dall'organizzazione per i propri corsi devono essere adeguatamente qualificati per condurre la formazione.

La qualificazione dei formatori può essere basata su:

- esperienza lavorativa nel settore pertinente;
- adeguata conoscenza dell'argomento;
- conoscenza della teoria e delle tecniche di apprendimento degli adulti.

9 MONITORAGGIO

9.1 GENERALITÀ

L'organizzazione deve implementare un sistema di monitoraggio, misurazione, analisi e miglioramento, necessario a:

- garantire la conformità del suo sistema di qualità;
- mantenere efficace il suo sistema di qualità.

9.2 NON CONFORMITÀ

Il distributore di farmaci per uso umano deve gestire ogni eventuale non conformità di processo che si può verificare nell'ambito delle specifiche attività di servizio logistico.

Le non conformità possono essere:

- osservate esternamente: in tal caso l'organizzazione rileva la non conformità di un prodotto già consegnato tramite:
 - un reclamo del cliente;
 - una segnalazione d'autorità competente;
- osservate internamente: in tale caso, l'organizzazione può apprendere da verifiche interne o da altre fonti che ci sono problemi di non conformità. La persona incaricata che ne viene a conoscenza compila l'apposita modulistica e la trasmette alla funzione qualità.

Per entrambi i tipi di non conformità l'organizzazione deve garantire che il processo e/o l'attrezzatura non conformi ai requisiti siano identificati e controllati per prevenirne l'attuazione e/o l'uso non intenzionali.

Nel caso di non conformità, l'organizzazione deve:

- attuare nell'immediato ogni azione necessaria a mitigare la circostanza avversa;
- assegnare un numero univoco alla non conformità e registrarla in un apposito registro;
- procedere, nel più breve tempo possibile, alla individuazione e analisi delle cause e alla classificazione della non conformità in base al rischio;
- definire un formale piano di azione atto ad eliminare la causa (le cause) della non conformità e a prevenire che non si ripeta o non si verifichi altrove:
 - riesaminando e analizzando la non conformità;
 - analizzandone le cause rilevate;
 - valutando se esistono o potrebbero verificarsi non conformità simili;
- riesaminare l'efficacia di ogni azione correttiva intrapresa secondo il piano codificato;
- aggiornare, se necessario, l'analisi dei rischi in relazione alle azioni correttive e preventive intraprese;
- effettuare, se necessario, modifiche al sistema di gestione per la qualità.

L'organizzazione deve conservare informazioni documentate quale evidenza della natura delle non conformità, di ogni successiva azione correttiva e preventiva intrapresa e dei relativi effetti.

9.3 MONITORAGGIO DEI PROCESSI

L'organizzazione deve avere un metodo per il monitoraggio e la misurazione dei risultati dei suoi processi interni. Questo metodo deve dimostrare la capacità di tali processi di raggiungere gli obiettivi pianificati. Quando uno o più obiettivi non sono raggiunti, devono essere intraprese le appropriate azioni correttive.

9.4 AUDIT INTERNI

L'organizzazione deve pianificare e condurre *audit* interni periodici per determinare se il suo sistema di qualità:

- è conforme ai requisiti di legge, regolamenti e norme applicabili e ai requisiti stabiliti dall'organizzazione stessa;
- è efficacemente implementato e mantenuto.

L'organizzazione deve redigere una procedura ove siano descritte le responsabilità, i requisiti degli ispettori (*auditor*) interni e le modalità della loro qualifica periodica e i requisiti per la pianificazione e l'esecuzione degli *audit*.

La scelta degli *auditor* e il modo di conduzione delle ispezioni devono garantire l'imparzialità del processo. Gli *auditor* non possono essere ispettori del proprio lavoro.

10 MIGLIORAMENTO CONTINUO

10.1 GENERALITÀ

Il principio organizzativo del miglioramento continuo da parte del distributore di medicinali per uso umano si fonda sui seguenti elementi:

- predisposizione periodica di un programma di obiettivi misurabili;
- riesame periodico per il confronto tra obiettivi e risultati;
- svolgimento costante di verifiche sul sistema organizzativo interno e adozione di azioni di gestione di eventuali errori e sviluppo di piani di miglioramento.

L'organizzazione deve pianificare e attuare tutte le azioni in modo continuo, al fine di garantire costantemente l'idoneità, l'adeguatezza e l'efficacia del sistema di gestione per la qualità, con riferimento al servizio offerto.

L'organizzazione deve considerare i risultati dell'analisi e valutazione, e gli esiti del riesame di direzione, per determinare se ci sono esigenze od opportunità che devono essere considerate come parte del miglioramento continuo.

10.2 CAPA

L'organizzazione deve gestire le azioni correttive e preventive al fine di mantenere ai livelli ottimali di efficacia ed efficienza il proprio sistema di gestione della qualità e per migliorare i servizi offerti.

L'organizzazione deve avere un elenco delle CAPA e le stesse devono essere numerate in modo univoco.

Le CAPA possono avere diverse origini in risposta a diversi eventi avversi ed esempi possibili di ciascuno sono riportati nel seguente prospetto 1.

Prospetto 1 - Esempi di possibili eventi che attivano il processo CAPA

Origine	Esempio
Interna	<ul style="list-style-type: none"> – non conformità che si verificano durante le operazioni – non conformità osservata durante audit – problemi derivanti da un incidente – non conformità di un'apparecchiatura – non conformità del processo – identificazione spontanea
Esterna	<ul style="list-style-type: none"> – reclami da parte del cliente
Altro	<ul style="list-style-type: none"> – non conformità derivante da azioni normative da parte delle autorità e degli organismi di regolamentazione – problemi durante la spedizione

Qualora dall'analisi degli eventi avversi l'organizzazione ritiene che una CAPA sia necessaria, essa deve avere una procedura che guidi il responsabile dell'azione correttiva e/o preventiva nell'applicazione delle giuste fasi operative che devono, almeno:

- riportare su idonea modulistica: data, nome del richiedente, reparto, riepilogo del problema e cause potenziali (se note);
- inoltrare il modulo alla funzione qualità, la quale registra la nuova CAPA nell'apposito elenco codificandola in modo univoco;
- valutare se per l'analisi della non conformità o del reclamo sia necessario organizzare un incontro con le funzioni coinvolte che compongono, a seconda della segnalazione riscontrata, un comitato tecnico responsabile dell'elaborazione della valutazione;
- valutare la priorità (alta o bassa) della CAPA, in base all'analisi del rischio dell'impatto della non conformità e/o del reclamo sulle prestazioni e/o sulla sicurezza dei prodotti e/o l'impatto sulla capacità del sistema di gestione della qualità dell'organizzazione e di raggiungere gli obiettivi di qualità fissati;
- procedere a una analisi delle cause;

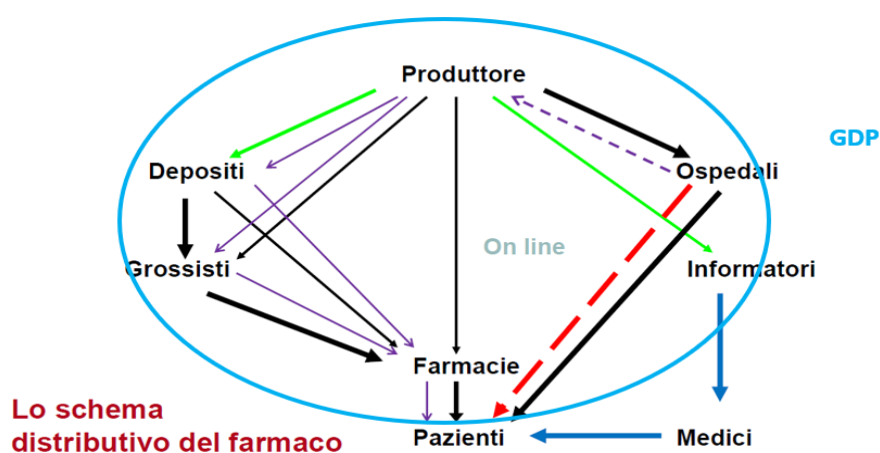
- una volta analizzata la non conformità o il reclamo, proporre l'azione correttiva e/o preventiva per eliminare la causa della non conformità, della potenziale non conformità, del reclamo;
- verificare che le azioni previste dalla CAPA non impattino in modo negativo sulla qualità del prodotto/servizio;
- verificare se la CAPA sia stata comunicata ai clienti;
- implementare e registrare tutte le azioni intraprese sul modulo CAPA e informare la funzione qualità che la CAPA è stata completata;
- verificare se la CAPA sia stata completata;
- verificare l'efficacia della CAPA e se abbia eliminato la causa individuata;
- chiudere la CAPA e archiviare i moduli compilati.

APPENDICE A - DISTRIBUZIONE VIA TERRA

Le Linee Guida del 5 novembre 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano (GDP) affermano che i distributori all'ingrosso devono mantenere un sistema di qualità che precisi le responsabilità, i processi e le misure di gestione dei rischi in relazione alle loro attività.

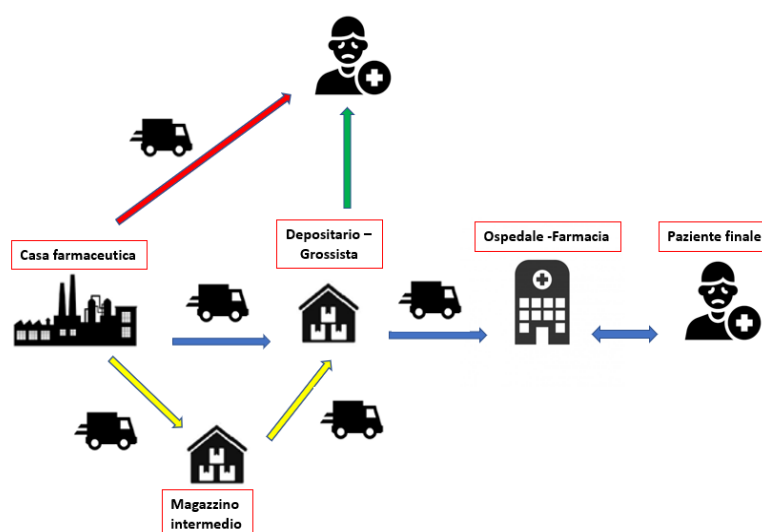
Il trasporto via terra è soggetto a una catena logistica assai complessa, fatta spesso di molteplici attori. Qui di seguito vediamo lo schema distributivo del farmaco, in forma generale. La schematizzazione vuole essere un esempio delle possibili interdipendenze; si tratta di un esempio, che ovviamente potrebbe non essere esaustivo per ogni realtà distributiva, in quanto questa dipende dalla natura del prodotto che deve essere rifornito al cliente finale.

Figura A.1 - Attori della catena di distribuzione logistica



Nella figura A.1 sono indicati i principali attori coinvolti nella catena distributiva. Con i diversi colori sono evidenziate le interdipendenze tra di loro, all'interno della catena. Ogni fase viene regolamentata dalle GDP che sono state redatte come riferimento, al fine di sovrintenderne le attività.

Figura A.2 - Flusso della catena di distribuzione logistica



Nella figura A.2 è illustrato lo schema di flusso della catena distributiva. Con i diversi colori sono evidenziate le interdipendenze tra di loro, all'interno della catena. In blu è indicata la catena principale, mentre in giallo, rosso e verde le possibili catene alternative, che comunque possono essere applicate per un più rapido trasporto, a seconda del tipo di prodotto e di accordo commerciale tra le parti. Ogni fase viene regolamentata dalle GDP che sono state redatte come riferimento, al fine di sovrintenderne le attività, a garanzia di uniformità nella gestione del trasporto per il paziente finale.

Il trasporto deve avvenire con mezzi dotati, nel vano trasporto, di impianti idonei a garantire la conservazione dei medicinali alle stesse temperature e condizioni richieste nella fase di stoccaggio. Deve essere possibile, quindi, dimostrare che i medicinali non siano stati esposti a condizioni che potrebbero compromettere la loro qualità e integrità. La temperatura deve essere entro i limiti definiti dal fabbricante o sull'imballaggio esterno.

Nel caso di deviazioni, quali oscillazioni termiche o danni al prodotto, durante il trasporto, occorre informarne il distributore e il destinatario. Spetta al distributore all'ingrosso garantire che i veicoli e le apparecchiature utilizzati per distribuire, immagazzinare o manipolare i medicinali siano adatti al loro uso e adeguatamente attrezzati per evitare l'esposizione dei prodotti a condizioni che potrebbero incidere sulla loro qualità e integrità d'imballaggio.

Le apparecchiature utilizzate per il controllo della temperatura durante il trasporto all'interno di veicoli e/o contenitori devono essere sottoposte a manutenzione e tarate a intervalli regolari (almeno una volta all'anno) o comunque in riferimento ad una specifica valutazione del rischio sui veicoli utilizzati nel servizio.

Se vengono utilizzati veicoli e apparecchiature non dedicati, devono esistere procedure per garantire che la qualità del medicinale non venga compromessa. I trasportatori devono essere informati dal distributore all'ingrosso delle pertinenti condizioni di trasporto applicabili alla spedizione.

Le consegne devono essere effettuate all'indirizzo indicato nella bolla di consegna e affidate alla custodia del destinatario o depositate nei suoi locali. I medicinali non vanno consegnati presso locali alternativi.

Per tutte le fasi di immagazzinamento, trasporto e conservazione dei medicinali devono essere applicate procedure scritte atte a regolamentare tutte le fasi coinvolte nel processo di distribuzione dei medicinali, comprese le operazioni di pulizia e le prescrizioni di sicurezza.

Figura A.3 - Criticità distribuzione via terra

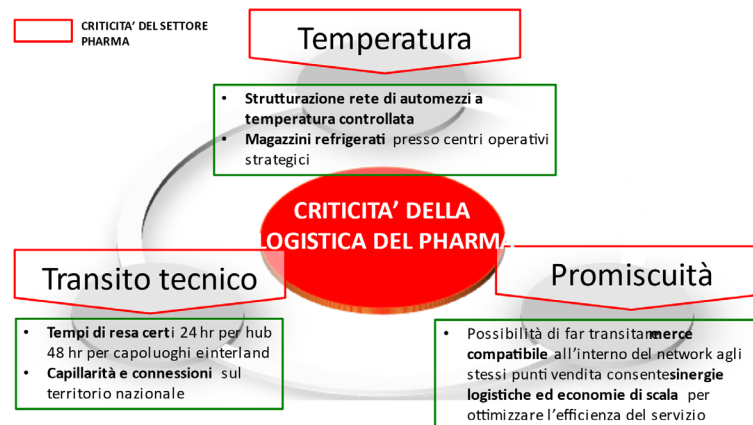
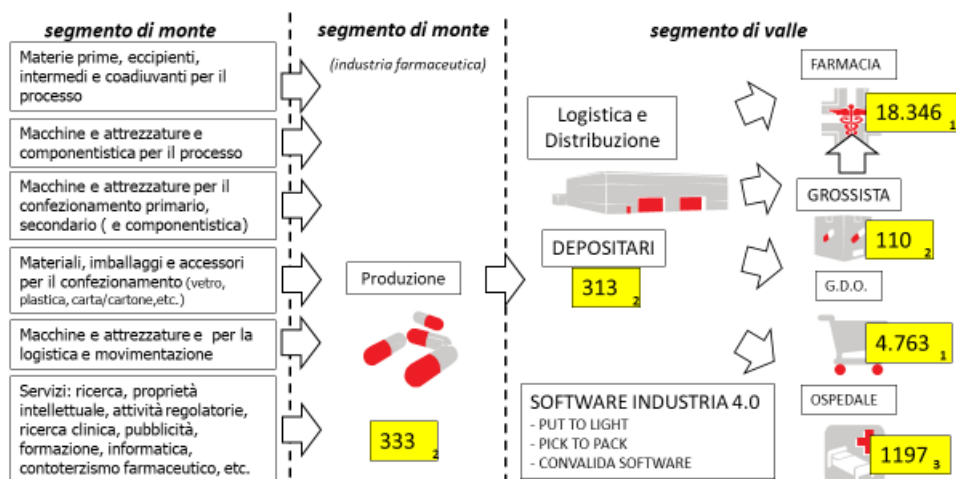


Figura A.4 - Filiera distributiva settore farmaceutico



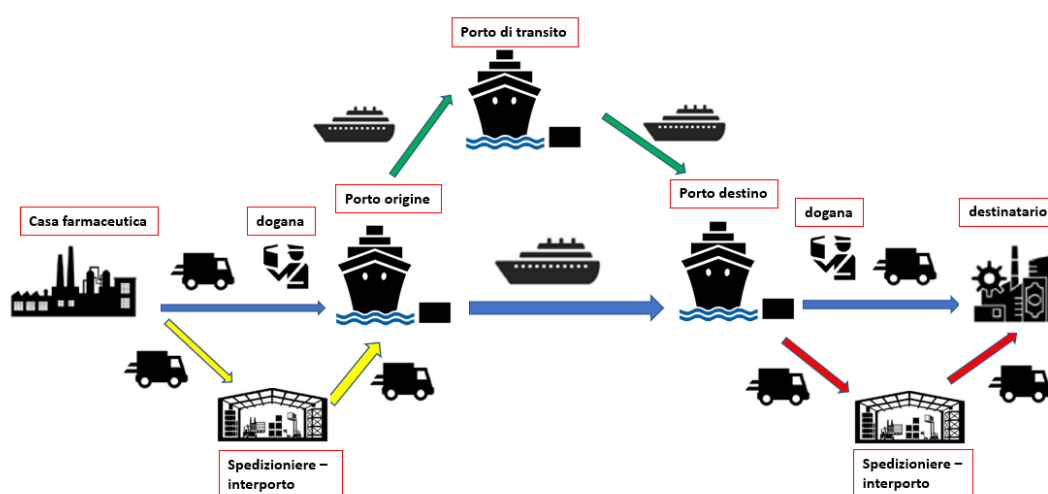
APPENDICE B - DISTRIBUZIONE VIA MARE

La distribuzione via mare rappresentata evidenzia le fasi di gestione e il numero di *stakeholders* coinvolti per spedizioni trasportate dal luogo di carico del contenitore fino alla consegna dello stesso alla destinazione finale (porto, destinatario finale, ecc.).

Per quelle destinazioni dove non è prevista una navigazione diretta, ma con trasbordi del contenitore, il numero di società/enti coinvolti aumenterà.

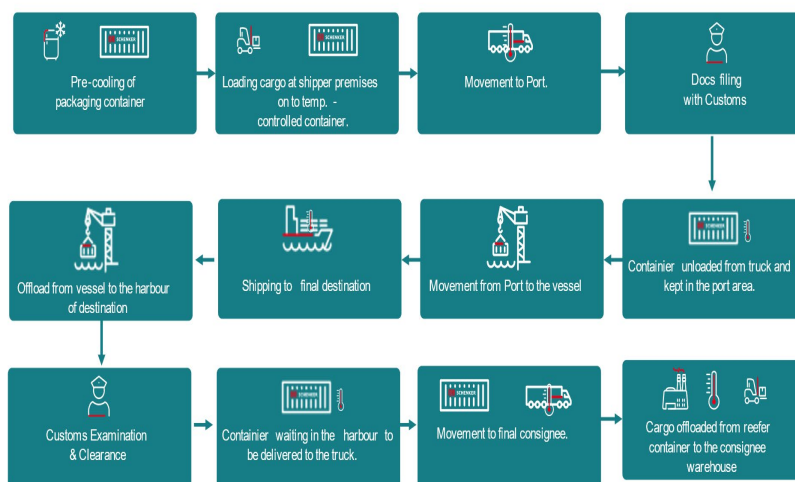
Di seguito è riportato uno schema del flusso di distribuzione via mare.

Figura B.1 - Flusso distributivo settore farmaceutico, dispositivi medici e dispositivi medici in vitro diagnostici via mare



Ad ulteriore chiarimento, viene di seguito riportato uno schema semplificato (figura B.2) dei diversi passaggi che si rendono necessari per attuare un trasporto via mare tramite contenitore *reefer*, tipo di contenitore utilizzato per i trasporti via mare sia per prodotti che prevedono una spedizione in condizioni a temperatura ambiente controllata, sia per quelli che richiedono un trasporto refrigerato.

Figura B.2 - Semplificazione flusso contenitore Reefer



Le compagnie marittime sono responsabili della corretta gestione delle spedizioni a temperatura controllata, dal momento in cui prendono in carico il contenitore dallo spedizioniere o direttamente dal luogo in cui è stato effettuato il riempimento del contenitore, fino al porto di destinazione o direttamente al luogo in cui verrà disallestito il carico.

Le condizioni di trasporto saranno quindi riportate sul documento di trasporto, polizza di carico (*Bill of Lading*) dalle compagnie di navigazione, a seguito delle istruzioni ricevute dagli spedizionieri.

I servizi di movimentazione del contenitore, che garantiscono tutte le operazioni dalla sua presa in carico fino alla sua consegna, possono definirsi come l'insieme delle attività della compagnia di navigazione. Tali servizi sono generalmente esternalizzati a società o nell'ambito portuale a enti preposti.

Durante la sua movimentazione, il contenitore è collegato a fonte di energia elettrica con la sola eccezione dei momenti in cui avviene il trasferimento da camion a *reefer terminal* e successivamente dal *reefer terminal* alla messa a bordo nave (operatività ad origine), da bordo nave a *reefer terminal* e da *reefer terminal* a camion (operatività di destino).

Questi rappresentano i punti di maggior rischio (*critical control points*).

È quindi necessario affidarsi a compagnie di navigazione che, nel tempo, hanno interpretato e intrapreso processi e procedure idonee a minimizzare queste fasi operative.

I requisiti di servizio e infrastrutturali possono così essere schematizzati:

- requisiti di gestione;
- gestione dei fornitori;
- misure di sicurezza in porto/terminal;
- requisiti Infrastrutturali;
- fattori di rischio.

B.1 REQUISITI DI GESTIONE

Le compagnie di navigazione seguono proprie procedure per la gestione dei prodotti farmaceutici. Procedure disponibili in fase di *audit*, con l'obiettivo di garantire una corretta gestione delle spedizioni farmaceutiche durante tutta la filiera del trasporto.

È necessario condurre le valutazioni del rischio (*risk assesment*) sui diversi processi operativi, individuare i punti critici (*critical control points*), e introdurre procedura/SLA dedicati, locali se necessario, al fine di preservare la qualità e l'integrità di tali prodotti. Eventuali deviazioni dovrebbero essere documentate e intraprese azioni correttive (CAPA).

B.2 GESTIONE DEI FORNITORI

Le attività portuali e di trasporto, date in subappalto, devono seguire i criteri di qualità di selezione dei fornitori così come richiesto dalle linee guida GDP.

Una valutazione del rischio (*risk assesment*) si rende necessaria sia ai fini della selezione dei fornitori, sia per identificare i fattori di maggior criticità (*critical control points*) durante le fasi di movimentazione di spedizioni farmaceutiche.

I fornitori autorizzati, responsabili delle attività inerenti il trasporto e movimentazione, devono svolgere le loro funzioni rispettando i termini di un contratto scritto, accordo di qualità e accordo sul livello di servizio (SLA).

L'accordo scritto è necessario per definire in dettaglio le responsabilità delle due parti (appaltatore e committente), riportare gli standard di servizio richiesti e definire le condizioni per l'esecuzione delle operazioni. Sarà necessario verificare periodicamente, in base ad una valutazione del rischio, la qualità del servizio offerto.

B.3 REQUISITI E RACCOMANDAZIONI

Per una efficiente gestione dei trasporti marittimi di spedizioni di prodotti medicinali per uso umano si raccomanda di seguire, almeno, le seguenti raccomandazioni:

- elenco dei fornitori aggiornato e disponibile da fornire in caso di *audit*;
- selezione dei fornitori che includa criteri di sicurezza, qualità e principi delle linee guida GDP, come dettagliati nella presente prassi di riferimento;
- analisi del rischio mirata a identificare i fornitori critici;
- accordi scritti con i fornitori che riflettano i principi delle GDP, come dettagliati nella presente prassi di riferimento;
- capitolati tecnici recanti le informazioni tecniche rilevanti ai fornitori per l'esecuzione dell'appalto;
- agenda dei controlli periodici ai fornitori (*audit*);
- analisi dei rischi per definire la frequenza degli audit ai fornitori;
- procedure tese a valutare le *performance* dei fornitori;
- procedure mirate atte a definire e documentare le responsabilità durante i passaggi di consegna (punti di *handover*);
- regolamentazione chiara, codificata e documentata dei subappalti di servizio;
- eventuali modifiche relative alla gestione dei fornitori devono essere attuate secondo le procedure inerenti la "gestione dei cambiamenti".

B.4 MISURE DI SICUREZZA IN AREA PORTUALE

Il trasporto via mare di contenitori *reefer* di medicinali deve essere sicuro. La valutazione del rischio dovrebbe essere eseguita per determinare le vulnerabilità e le minacce durante tutte le fasi della catena logistica, al fine di promuovere misure di "sicurezza fisica" e "informatica" adeguate al trasporto marittimo.

B.4.1 MISURE DI SICUREZZA FISICA

Le procedure di sicurezza e controllo sono emanate dall'ente portuale di competenza.

B.4.2 MISURE DI SICUREZZA INFORMATICA

Le compagnie di navigazione e i loro fornitori possono essere soggetti ad attacchi informatici, è raccomandato quindi implementare misure di accesso limitato, nonché di prevenzione della perdita di dati e crittografia.

Le compagnie di navigazione devono assicurarsi che i loro fornitori utilizzino sistemi di difesa e sicurezza informatica all'avanguardia e che questi siano aggiornati, al fine di garantire continuità delle operazioni in risposta alle eventuali minacce informatiche.

B.5 REQUISITI INFRASTRUTTURALI

Le infrastrutture sono determinanti per il conseguimento di una corretta gestione. Bisogna accertarsi che siano presenti nell'area portuale e a bordo delle navi: colonnine per l'allacciamento dei contenitori *reefer*, gruppi elettrogeni in grado di sopperire a eventuali interruzioni dell'energia elettrica, parti di ricambio per l'impianto frigorifero del contenitore in caso di avaria.

Le strutture e il loro utilizzo devono essere regolamentate nei requisiti di gestione.

B.6 FATTORI DI RISCHIO - REQUISITI E RACCOMANDAZIONI

I fattori di maggior rischio, qui di seguito rappresentati, ripercorrono la catena logistica portuale/trasporto del contenitore *reefer*.

Deviazioni che possono derivare sia dalle infrastrutture specifiche e locali di ogni singolo porto/trasporto sia dalle regolamentazioni applicate.

È necessario eseguire i seguenti controlli:

1. Accettazione - controllo documentale

- dichiarazione per merce pericolosa (*DGR-Dangerous Goods Regulations*), se necessaria;
- informazioni minime da esporre nella *Bill of Lading* (B/L):
 - temperatura richiesta;
 - natura della merce correttamente esposta;
 - numero del contenitore;
 - numero del sigillo applicato al contenitore;
 - numero di prenotazione (*booking*).

2. Accettazione - controllo fisico della spedizione

- verificare che la temperatura impostata dell'unità sia in linea con quella riportata in B/L;
- controllare l'allacciamento del *reefer* alla fonte di energia elettrica;
- monitorare i tempi per le operazioni di scarico/carico contenitore automezzo/nave;
- in assenza di uno o più requisiti precedentemente descritti, dovrebbero essere implementate misure al fine di mitigare i rischi di deviazione, basandosi su un approccio fondato sull'analisi del rischio;
- le compagnie di navigazione dovrebbero avere procedure di carico funzionali al corretto posizionamento a bordo dei contenitori *reefer* in base alle temperature e natura della merce.

3. Notifica al capitano per la presenza a bordo dei *reefer*

In assenza di uno o più requisiti precedentemente descritti, dovrebbero essere implementate misure al fine di mitigare i rischi di deviazione, basandosi su un approccio basato sull'analisi del rischio.

4. La selezione della compagnia di navigazione dovrebbe prevedere:

- numero di contenitori *reefer* disponibili presso l'operatore selezionato;
- età media dei contenitori *reefer* (valutata in rapporto allo stato d'uso);
- tecnologia di raffreddamento certificata;
- ispezione pre-viaggio (PTI);
- network;
- capacità delle stive;
- esperienza consolidata per tratte e prodotti;
- competenza/strutture (dedicati al prodotto farmaceutico);
- copertura assicurativa (se richiesta);
- solidità economico-finanziaria;
- il sistema di monitoraggio delle temperature dei *reefer*;
- la modalità di gestione dei dati di temperatura e la loro disponibilità e integrità anche dopo l'avvenuta spedizione.

APPENDICE C - DISTRIBUZIONE VIA AEREA

La distribuzione via aerea rappresentata evidenzia le fasi di gestione e il numero di *stakeholders* coinvolti per spedizioni trasportate da aeroporto ad aeroporto. Per spedizioni in transito, dove uno o più scali sono necessari per raggiungere la destinazione finale, il numero di operatori logistici aumenta.

Di seguito è riportato uno schema del flusso di distribuzione via aerea (figura C.1).

Figura C.1 - Flusso distributivo settore farmaceutico, dispositivi medici e dispositivi medici in vitro diagnostici via aerea

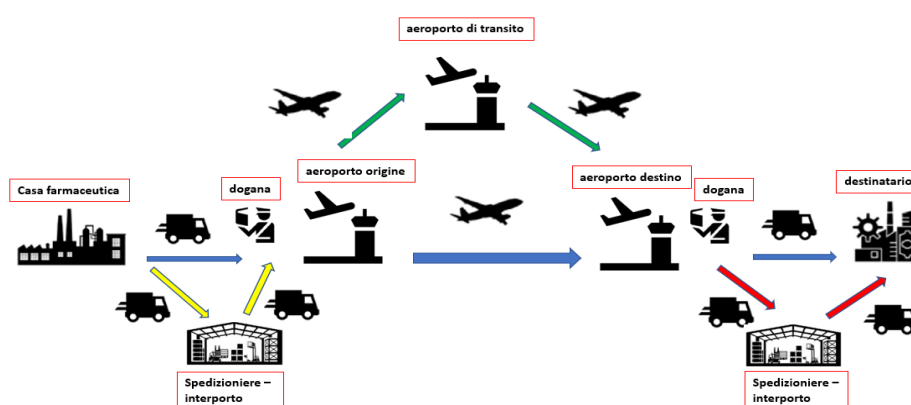


Figura C.2 - Rappresentazione schematica del flusso aeroportuale tipo



A ulteriore chiarimento, viene di sopra riportato uno schema semplificato dei diversi passaggi che si rendono necessari per attuare un trasporto via aerea, indipendentemente dal tipo di contenitore utilizzato per i trasporti via aerea sia per prodotti che prevedono una spedizione in condizioni a temperatura ambiente controllata, sia per prodotti che richiedono un trasporto refrigerato.

Figura C.3 - Catena logistica per trasporto aereo



Le compagnie di navigazione aerea (CNA) o vettori aerei sono responsabili della corretta gestione delle spedizioni farmaceutiche in tutta la catena logistica, dall'aeroporto di origine a quello di destinazione; devono quindi assicurare che le condizioni di trasporto richieste dagli spedizionieri riportate nella AWB (*Air Way Bill* - lettera di vettura aerea) siano rispettate.

I servizi di assistenza a terra (*ground handling*), che garantiscono tutte le operazioni dall'accettazione delle spedizioni fino alla consegna a destino, possono definirsi come l'insieme delle operazioni di carattere complementare o strumentale alle attività del vettore aereo in ambito aeroportuale e sono generalmente esternalizzati dai vettori aerei. Essi rappresentano i fattori di maggior rischio (*critical control points*) ove si concentrano principalmente le deviazioni, dovute sia al consistente numero di operatori logistici coinvolti sia alla necessità di operare in condizioni esterne, non a temperatura controllata.

È necessario utilizzare vettori aerei qualificati e organizzati per la gestione di prodotti farmaceutici con processi dedicati e in linea con le Buone Pratiche di Distribuzione di medicinali e la regolamentazione IATA per la gestione di prodotti farmaceutici.

I requisiti di servizio e infrastrutturali possono così essere schematizzati:

- requisiti di gestione;
- gestione dei fornitori;
- misure di sicurezza in aeroporto;
- requisiti infrastrutturali;
- fattori di rischio.

C.1 REQUISITI DI GESTIONE

I vettori aerei sono chiamati ad applicare le regolamentazioni disposte dalla IATA (*Temperature Control Regulations* - TCR), EU GDP, e ancor più dalla IATA CEIV Pharma, protocollo di certificazione della logistica del farmaceutico per via aerea che comprende molte delle linee guida incluse nelle prescrizioni e annessi della *World Health Organization*, della FDA - *Food and Drug Administration* USA e delle EU GDP.

L'obiettivo è quello di garantire una corretta gestione delle spedizioni farmaceutiche, durante tutte le fasi della catena logistica aeroportuale, supportata da regole standard applicate a tutti gli aeroporti e *stakeholders* coinvolti sia nazionali, sia internazionali. È necessario condurre le valutazioni del rischio (*risk assesment*) sui diversi processi operativi, individuare i punti critici (*critical control points*), e introdurre procedure operative/SLA (*Service Level Agreement*) dedicati, locali se necessario, al fine di preservare la qualità e l'integrità di tali prodotti. Eventuali deviazioni dovrebbero essere documentate e intraprese azioni correttive (CAPA).

C.2 GESTIONE DEI FORNITORI

Le attività aeroportuali date in subappalto devono seguire i criteri di selezione dei fornitori, così come richiesto sia dalle GDP sia dalla IATA - *Temperature Control Regulations*. L'analisi del rischio (*risk assesment*) si rende necessaria sia ai fini della selezione dei fornitori, sia per identificare i fattori di maggior criticità (*critical control points*) durante le fasi di movimentazione di spedizioni farmaceutiche.

Si noti bene che il processo di qualifica dei fornitori critici e subfornitori in ambito aereo segue il seguente schema (figura C.4).

Figura C.4 - Il processo di qualifica dei fornitori critici e subfornitori



I fornitori critici qualificati, responsabili delle attività inerenti al trasporto e movimentazione, devono svolgere le loro funzioni, rispettando i termini di un contratto scritto, accordo di qualità e accordo sul livello di servizio (SLA).

L'accordo scritto è necessario per definire in dettaglio le responsabilità delle due parti (contraente e committente), riportare gli standard di servizio richiesti e definire le condizioni per l'esecuzione delle operazioni. Sarà necessario verificare periodicamente, in base a una valutazione del rischio, la qualità del servizio offerto.

L'analisi del rischio dovrà necessariamente includere i periodi di bassa e alta stagione (per esempio estate, festività, ecc.).

C.2.1 REQUISITI E RACCOMANDAZIONI

- Elenco dei fornitori aggiornato e disponibile da fornire in caso di *audit*;
- la selezione dei fornitori deve includere criteri di sicurezza, qualità e principi delle GDP e IATA *Temperature Control Regulations* (TCR);
- condurre valutazione del rischio per identificare i fornitori critici;
- gli accordi scritti con i fornitori devono riflettere i principi delle GDP e IATA *Temperature Control Regulations* (TCR);
- i fornitori devono ricevere tutte le informazioni tecniche rilevanti per poter svolgere le loro funzioni;
- effettuare controlli periodici ai fornitori (*audit*);
- eseguire un'analisi dei rischi per definire la frequenza degli *audit* ai fornitori;
- implementare procedure tese a valutare le *performance* dei fornitori;
- le responsabilità durante i passaggi di consegna (punti di *handover*) devono essere definite e documentate;
- eventuali richieste di attività concesse in subappalto devono essere regolate e approvate dal committente;
- eventuali modifiche relative alla gestione dei fornitori devono essere gestite secondo le procedure inerenti la “gestione dei cambiamenti”.

C.3 MISURE DI SICUREZZA IN AEROPORTO

Il trasporto via aerea di medicinali deve essere sicuro. La valutazione del rischio dovrebbe essere eseguita per determinare le vulnerabilità e le minacce durante tutte le fasi della catena logistica, al fine di promuovere misure di “sicurezza fisica” e “informatica” adeguate al trasporto aereo.

C.3.1 MISURE DI SICUREZZA FISICA

Le procedure di sicurezza e controllo (*screening*) sono emanate dall'ENAC - Ente Nazionale per l'Aviazione Civile sul territorio nazionale. Il Programma Nazionale per la Sicurezza dell'aviazione civile (PNS) regola la messa in sicurezza di tutta la catena logistica, dal produttore all'aeroporto, coinvolgendo i mittenti noti (produttori) e/o agenti regolamentati (spedizionieri). La catena logistica considerata “sicura” deve essere comprovata da idonea certificazione e presentata in aeroporto durante le fasi di accettazione documentale e fisica; eventuali mancanze comportano la perdita dello status di “merce sicura” da cui deriva l'obbligo di un nuovo controllo di sicurezza, il più comune X-ray o misure alternative. Si annota che il processo di “*screening*” in aeroporto può avvenire in ambienti non a temperatura controllata e, pertanto, gli *stakeholders* coinvolti devono garantire che tali processi siano regolati da debite analisi del rischio e SLA, al fine di mitigare i rischi di escursione termica.

C.3.2 MISURE DI SICUREZZA INFORMATICA

Le compagnie aeree e gli operatori logistici possono essere soggetti ad attacchi informatici. Ai fini della sicurezza informatica, IATA e Aviation-ISAC raccomandano alle compagnie aeree di concentrarsi sia sui dati sia sulle informazioni, nonché sui sistemi che supportano la logistica e il trasporto dei medicinali.

I dati e le informazioni relative alla distribuzione dei medicinali dovrebbero essere considerati riservati. Gli *stakeholders* coinvolti dovrebbero implementare misure di accesso limitato, nonché di prevenzione della perdita di dati e crittografia.

Le compagnie di navigazione aerea devono assicurarsi che i loro fornitori utilizzino sistemi di difesa di sicurezza informatica all'avanguardia e che siano aggiornati al fine di garantire continuità delle operazioni in risposta agli eventuali attacchi informatici.

C.3.3 RACCOMANDAZIONI E REQUISITI DI BASE

- Programma Nazionale per la Sicurezza (PNS) applicato su tutta la catena logistica dal produttore all'aeroporto;
- predisporre l'utilizzo dei programmi del "mittente conosciuto e dell'agente regolamentato", con accesso rapido a tali programmi;
- accertare la presenza e consistenza delle strutture di sicurezza aeroportuali;
- sensori di tracciabilità della spedizione a livello di singola spedizione;
- controlli del flusso di informazioni per la protezione dalle interferenze informatiche.

C.4 REQUISITI INFRASTRUTTURALI

Le infrastrutture sono determinanti per il conseguimento di una corretta gestione. Bisogna accertarsi che siano presenti celle frigorifere idonee, soluzioni tese a mitigare i rischi di esposizione alle condizioni atmosferiche avverse, in particolare durante il trasferimento delle spedizioni dai magazzini cargo fino alla piazzola dove è parcheggiato l'aeromobile, quali *cool dollies*, camion refrigerati e/o coperte termiche. Verificare, infine, se il vettore aereo dispone di sistemi di refrigerazione e riscaldamento all'interno delle stive degli aeromobili. Le strutture e il loro utilizzo devono essere regolamentate nei Requisiti di gestione.

C.5 FATTORI DI RISCHIO - REQUISITI E RACCOMANDAZIONI

I fattori di maggior rischio di seguito rappresentati, ripercorrendo la catena logistica aeroportuale, evidenziano le aree soggette a possibili deviazioni, che possono derivare sia dalle infrastrutture specifiche e locali di ogni singolo aeroporto, sia dalle regolamentazioni applicate. È necessario eseguire i seguenti controlli:

C.5.1 ACCETTAZIONE - CONTROLLO DOCUMENTALE

- Dichiarazione di sicurezza inclusiva del numero di certificazione del produttore/spedizioniere;
- dichiarazione per merce pericolosa (DGR), se necessaria.

C.5.2 INFORMAZIONI MINIME DA ESPORRE NELLA LETTERA DI VETTURA (AWB)

- È consentito indicare un solo intervallo di temperatura di trasporto (es. + 2 °C / + 8 °C) per lettera di vettura aerea (AWB);
- natura della merce correttamente esposta;
- quantità di ghiaccio secco, se necessario;
- matricola identificativa del contenitore, ove applicabile;
- numero di telefono H24 in caso di emergenza.

C.5.3 ACCETTAZIONE - CONTROLLO FISICO DELLA SPEDIZIONE

- Verifica dell'aeronavigabilità delle spedizioni, dei contenitori attivi e passivi;
- utilizzo della *checklist* per spedizioni sensibili alla temperatura, come prescritto da IATA-TCR;
- utilizzo della specifica etichetta IATA correttamente esposta, comprensiva di range di temperatura di stoccaggio richiesta e di numero di SOP, se necessario, come prescritto da IATA-TCR;
- numero di telefono H24 in caso di emergenza;
- utilizzo della specifica etichetta IATA correttamente esposta per merce pericolosa, se applicabile, come prescritto da IATA *Dangerous Goods Regulations*;
- utilizzo della *checklist* per spedizioni di merce pericolosa, come prescritto da IATA *Dangerous Goods Regulations*.

C.5.4 PER LE UNITÀ ATTIVE (ACTIVE ULD - UNIT LOAD DEVICE)

- Verificare che la temperatura impostata dell'unità sia in linea con quella riportata in AWB;
- controllare il livello della batteria (sostituirla o caricarla se necessario);
- confermare che il ghiaccio secco sia stato caricato correttamente, se applicabile;
- completare l'inserimento dei dati richiesti nei sistemi informatici.

C.5.5 STOCCAGGIO TEMPORANEO IN AEROPORTO

- Verificare con la compagnia di navigazione aerea le aree di stoccaggio disponibili ad origine, transito e destinazione (- 20 °C, + 2 / + 8 °C, + 15 / + 25 °C);
- verificare con la compagnia di navigazione aerea, in fase di prenotazione, la disponibilità di spazio nelle celle frigo ad origine, transito e destinazione.

C.5.6 ATTIVITÀ DI MAGAZZINO

Dovrebbero essere implementate le procedure che descrivono le diverse attività di magazzino, comprese le seguenti tipologie di controllo:

- monitoraggio delle temperature di magazzino;
- disponibilità di batterie e ghiaccio secco, per contenitori attivi;

- monitoraggio dei tempi circa le operazioni di trasferimento delle spedizioni farmaceutiche:
 - dall'accettazione alle aree di stoccaggio a temperatura controllata;
 - dalle aree di stoccaggio a temperatura controllata all'area di allestimento ULDs - "ULDs *Build up area*";
 - tempi per l'allestimento delle ULDs;
- l'allestimento delle ULDs dovrebbe avvenire preferibilmente in aree a temperatura controllata;
- trasferimento delle ULDs sottobordo (modi e tempi).

In assenza di uno o più requisiti precedentemente descritti, dovrebbero essere implementate misure al fine di mitigare i rischi di deviazione basandosi su un approccio basato sull'analisi del rischio.

Per la distribuzione del prodotto farmaceutico via aerea, almeno cinque sono i parametri cruciali che devono essere presi in considerazione:

1. le condizioni necessarie per il corretto mantenimento della temperatura durante il trasporto, transito e immagazzinamento;
2. il tipo di contenitore/imballaggio usato per la spedizione;
3. i fattori da monitorare (temperatura, umidità) imprescindibilmente durante la spedizione;
4. gli strumenti elettronici da utilizzare per ottenere dati certi e continui per il tracciamento dei fattori da monitorare per la durata totale della spedizione;
5. la valutazione puntuale di una linea di servizio/spedizione (*shipping lane*) che dovrà essere validata dal committente con il fornitore del servizio.

Un prospetto esemplificativo (prospetto C.1) di valutazione di una linea di servizio/spedizione (*shipping lane*) è mostrato di seguito:

Prospetto C.1 - Analisi del rischio di una *shipping lane*

#	TRADE LANE	(e.g. FCO-MAD_EZE)	
1	Storage Condition		4,50
2	Transshipment Point		3,00
3	Flight #1		1,00
4	Flight #2		1,00
5	Packaging Type (Insulated Passive)		4,50
6	Carrier		3,00
7	Origin AVG Ambient Temperature		3,00
8	Transit 1 AVG Ambient Temperature		3,00
9	Destination AVG Ambient Temp.		3,00
10	Total Transit Time ==> 60 hrs		6,00
	Winter Average RPN		3,20

Dove i fattori sono così calcolati (prospetto C.2):

Prospetto C.2 - Elaborazione valore parametri di rischio su *shipping lane*

Storage Conditions in Transit	Weight factor 1.5	Risk Level	Risk Score
All Controlled		1	1.5
Mixed (Controlled/Uncontrolled)		3	4.5
All Uncontrolled		5	7.5

Trans Shipment Points # of Actual Flights	Weight factor 1.5	Risk Level	Risk Score
1 Direct Flight		1	1.5
2 Flights		2	3
3 Flights		3	4.5
4 Flights		4	6
5 + Flights		5	7.5

Scheduled Flight Frequency ¹	Weight factor 1	Risk Level	Risk Score
7 days a week (7/7)		1	1
6 days a week (6/7)		2	2
5 days a week (5/7)		3	3
3-4 days a week (3/7 or 4/7)		4	4
1-2 days a week (1/7 or 2/7)		5	5

Packaging Type	Weight factor 1.5	Risk Level	Risk Score
Electro-Active		1	1.5
Dry-Ice-Active		2	3
Insulated Passive		3	4.5
Thermal Blanket		4	6
Non-Insulated		5	7.5

Average Seasonality of Annual Ambient Temperature at Ports ¹ (Individual Risk Scores for Winter & Summer)	Weight factor 1	Risk Level	Risk Score
+15C to +25C		1	1
+12.5C to +15C or +25C to +27.5C		2	2
+8C to +12.5C or +27.5C to +32C		3	3
0C to +8C or +32C to +40C		4	4
Less than 0C or more than +40C		5	5

Il fattore di rischio relativo al vettore (*carrier*) è attribuito in accordo alle certificazioni conseguite e quello sul Total Transit Time è calcolato sulla differenza tra la durata validata del tipo di contenitore/imballaggio rispetto alla durata totale della spedizione prevista.

C.5.7 TRASPORTO SU TARMAC

Il trasporto su "tarmac", dal magazzino fino alla piazzola dell'aeromobile, deve essere effettuato in modo tale da ridurre al minimo l'esposizione della spedizione alle temperature esterne. I tempi di transito dovrebbero essere regolati e monitorati. Nel caso in cui la tracciabilità non dovesse essere disponibile e/o non venga utilizzato un *cool dolly* o un camion a temperatura controllata, dovrebbero essere implementate le procedure e i controlli necessari a mitigare i rischi di deviazione:

- il trasferimento dal magazzino all'aeromobile deve essere regolato da procedure tese a ridurre al minimo l'esposizione delle spedizioni agli agenti atmosferici;
- i tempi necessari per il trasferimento dal magazzino all'aeromobile devono essere monitorati;
- le spedizioni devono essere protette, durante i trasferimenti, mediante l'utilizzo di coperte termiche a copertura delle ULD;
- procedure definite in caso di ritardi o sbarchi tese a ridurre al minimo l'esposizione delle spedizioni agli agenti atmosferici.

C.5.8 OPERAZIONI DI CARICO E SCARICO DELL'AEROMOBILE

Il carico e scarico dell'aeromobile deve essere effettuato in modo tale da ridurre al minimo l'esposizione della spedizione alle temperature esterne. Dovrebbero essere implementate le procedure e controlli necessari a mitigare i rischi di deviazione:

- le operazioni di carico/scarico degli aeromobili devono essere regolate da procedure tese a ridurre al minimo l'esposizione delle spedizioni agli agenti atmosferici;
- verificare l'aeronavigabilità delle spedizioni, dei contenitori attivi e passivi prima del carico;

- le compagnie di navigazione aerea dovrebbero avere procedure di carico funzionali al corretto posizionamento a bordo dell'aeromobile delle ULD, in base alle temperature richieste dal cliente (per esempio per evitare di caricare spedizioni a temperatura controllata nelle posizioni antistanti i portelloni degli aeromobili o in determinate stive prive di settaggio della temperatura);
- notifica al comandante del volo per il corretto settaggio della temperatura nelle stive, se disponibile;
- procedure per il pre-condizionamento dell'aeromobile, se applicabile;
- procedure definite in caso di ritardi o sbarchi tese a ridurre al minimo l'esposizione delle spedizioni agli agenti atmosferici.

In assenza di uno o più requisiti precedentemente descritti, dovrebbero essere implementate misure al fine di mitigare i rischi di deviazione, basandosi su un approccio fondato sull'analisi del rischio.

BIBLIOGRAFIA

- [1] UNI CEI EN ISO 13485:2021 Dispositivi medici - Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti per scopi regolamentari
- [2] UNI EN ISO 19011:2018 Linee Guida per audit di sistemi di gestione
- [3] UNI EN ISO 9000:2015 Sistemi di gestione per la qualità - Fondamenti e vocabolario
- [4] Linee guida della Commissione Europea del 5 novembre 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano (2013/C 343/01) (ancora non recepite in Italia)
- [5] Ministero della Sanità, decreto 6 luglio 1999 - Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano (ad oggi unico decreto italiano sulle GDP)
- [6] Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, 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 (nell'art. 110 c'è il rimando alle Linee Guida in materia di buona pratica di distribuzione; nell'art. 104 c'è il rimando al Decreto del 6 luglio 1999)
- [7] Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio
- [8] Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione
- [9] World Health Organization Technical Report Series n. 957 2010, Annex 5, Good Distribution Practices for pharmaceutical products
- [10] World Health Organization Technical Report Series n.961 2011, Annex 9 Model Guidance for the storage and transport of time and temperature pharmaceutical products
- [11] Annex 9 Supplement 8, Temperature Mapping of storage areas - May 2015
- [12] Annex 9 Supplement 6, Temperature and humidity monitoring systems for fixed storage areas - May 2015
- [13] Certificazione volontaria IATA Center of Excellence for Independent Validators Pharma (CEIV)
- [14] Decreto legislativo 8 giugno 2001, n. 231, Disciplina della responsabilità amministrativa delle persone giuridiche, delle società e delle associazioni anche prive di personalità giuridica, a norma dell'articolo 11 della legge 29 settembre 2000, n. 300
- [15] IATA - Temperature Control Regulations, Ed. 10, Jan 2022
- [16] IATA – Dangerous Goods Regulations, Ed. 63, Jan 2022





Membro italiano ISO e CEN

www.uni.com

www.youtube.com/hormeuni

www.twitter.com/hormeuni

www.twitter.com/formazioneuni

www.linkedin.com/company/hormeuni

Sede di Milano

Via Sannio, 2 - 20137 Milano
tel 02700241, uni@uni.com

Sede di Roma

Via del Collegio Capranica, 4 - 00186 Roma
tel 0669923074, uni.roma@uni.com