BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E CADEIA DE FRIO

ACTIVIDADE CREDITADA PELA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS
00294/10/2017
0,41 CDP

CADEIA DE FRIO

Os custos das novas Boas Práticas de Distribuição

Alexandra Gonçalves
APIFARMA

Salão Nobre da Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa
28 de novembro de 2017

AGENDA

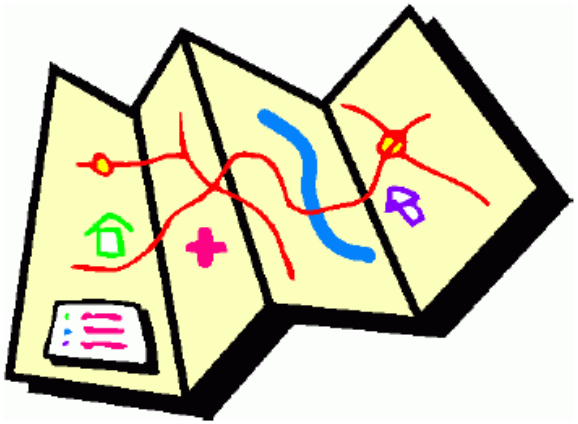
- **Proteção da Cadeia de Abastecimento Legal**
- **Cadeia de Abastecimento Segura: Garantir as Boas Práticas**
- **Princípios das Boas Práticas de Distribuição**
  - Avaliação do Risco na Qualidade
  - Condições de Armazenamento e Transporte
  - Produtos que necessitam condições especiais
- **Os custos das novas BP Distribuição**
- **Contributo da Indústria Farmacêutica para a discussão**
- **Futuro: Desafios e Prioridades**
- **Conclusões**

Protecção da Cadeia de Abastecimento Legal

- Boas Práticas de Fabrico de APIs
- Boas Práticas de Fabrico para Excipientes
- Critérios para avaliação de um país terceiro quanto ao fabrico de APIs
- Lista de países considerados equivalentes à UE em matéria de BPF
- BPD para substâncias activas
- **Revisão das *guidelines* de BPD (Intermediação)**
- Concepção do logótipo comum
- Dispositivos de Segurança

Diretrizes da Comissão sobre Boas Práticas de Fabrico e Distribuição

- **Princípios**:
  - Conhecimento da cadeia de abastecimento (global) de medicamentos;
  - Implementação de um sistema de qualidade devidamente documentado e eficácia monitorizada;
  - Importância das BPF, segurança da cadeia de abastecimento e gestão de risco.



Abordagem "*end-to-end*" = CONHECIMENTO

apifarma

Dalton, C. (2016). Global GDPs - A risk based approach to management of distribution. International Pharma Distribution Conference

Anexo 16 EU GMP: Mapeamento das Actividades de Distribuição

- The entire supply chain of the active substance and medicinal product **up to the stage of certification** is documented and available for the QP.

- This should include the manufacturing sites of the starting materials and packaging materials for the medicinal product and any other materials deemed critical through a **risk assessment** of the manufacturing process.

- The document should preferably be in the format of a **comprehensive diagram**, where each party, **including subcontractors** of critical steps (…).

Anexo 15| Secção 6 EU GMP: Verificação das Condições de Transporte

6.1. Finished medicinal products, investigational medicinal products, bulk product and samples should be transported from manufacturing sites in accordance with the **conditions defined in the marketing authorisation, the approved label, product specification file or as justified by the manufacturer**.

6.2. It is recognised that verification of transportation may be challenging due to the variable factors involved however, **transportation routes should be clearly defined**. **Seasonal and other variations** should also be considered during verification of transport.

6.3. A **risk assessment** should be performed to consider the impact of **variables in the transportation process** other than those conditions which are continuously controlled or monitored, e.g. delays during transportation, failure of monitoring devices, topping up liquid nitrogen, product susceptibility and any other relevant factors.

6.4. Due to the variable condition expected during transportation, **continuous monitoring and recording** of any critical environmental conditions to which the product may be subjected should be performed, unless otherwise justified.

ICH Q9: Gestão e Avaliação de Riscos

Storage, logistics and distribution conditions

• To assess the adequacy of arrangements to ensure maintenance of appropriate **storage and transport conditions** (e.g., temperature, humidity, container design).

• To determine the effect on product quality of **discrepancies** in storage or transport conditions (e.g., cold chain management) in conjunction with other ICH guidelines.

• To **maintain infrastructure** (e.g., capacity to ensure proper shipping conditions, interim storage, handling of hazardous materials and controlled substances, customs clearance).

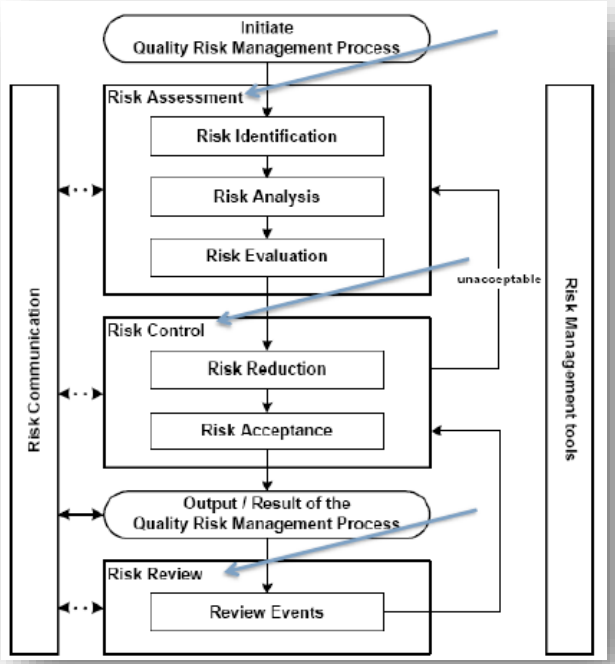
• To provide information for ensuring the **availability of pharmaceuticals** (e.g., ranking risks to the supply chain).

Cadeia de Abastecimento Segura

Garantir as Boas Práticas

Risk Management. Em que consiste?

- **Identificar**, caracterizar e avaliar riscos
- **Avaliar** a vulnerabilidade de factores críticos em relação ao risco
- **Determinar o risco** (ou seja, as consequências esperadas decorrentes de determinados acontecimentos associados ao risco)
- **Identificar formas de reduzir** esses riscos e priorizar medidas tendo por base uma estratégia definida



Processo sistemático para a qualidade dos medicamentos nas várias atividades ao longo do ciclo de vida do medicamento

apifarma

Dalton, C. (2016). Global GDPs - A risk based approach to management of distribution. International Pharma Distribution Conference

Cadeia de Abastecimento Segura

Garantir as Boas Práticas

Um aumento da **PRODUÇÃO GLOBALIZADA** acarreta um aumento dos **RISCOS**

- Cadeias de fornecimento mais longas
- Variações de temperatura (ex: *sazonalidade*)
- Maior uso do suporte logístico (*subcontratação de operações*)
- Capacidade de investimento dos operadores em infraestruturas específicas

Controlo e Monitorização das condições de ARMAZENAMENTO e TRANSPORTE

Âmbito das BOAS PRÁTICAS DE FABRICO

apifarma

Exelsius (2017). Good Distribution Pratice and Supply Chain Risk Evaluation

Cadeia de Abastecimento Segura

Garantir as Boas Práticas

DISTRIBUIÇÃO - Mesmos Princípios:

- Especial atenção em relação aos **medicamentos que necessitam condições especiais** (medicamentos sensíveis à temperatura);
- Implementação de **Sistemas de Gestão da Qualidade** e **medidas preventivas** para proteger a qualidade dos medicamentos na cadeia global de abastecimento
- Fabricantes e fornecedores devem **pré-avaliar** as **rotas de transporte** e **auditar** os seus **fornecedores** da cadeia de abastecimento
- Em relação às atividades subcontratadas exige-se que se estabeleça um **acordo de qualidade /serviço** entre as partes

UE: *Comunicação 2013/C 68/01 alterada pela Comunicação 2013/C 343/01 > 24 novembro 2013*

PT: *Deliberação n.º 047/CD/2015 que aprova o Regulamento relativo às BPD > 1 de abril 2015*

Princípios das Boas Práticas de Distribuição

Regulamento Nacional relativo às BPD

- É da responsabilidade do distribuidor por grosso que fornece os medicamentos protegê-los contra a rutura, adulteração e roubo, e **assegurar que as condições de temperatura e humidade são mantidas dentro de limites aceitáveis durante o transporte**.

- Independentemente do modo de transporte, deve ser possível **demonstrar que os medicamentos não foram expostos a condições que possam comprometer a sua qualidade e integridade**.

- As **condições exigidas para o armazenamento** dos medicamentos devem ser **mantidas durante o transporte**, dentro de limites definidos descritos pelos fabricantes ou na embalagem exterior.

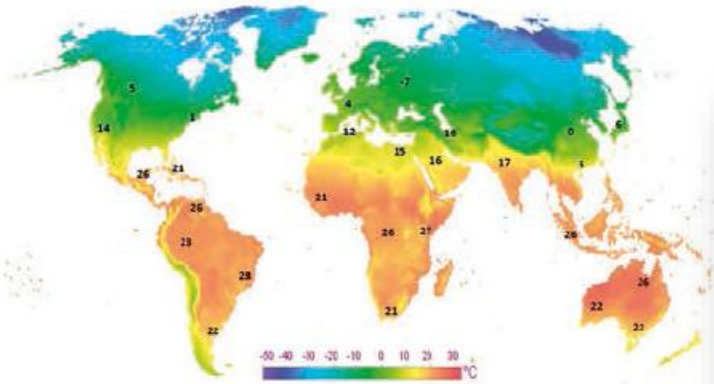
- Ao planear o transporte, convém utilizar uma **ABORDAGEM BASEADA NOS RISCOS**.

Princípios das Boas Práticas de Distribuição

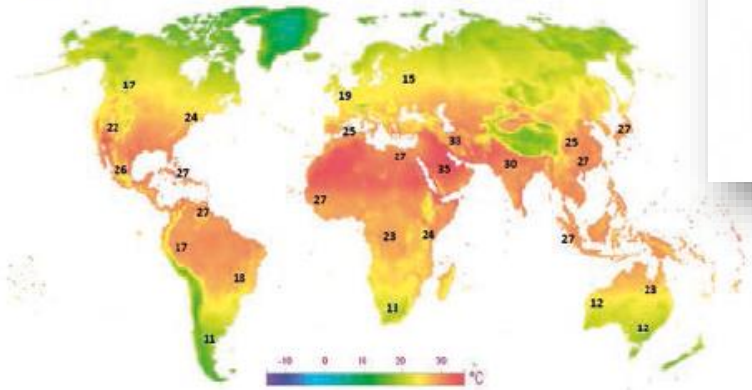
Avaliação do Risco na Qualidade

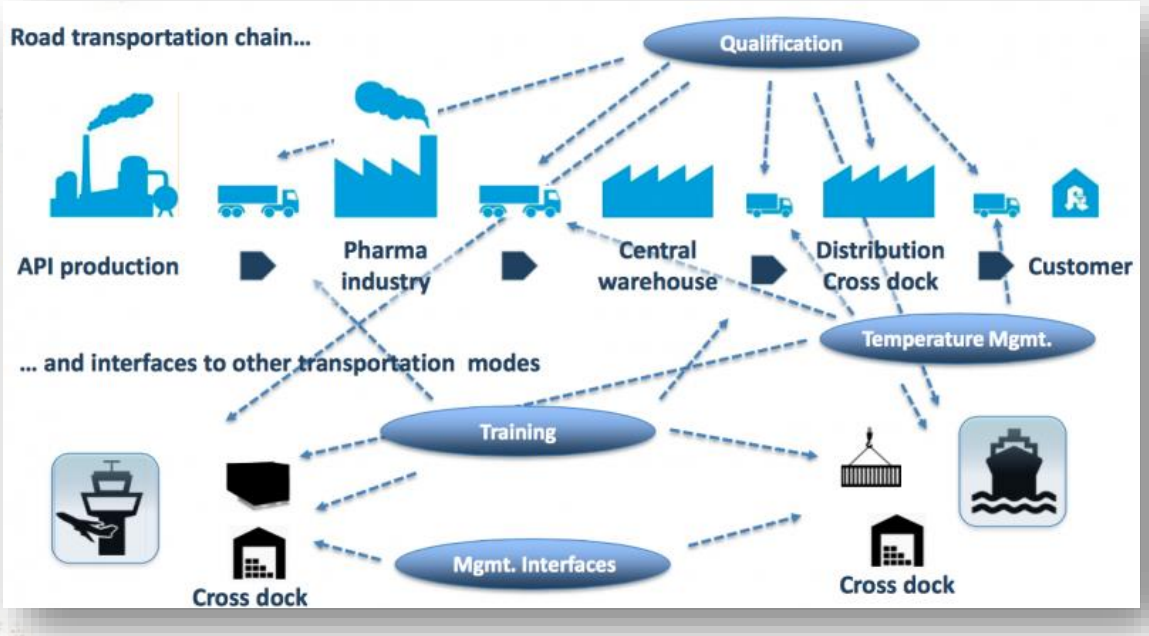
Conhecer os **'Pontos de Risco'** significa saber onde **ACTUAR**

Average temperatures in February



Average temperatures in August





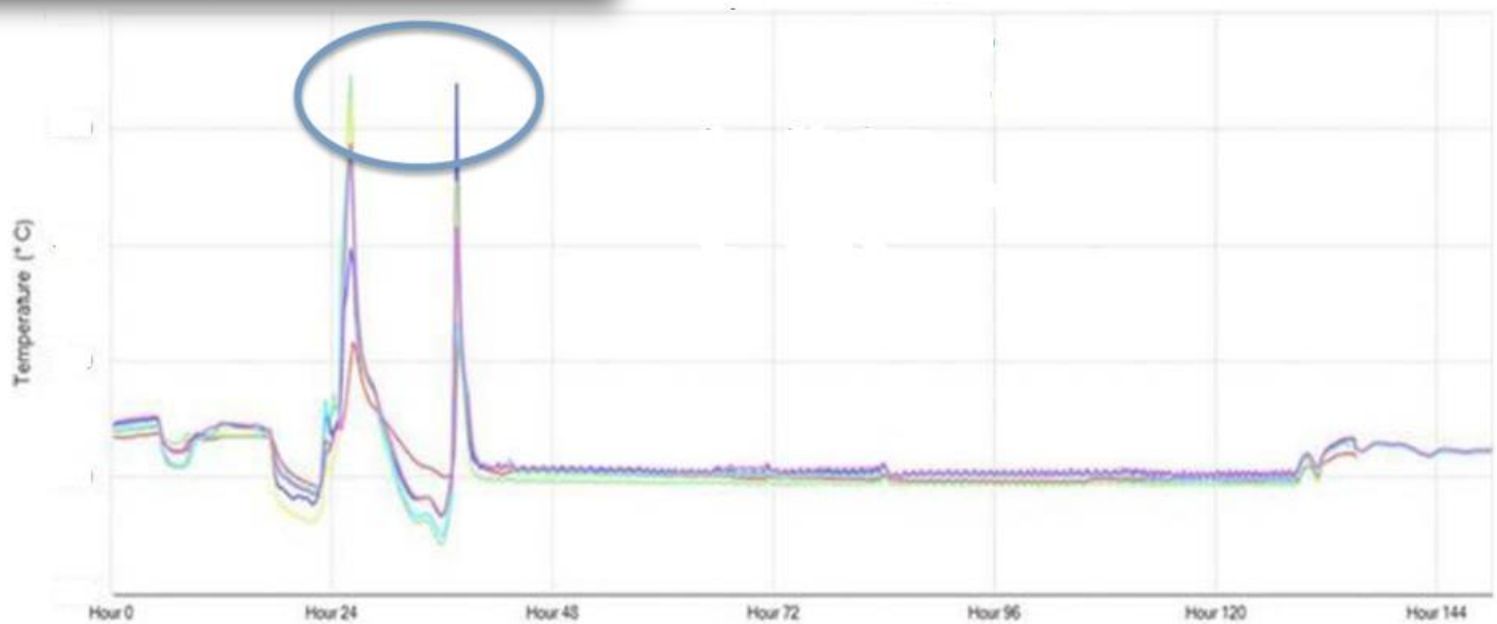
apifarma

Princípios das Boas Práticas de Distribuição

Condições de Armazenamento e Transporte

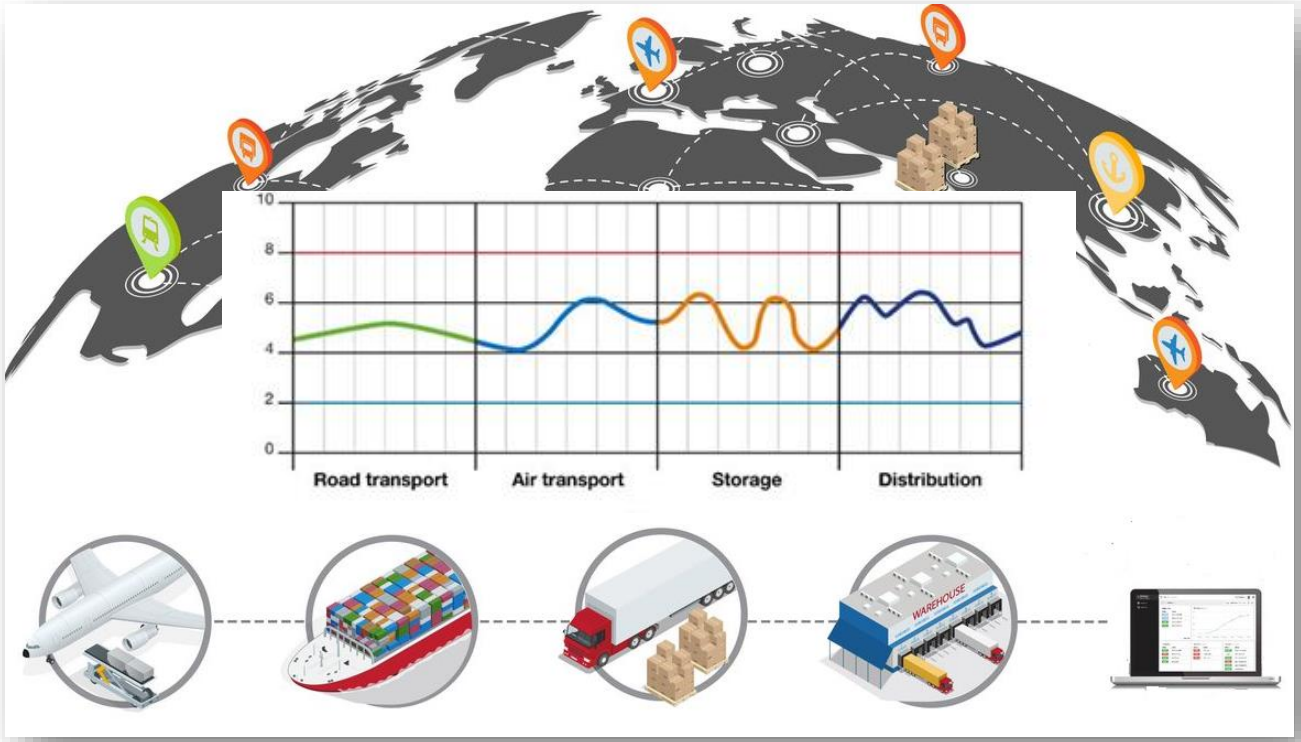
CONHECIMENTO DA ESTABILIDADE DO PRODUTO EM CONDIÇÕES AMBIENTAIS EXTREMAS		
Long-Term Storage	30°C/75% RH	Controlled at 30°C ± 2°C and relative humidity of 75% ± 5%
Accelerated Storage	40°C/75% RH	Controlled at 40°C ± 2°C and relative humidity of 75% ± 5%
Elevated Temperature	50°C/75% RH	Controlled at 50°C ± 2°C and relative humidity of 75% ± 5%
Freezer Temperature	-20°C	Controlled at -20°C ± 5°C
Cycling	-20°C and 50°C/75% RH	Cycled three times between -20°C (3 days) and 50°C/75% RH (3 days) once each week. Hold at ambient conditions between cycles. After cycling stored at 25°C/60% RH.

DADOS CIENTÍFICOS – *impacto na qualidade do produto e /ou degradação potencial* – para suportar as decisões relativas ao transporte e desvios de temperatura



Princípios das Boas Práticas de Distribuição

Condições de Armazenamento e Transporte



Temperature Monitoring

Temperature Controlled Shippers

Princípios das Boas Práticas de Distribuição

Produtos que necessitam condições especiais

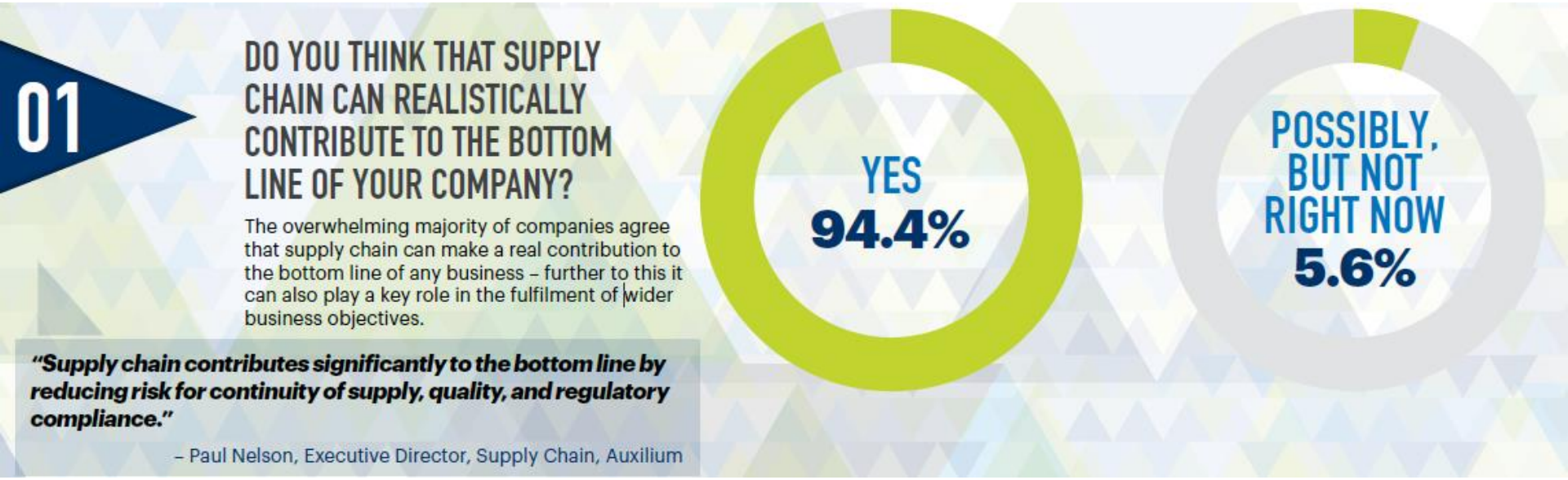
apifarma

CONSIDERAÇÕES GERAIS	CONTENTORES, EMBALAGENS E ROTULAGEM
• Deve ser mantida uma **cadeia de abastecimento segura** • Para os medicamentos de frio devem ser utilizadas **embalagens térmicas ou veículos de temperatura controlada** • Os **sacos de refrigeração / congelação**, quando existam, não devem contactar com as embalagens dos medicamentos • Esses **sacos de refrigeração / congelação** devem ter um sistema de gestão de reutilização	• **Contentores apropriados** ao transporte de medicamentos • **Acondicionamento** selecionado de acordo c/: ➢ Condições de conservação do medicamento ➢ Extremos de temperatura previstos ➢ Tempo máximo de transporte previsto (incl., por exemplo, Alfândegas) ➢ Estatuto de qualificação /validação das caixas de acondicionamento /contentores • **Rótulos** que permitam identificar: ➢ Requisitos de armazenamento e manuseamento ➢ Identificação do conteúdo e origem

Ralha, F. (2016). Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos de Uso Humano – II Congresso Nacional GROQUIFAR

Os custos das novas BP Distribuição

CUSTO OU INVESTIMENTO?



Logipharma 2015. The 14 th Annual Pharmaceutical Supply Chain Conference (Deloitte)

apifarma

Os custos das novas BP Distribuição

Estimativas

apifarma

Capítulo 1: Gestão de Qualidade

- Maior ênfase nos sistemas de qualidade (*SGQ até agora opcional*)
- Gestão dos riscos para a qualidade
- Sistema de controlo das alterações
- Medidas correctivas e preventivas - CAPA
- Gestão e acompanhamento - revisão do sistema de qualidade e monitorização dos processos

INVESTIMENTO:

~ 35.000-40.000 €

~ 20-25%

- Necessidade de alocar **Recursos Humanos dedicados ao SGQ** (*Monitorização do sistema de qualidade; Auditorias; Gestão de atividades subcontratadas; Gestão de risco*)
- **Investimento em formação** (*Auditorias a Sistemas de Gestão e Normas ISO; Gestão de risco*)

NOTA: Para as **empresas certificadas pela ISO 9001**, em que a atividade de distribuição por grosso se encontra inserida no **Sistema de Gestão da Qualidade Integrado da empresa**, não houve um investimento directo decorrente da aplicação da novas BPD, mas sim do processo de certificação.

Questionário às empresas associadas da APIFARMA (2017)

** Metodologia exploratória pelo que os resultados devem ser interpretados como indicativos*

Os custos das novas BP Distribuição

Estimativas

apifarma

Capítulo 3: Instalações e Equipamentos

- Requisitos para as instalações
- Mapeamento da temperatura
- Separação electrónica baseada em sistema informatizado
- Qualificação e validação de equipamento

INVESTIMENTO:

~ 75.000-90.000 €

~ 50-55%

- Investimento em **Sistema de Segurança Completo** (*Controlo de acessos e Sistema de Vigilância*)
- Necessidade de repetição do **Mapeamento** inicial (variação sazonal; inverno/verão)
- Investimento em novo Sistema de monitorização das condições de armazenamento com **Sistema de alarmes**

NOTA: Para as **empresas da IF com contrato de distribuição**, as responsabilidades são partilhadas. As empresas da IF assumem responsabilidade por monitorizar e auditar o fornecedor. O impacto não é directo, mas resulta da transferência /partilha de custos dos fornecedores com a Indústria Farmacêutica.

Empresas associadas da APIFARMA (2017)

Os custos das novas BP Distribuição

Estimativas

apifarma

Capítulo 5: Operações

- Legitimidade dos fornecedores e intermediários (cumprimento das BPD & autorização de fabrico /distribuição por grosso)
- Introdução de controlos de «*devida diligência*» (aptidão, competência e fiabilidade)
- Exportação de medicamentos abrangida pelos princípios de BPD

INVESTIMENTO:

~ 6.500-8.000 €

- Investimento em sistema informático para a **Gestão de Clientes /Fornecedores** (*aplicação*)

~ 5-10%

NOTA: Para as **empresas da IF com contrato de distribuição**, as responsabilidades são partilhadas. As empresas da IF assumem responsabilidade por monitorizar e auditar o fornecedor. O impacto não é directo, mas resulta da transferência /partilha de custos dos fornecedores com a Indústria Farmacêutica.

Empresas associadas da APIFARMA (2017)

Os custos das novas BP Distribuição

Estimativas

apifarma

Capítulo 9: Transporte

- Expedição dos medicamentos dentro das condições exigidas para o armazenamento (*comprovação: registos /análise de risco)*
- Desvios de temperatura e/ou qualquer dano durante o transporte devem ser comunicados
- Avaliação de risco dos itinerários de entrega
- Qualificação das embalagens e validação dos contentores de expedição (*actividade de transporte subcontratada*)

INVESTIMENTO:

~ 15.000-20.000 €

~ 15-20%

- Seleção de **transportador (subcontratação)** com frota dedicada e sob controlo de temperatura (veículos e plataformas de *cross-docking*) em território continental
- Investimento na preparação das viaturas: aquisição de **equipamento**, **validação & qualificação** das condições de transporte> *partilha de custos com a IF*

NOTA: O maior impacto deu-se no transporte entre 15-25ºC ('temperatura ambiente') obrigando a que todas as viaturas de transporte de medicamentos passassem a ter sua temperatura controlada e registada.

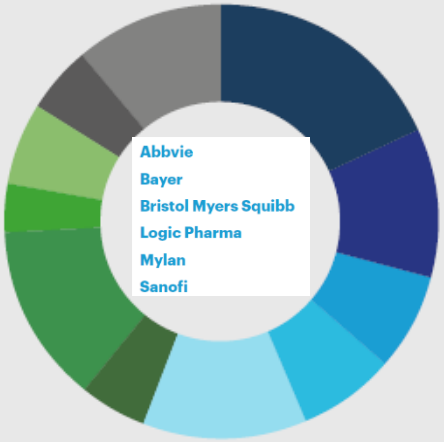
Empresas associadas da APIFARMA (2017)

Os custos das novas BP Distribuição

Cold Chain IQ (Survey 2016)

apifarma

What category does your company fall in to?

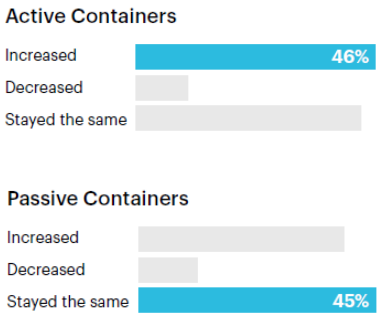


Pharmaceutical Large	18.3%
Pharmaceutical Sme	11.0%
Medical Device	7.3%
Biotechnology	7.3%
Technology	12.2%
Consulting	4.9%
3pl	13.4%
Food	3.7%
Forwarder	6.1%
Packaging	4.9%
Other	11.0%

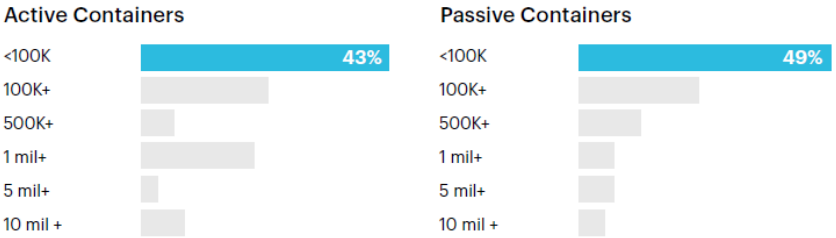
Investment (US $)

Containers

In 2015, how did your investment focus in the following areas change?



How much does your company spend on this category per year?



Data Loggers

In 2015, how did your investment focus in data loggers change?

The most popular annual spend bracket for Cold Storage: <100K

Cold Storage

In 2015, how did your investment focus in cold storage change?

The most popular annual spend bracket for Cold Storage: <100K

Cold Chain IQ. Temperature Controlled Logistics Investment. Survey 2016

Os custos das novas BP Distribuição

CUSTO OU INVESTIMENTO?

Prestação de um melhor serviço

Capacidade de resposta às mudanças de *portfolio* & situações de fusão/aquisição

Inovação da rede de distribuição

Cumprimento dos requisitos regulamentares

Aumento dos custos operacionais

Menor vantagem competitiva perante os seus pares internacionais.

apifarma

Logipharma 2015. The 14 th Annual Pharma Supply Chain Conference (Deloitte)

Contributo da IF para a discussão

Abordagem flexível * Harmonização a nível EU

Garantia de Qualidade e Integridade da cadeia de abastecimento do medicamento

apifarma

Contributo da IF para a discussão

apifarma

DISCUSSÃO COM A COMISSÃO EUROPEIA (2014/2015)

PONTOS CRÍTICOS – não clarificados / não harmonizados (*e ainda assim continuam!*)

- **Limites de temperatura aceitáveis para o transporte**
  - Uso de dados de estabilidade para definir limites apropriados
- **Transporte em ambiente controlado**
  - Exposição às condições ambientais comprovada para o produto > *justificação científica*
  - Monitorização com base numa avaliação de risco
- **Âmbito - medicamentos sensíveis à temperatura**
  - Conceito '*sensível à temperatura*' - clarificação
- **Âmbito de aplicação – medicamento experimental?**
  - Medicamento experimental não incluído
- **Publicação de documentos Q&As nacionais - harmonização dentro da EU?**

EFPIA (2015). Good Distribution Practice – Implementation aspects

Contributo da IF para a discussão

POSIÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA EUROPEIA (I)

- A Indústria Farmacêutica Europeia acredita que os objetivos da nova *Guideline* podem ser alcançados de diferentes formas, dependendo do **cenário de transporte e da tecnologia empregue**.

- Consequentemente, a Indústria Farmacêutica Europeia tem defendido a flexibilidade na operacionalização das novas BPD através de **estratégias de controlo e de monitorização da distribuição**, conforme proposto pelas GDP:

  - Importante garantir uma **ABORDAGEM BASEADA NA CIÊNCIA E NO RISCO**;
  - Os **REQUISITOS E O CONTROLO DAS CONDIÇÕES DE TRANSPORTE** devem ser proporcionais ao risco e ter em consideração o cenário específico de armazenamento ou distribuição em consideração.

apifarma

EFPIA (2015). Good Distribution Practice – Implementation aspects

Contributo da IF para a discussão

apifarma

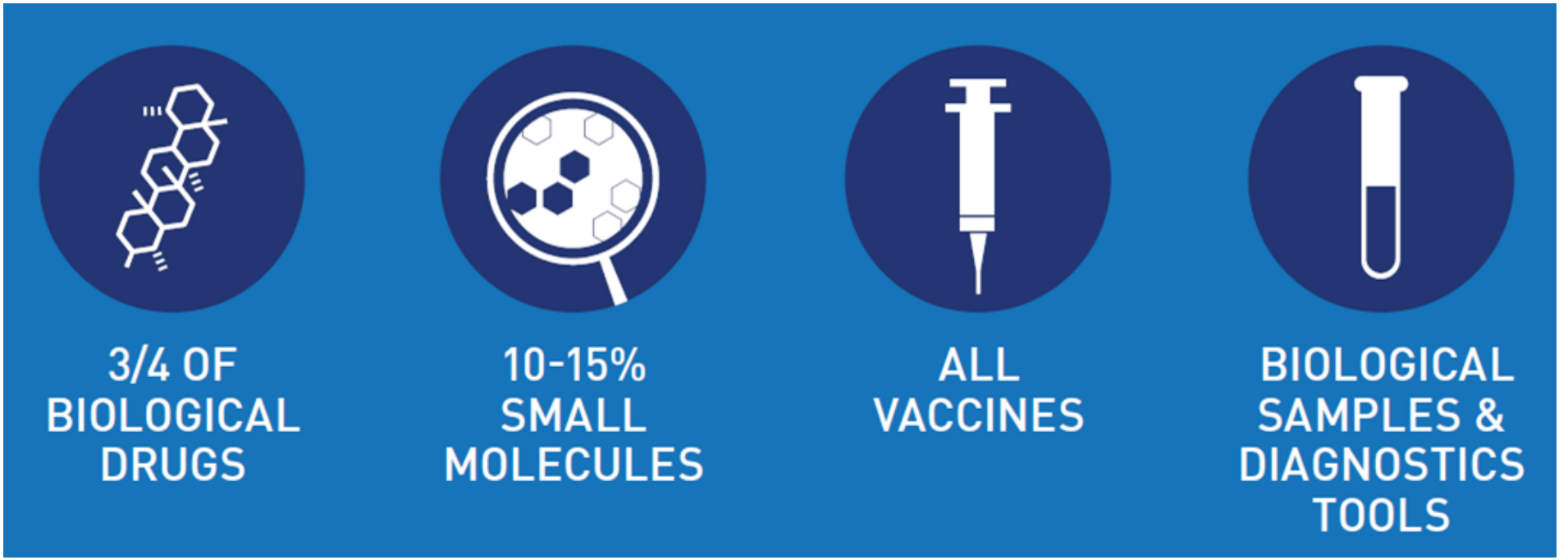
POSIÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA EUROPEIA (II)

- **As BPD abrangem os princípios ICH Q9 e Q10 e, portanto:**
  - Na definição das condições de transporte, os fabricantes podem definir '**limites aceitáveis de temperatura'** mais alargados aos definidos na embalagem do produto, suportados em **dados científicos**.
  - Os **meios e a forma utilizados para o controlo de temperatura** são determinados pelo fabricante utilizando uma **abordagem baseada na ciência e no risco**.
  - As **decisões relativas ao transporte e às excursões de temperatura** durante o armazenamento são suportadas em **dados científicos - impacto na qualidade do produto e /ou degradação potencial**;
  - A **qualificação das rotas** é permitida como parte da **definição da estratégia de controlo das condições de transporte (temperatura)**.

EFPIA (2015). Good Distribution Practice – Implementation aspects

Futuro: Desafios e Prioridades

Aumento do número de produtos que exigem condições controladas de temperatura (CADEIA DE FRIO)



apifarma

https://www.parexel.com/solutions/clinical-research/clinical-trial-supplies-and-logistics/cold-chain-logistics

Futuro: Desafios e Prioridades

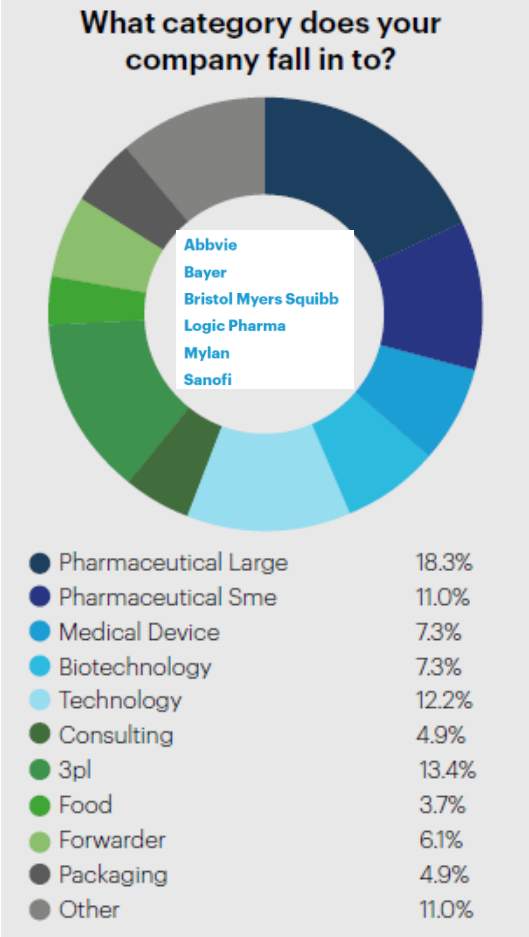
PRIORIDADE: Avaliação de risco & Controlo das condições de transporte

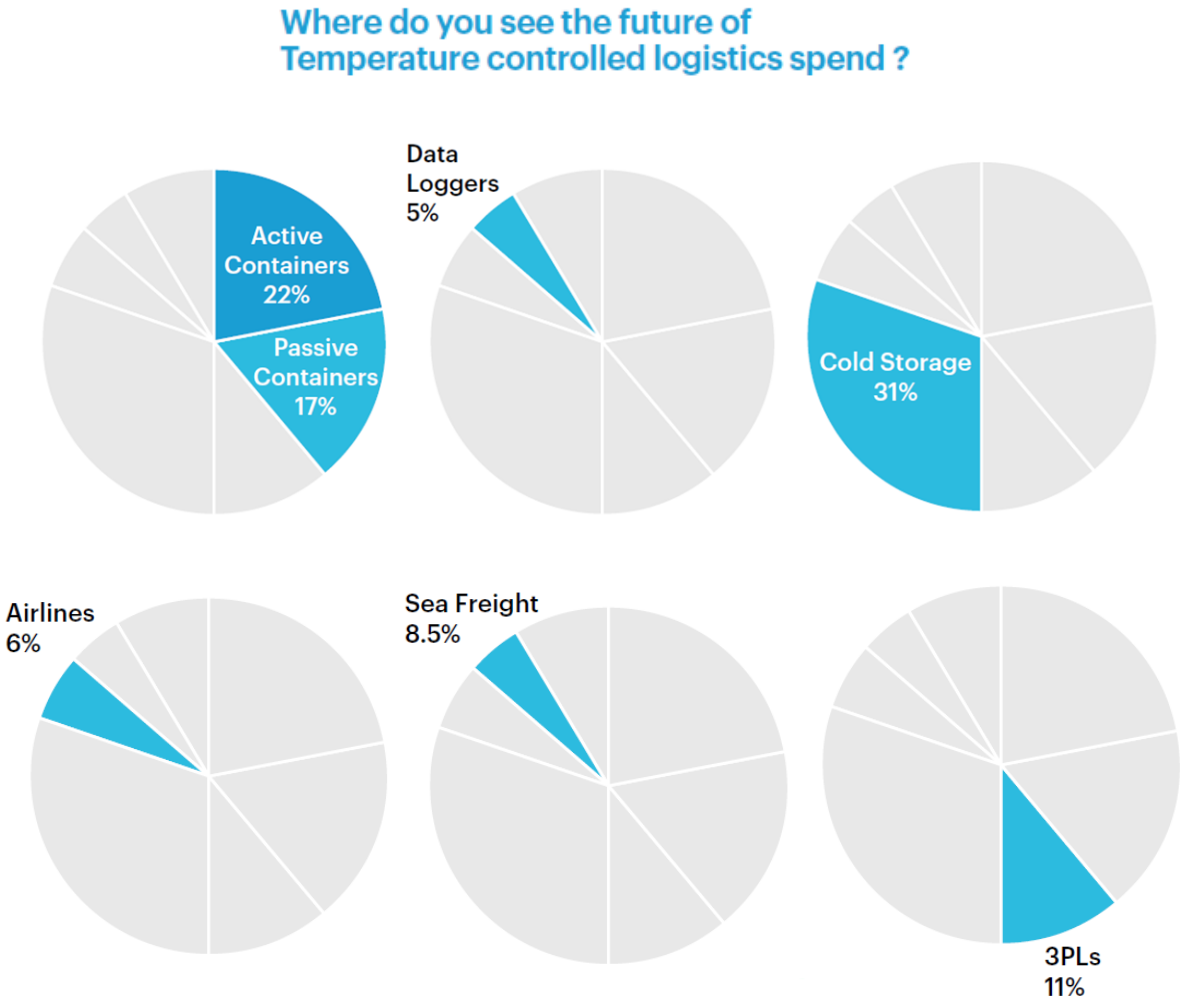
Logipharma 2015. The 14 th Annual Pharmaceutical Supply Chain Conference (Deloitte)

apifarma

Futuro: Desafios e Prioridades

INVESTIMENTO: Inovação & Capacidade Tecnológica

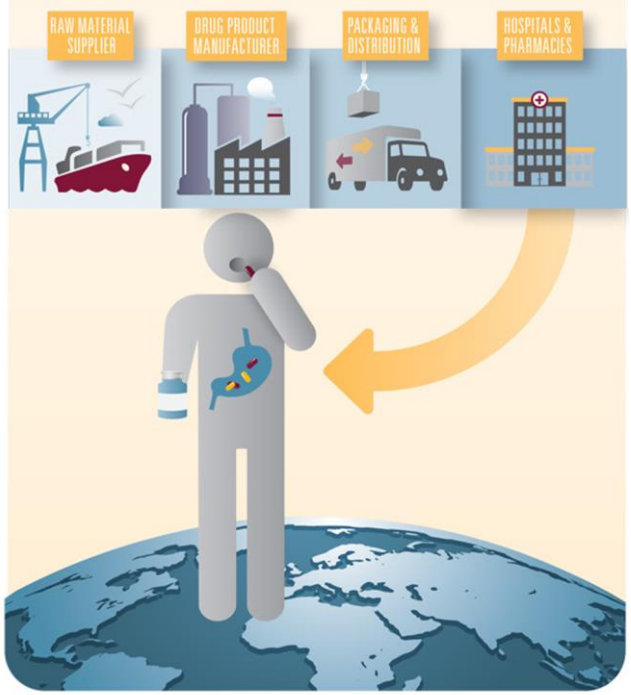




Cold Chain IQ. Temperature Controlled Logistics Investment. Survey 2016

Conclusões

- Elevada expectativa (global) em torno das **Boas Práticas de Distribuição**: qualidade, integridade e *segurança*;
- **Abordagem completa do circuito do medicamento**:
  - Conhecer os Riscos (intrínsecos e extrínsecos);
  - Aplicar ferramentas de gestão e minimização de riscos.
- **Investimento em BPD**: eficiência de gestão e melhoria da capacidade de resposta às necessidades do mercado



MANTER UM FORNECIMENTO ADEQUADO E CONTÍNUO DO MERCADO E A SATISFAÇÃO DAS NECESSIDADES DOS DOENTES

apifarma

OBRIGADA

alexandra.goncalves@apifarma.pt

apifarma

RACI | BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E CADEIA DE FRIO

iRACI | BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO E CADEIA DE FRIO

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS 1835

ACTIVIDADE CREDITADA PELA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS 00294/10/2017 0,41 CDP

CADEIA DE FRIO

Os custos das novas Boas Práticas de Distribuição

apifarma

Salão Nobre da Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa
28 de novembro de 2017

Boas Práticas de Distribuição: Cadeia de Frio

BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

CAPÍTULO 9 - Transporte

Questões frequentes

A validação do transporte e, no caso de medicamentos de frio, também a qualificação das embalagens térmicas obvia a necessidade dos clientes terem de receber informações sobre as condições de transporte de todas as encomendas em matéria de temperatura?

Sim. Não obstante a necessidade de qualificação das embalagens térmicas, contentores ou veículos com temperatura controlada, bem como validação do processo de transporte, o distribuidor deve proceder a uma avaliação dos riscos dos itinerários de entrega para determinar onde é necessário proceder-se a controlos de temperatura.

Sem prejuízo do atrás descrito, que se reveste de carácter obrigatório, os clientes poderão solicitar ao distribuidor outro tipo de informação, o que se enquadra nas relações comerciais entre as entidades. Importa ainda referir que os dados obtidos na revalidação do transporte poderão ser utilizados para proceder à requalificação das embalagens térmicas.