

Sistemi di Qualità e Sviluppo Economico

Generalità

Ogni decisione di rilievo per la salute, l'ambiente e l'economia si basa oggi, direttamente o indirettamente, sulla disponibilità, l'interpretazione e l'utilizzazione di informazioni sperimentali. Ne consegue che la qualità di tali informazioni deve necessariamente essere la migliore possibile per garantire che le scelte che ne derivano siano fondate ed idonee allo scopo. Questa constatazione, inoppugnabile sul piano teorico, si scontra da un punto di vista pratico con i costi elevati, in termini di risorse umane, finanziarie e strumentali, che l'ottenimento di tale obiettivo comporta. Peraltro, è facilmente intuibile come gli investimenti che tutto ciò richiede siano certamente inferiori ai prevedibili costi socio-economici generati dall'assenza di qualità in termini di protezione della salute, salubrità ambientale e competitività sui mercati.

La comunità scientifica internazionale è concorde nel definire la qualità come *l'insieme delle caratteristiche e degli attributi di un'attività, che conferiscono a tale attività la capacità di soddisfare le esigenze, espresse o implicite, associate ai processi di produzione di un bene, della fornitura di un servizio e dell'utilizzo di un bene o di un prodotto.*

I principali sistemi di qualità oggi esistenti sono stati messi a punto per soddisfare esigenze diverse, quasi mai sovrapponibili, ma sicuramente complementari. Essi possono essere ricondotti sostanzialmente ai seguenti:

1. Principi di Buona Pratica di Laboratorio;
2. Principi di Buona Pratica di Fabbricazione;
3. Principi di Buona Pratica Clinica;
4. Norme ISO.

Principi di Buona Pratica di Laboratorio

Nel quadro generale delineato sopra, occupano una posizione di tutto rilievo i cosiddetti Principi di Buona Pratica di Laboratorio (BPL) [nella dizione Inglese, *Principles of Good Laboratory Practice (GLP)*], che, concepiti inizialmente circa tre decenni or sono, si applicano agli studi non clinici di sicurezza per la salute

umana e per l'ambiente(1-4). Essi sono richiesti per legge quando vi sia l'obbligo della registrazione di una nuova sostanza chimica nel senso più ampio che questo termine può avere (antiparassitari, farmaci per uso umano e veterinario, additivi alimentari e per mangimi, cosmetici ed altro) e mirano a rendere complicato, oneroso e rivelabile ogni tentativo di frode, salvaguardando così l'integrità degli studi stessi.

Gli studi generati da un laboratorio di ricerca - in questo contesto più esattamente definito Centro di Saggio (CdS) - in accordo a tali criteri devono essere accettati da ogni Paese membro della *Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)* che aderisca al programma di Mutua Accettazione dei Dati (MAD). Questo programma ha ad oggi prodotto benefici innegabili, in primo luogo per quel che concerne una migliore protezione della salute umana e dell'ambiente ed un apprezzabile risparmio di risorse economiche grazie ad una costante ed apprezzabile diminuzione del contenzioso nell'import-export internazionale.

I CdS che fanno parte dei vari sistemi nazionali di verifica della conformità ai Principi di BPL, mettono in essere al loro interno strategie armonizzate tra tutti i Paesi OECD aderenti al Programma MAD (compresi gli Stati Membri dell'Unione Europea) per garantire la corretta esecuzione degli studi. Esse si raccordano sostanzialmente nelle azioni svolte a questo fine dall'Unità per l'Assicurazione di Qualità (UAQ) con investimenti aggiuntivi certamente non irrilevanti nel bilancio dei costi complessivi per l'effettuazione di uno studio, ma certamente di grande importanza sotto il profilo del ritorno economico nel quadro del commercio internazionale delle sostanze chimiche.

Principi di Buona Pratica di Fabbricazione

L'industria farmaceutica introduce, sviluppa e documenta, per obbligo normativo, mezzi idonei all'ottenimento di una qualità uniforme dei medicinali messi in commercio al fine di garantire all'acquirente che il prodotto acquistato abbia

caratteristiche prefissate e corrispondenti alle specifiche riportate nella documentazione tecnica depositata, unitamente alla relativa richiesta di autorizzazione, presso l'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA)(5-6). Le attività ispettive di Buona Pratica di Fabbricazione (BPF) [nella dizione Inglese, *Principles of Good Manufacturing Practice (GMP)*], sono svolte per verificare che la produzione dei medicinali avvenga secondo tali regole. I Principi di BPF garantiscono pertanto l'uniformità tra i diversi lotti di produzione e, quindi, la rispondenza ai parametri autorizzati nel fascicolo di registrazione.

Le verifiche ispettive presso le officine di produzione di medicinali sono condotte al fine di accertare che i criteri tecnici e metodologici adottati siano tali da garantire la qualità del prodotto fabbricato. Inoltre, questo settore ispettivo dell'AIFA ha il compito di assicurare l'equivalenza del sistema ispettivo italiano a quello degli altri Stati Membri dell'Unione Europea e di paesi terzi che abbiano stipulato con essa specifici accordi di mutuo riconoscimento. Fondamentali a questo proposito sono i continui contatti con le Autorità regolatorie internazionali che comprendono, a livello europeo, le agenzie degli altri Stati Membri dell'Unione Europea e, soprattutto, la *European Medicine Agency (EMA)* e, a livello extraeuropeo, principalmente la *World Health Organisation (WHO)* e la *Pharmaceutical Inspections Convention (PIC)*.

Principi di Buona Pratica Clinica

I Principi di Buona Pratica Clinica (BPC) [nella dizione Inglese, *Principles of Good Clinical Practice (GCP)*], sono un insieme di regole di qualità ed etica scientifica necessari per progettare, condurre, registrare e riportare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. La conformità a questo standard garantisce pubblicamente l'eticità del mercato dei farmaci, la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio (in conformità con i principi stabiliti dalla dichiarazione di Helsinki) e l'attendibilità dei dati concernenti lo studio (7-9). La validità documentata dei

(Continua a pagina 9)

(Continua da pagina 8)

dati riguardanti lo studio clinico ha essa stessa finalità di carattere etico in quanto la registrazione di un farmaco sulla base di dati non attendibili metterebbe a rischio la sicurezza e il benessere dei pazienti che lo utilizzeranno una volta messo in commercio e violerebbe il loro diritto ad utilizzare medicinali di cui si abbia conoscenza basata su dati affidabili.

Il mutuo riconoscimento delle ispezioni compiute da ciascun Ispettorato nei vari Stati Membri dell'Unione Europea richiede l'armonizzazione delle modalità ispettive aventi per scopo la tutela del benessere dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche e la semplificazione delle procedure nella loro conduzione a fini non commerciali. Una funzione essenziale in questo contesto hanno i cosiddetti Comitati Etici, sottoposti essi stessi a verifiche ispettive come ogni altra componente di rilievo della BPC.

Norme ISO

Le norme ISO sono un sistema di gestione per la qualità inteso a governare i processi aziendali affinché siano indirizzati al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza dell'azienda stessa oltre che alla soddisfazione del cliente. Di particolare importanza da questo punto di vista sono le norme della serie ISO 9000 i cui obiettivi principali sono la messa a punto dei principi essenziali dei sistemi di gestione qualità e della loro organizzazione, nonché della relativa terminologia, la definizione dei requisiti dei sistemi di qualità ed il miglioramento delle prestazioni delle aziende.

La norma ISO/IEC 17025 è riconosciuta come il punto di riferimento internazionale per verificare la competenza dei laboratori di taratura e di prova che svolgono un compito vitale nel commercio, nello sviluppo e produzione del prodotto e nella protezione del consumatore (10). L'accreditamento ai sensi di questa norma è formalmente prescritto per legge solo per particolari esigenze (ad esempio, nel caso dei Laboratori Comunitari e Nazionali di Riferimento per i residui ed i contaminanti). In pratica, la mancanza di questo riconoscimento porta i laboratori di taratura e di prova ad essere sempre più emarginati dal mercato in quanto non in grado di documentare opportunamente la validità delle loro attività. Questa norma av-

vantaggia il commercio, i governi e la società nel suo insieme, consentendo agli organismi di controllo governativi ed agli operatori commerciali di verificare i prodotti finiti e la loro idoneità alla vendita prima che possano essere immessi sul mercato e di assicurare la qualità e l'affidabilità delle determinazioni a qualunque titolo effettuate.

I laboratori di prova e taratura devono soddisfare tali requisiti per dimostrare ai clienti ed agli organismi di controllo di possedere un corretto sistema di gestione per un pieno controllo dei processi e di essere tecnicamente competenti ed in grado di generare risultati tecnicamente validi.

L'impatto sulle aziende: il nesso tra qualità ed opportunità professionali

Lavorare "in qualità" ha un impatto significativo in tutti i settori applicativi, dagli additivi alimentari e per mangimi, ai fitofarmaci, ai cosmetici, ai prodotti chimici industriali, ai farmaci, nonché alle misure e tarature nel più ampio senso del termine. Ciò è indispensabile per chiarire le finalità ed i campi di applicazione di ciascun sistema di qualità.

Nell'industria chimica e farmaceutica, ad esempio, sono in crescita le figure professionali legate alle attività di Assicurazione Qualità (AQ), che garantiscono una appropriata gestione del sistema di qualità interno, in particolare per ciò che concerne le audizioni interne e la formazione del personale. Le normative vigenti costringono quindi le aziende interessate a strutturarsi di conseguenza, ma danno anche luogo ad opportunità imprenditoriali nell'offerta dei servizi legati alla qualità. In quest'ambito, le *Contract Research Organisations (CRO)*, cresciute negli ultimi anni in maniera notevole, sono un esempio di opportunità imprenditoriale. Esse svolgono una funzione essenziale nello sviluppo di un farmaco proprio perché garantiscono di lavorare in garanzia di qualità. Potrebbero essere paragonate, in una certa misura, a società di consulenza, anche se hanno uno specifico *core business*. Sotto questo profilo, il quesito da porsi non è tanto quali siano i costi inerenti all'adozione di un sistema di qualità, quanto quali siano quelli legati all'assenza di qualità ed alla conseguente perdita di rilevanti settori di mercato.

Si potrebbero citare numerosi esempi di

questo tipo, come quello di uno studio di bioequivalenza tra due forme farmaceutiche e costato circa 100.000 €, che, condotto in assenza di qualità, ha ritardato la registrazione del prodotto e la sua immissione sul mercato. Un investimento sbagliato circa il sistema informativo di un'azienda, che non garantisce quindi la tutela dei dati contenuti nei *database*, comporta costi aggiuntivi per la riorganizzazione in termini di strutture, formazione ed adeguamento ai requisiti.

Il Regolamento *Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals*

Dal 1 giugno 2007 è entrato in vigore nell'Unione Europea (UE) il Regolamento *Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals (REACH)* n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio (11). Questo esempio tangibile di opportunità legate alla qualità, attraverso un unico testo normativo, sostituisce buona parte della legislazione comunitaria attualmente in vigore in materia di sostanze chimiche e introduce un sistema integrato per la loro registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione. Il Regolamento, che si applica a tutte le sostanze già presenti sul mercato prima dell'adozione dei Principi di BPL, prevede, in particolare, la registrazione di tutte le sostanze prodotte o importate nel territorio dell'UE in quantità pari o superiore ad una tonnellata l'anno. La registrazione delle sostanze comporta, per i fabbricanti e gli importatori di sostanze e preparati (miscele di due o più sostanze), l'obbligo di presentare all'Agenzia Europea delle Sostanze Chimiche (AESC) una serie di informazioni di base sulle caratteristiche delle sostanze. Queste informazioni devono essere ottenute tramite studi effettuati in conformità ai Principi di BPL. In base al criterio *no data no market*, senza la comunicazione all'AESC dei dati richiesti non sarà più possibile effettuare né l'importazione né la commercializzazione della sostanza chimica. Il Regolamento in oggetto consiste in pratica in una rielaborazione di oltre 40 normative europee attualmente in vigore, con un ampliamento del campo di applicazione delle procedure esistenti circa la produzione, l'importazione e l'uso di sostanze chimiche, che solo in Italia è previsto che coinvolga oltre 2.000 imprese chimiche e oltre 100.000 imprese di tra-

(Continua a pagina 10)

sformazione industriale.

L' Autorità competente per l'Italia per gli adempimenti previsti dal Regolamento è il Ministero della Salute, che opera d'intesa con il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, il Ministero dello Sviluppo Economico (Autorità incaricata dell'attivazione e della gestione dell'*Helpdesk* nazionale) e il Dipartimento per le Politiche Comunitarie della Presidenza del Consiglio dei Ministri.

L'obiettivo del Regolamento REACH è, in sintesi, quello di avviare un sistema unico di registrazione e di valutazione delle circa 30.000 sostanze chimiche esistenti (ovvero quelle introdotte sul mercato prima del settembre 1981) e nuove (dopo il settembre 1981), al fine di assicurare un maggiore livello di protezione della salute umana e dell'ambiente. Con il nuovo sistema, chi produce e chi importa da Paesi extraeuropei una sostanza - in quanto tale o perché contenuta in un preparato - in quantità uguale o superiore ad una tonnellata all'anno, ha l'obbligo di registrarla presso l'AESC. Il Regolamento prevede infatti l'istituzione di un'Agenzia, con sede ad Helsinki, con il compito di gestire gli aspetti tecnici, scientifici ed amministrativi e di armonizzarne le procedure a livello europeo.

La Registrazione comporta la redazione di:

- ◆ un Fascicolo Tecnico, nel quale sono fornite le informazioni relative alle proprietà intrinseche - chimico-

fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche - e agli usi delle sostanze (la numerosità e tipologia dei dati richiesti saranno in proporzione ai volumi prodotti o importati annualmente);

- ◆ un Rapporto sulla Sicurezza Chimica relativo alla valutazione del rischio posto dalle sostanze in esame.

L'AESC si occuperà della valutazione dei Fascicoli Tecnici mentre le Autorità Competenti degli Stati Membri, sotto il coordinamento dell'AESC, effettueranno la valutazione delle sostanze, con la facoltà di richiedere ulteriori informazioni, rispetto a quelle riportate nel Fascicolo Tecnico.

In particolare, le sostanze con particolari proprietà pericolose per la salute umana - i CMR (cancerogeni, mutageni o tossici per la riproduzione) di categoria 1 e 2 - o per l'ambiente - i PBT (persistenti, bioaccumulabili, tossici) e i vPvB (molto persistenti, molto bioaccumulabili) - così come altre sostanze che pongono problematiche simili, quali ad esempio gli interferenti endocrini, saranno soggette ad un particolare regime di autorizzazione. Tale procedura prevede che, in relazione allo specifico uso, la produzione e l'importazione di queste sostanze siano preventivamente autorizzate. In questo contesto, anche gli utilizzatori finali di sostanze chimiche sono coinvolti nell'adozione del REACH: essi hanno infatti l'obbligo di utilizzare le sostanze secondo gli usi identificati dal proprio Fornitore

e all'interno dei possibili scenari di esposizione da questo comunicati, assicurando così la trasmissione di informazioni puntuali e complete sulle sostanze e sui preparati lungo tutta la filiera.

La Federchimica ha costituito una specifica società, denominata Centro REACH S.r.l. (www.centroreach.it) che ha realizzato un primo Annuario dei Laboratori ritenuti adatti a supportare le Imprese nei saggi previsti per la compilazione dei Fascicoli di Registrazione. È stato peraltro realizzato un Manuale di Gestione Responsabile del Prodotto, all'interno del Programma *Responsible Care* dove si affrontano anche i temi delle certificazioni di prodotto. È inoltre in preparazione un Manuale di Gestione Responsabile delle Nanotecnologie.

Sergio Caroli
Paola Bottoni
Elena Ottavianelli

RIFERIMENTI NORMATIVI

1. Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD Principles of Good Laboratory Practice (revised in 1997). Paris, OECD, 1998, OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, Monographs 1 through 15.
2. Directive 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the inspection and verification of Good Laboratory Practice (GLP), Off. J. L 50/28 EN, 20.02.2004.
3. Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the Principles of Good Laboratory Practice and the verification of their applications for tests on chemical substances, Off. J. L 50/28 EN, 20.02.2004.
4. Decreto Legislativo 2 marzo 2007, n. 50, Attuazione delle direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE, concernenti l'ispezione e la verifica della Buona Pratica di Laboratorio (BPL) e il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei Principi di Buona Pratica di Laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche, Gazzetta Ufficiale n. 86, 13.04.2007.
5. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003, laying down the Principles and Guidelines of Good Manufacturing Practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (replacement of Commission Directive 91/356/EC of 13 June 1991 to cover good manufacturing practice of investigational medicinal products).
6. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, Off. J. L 311, 28.11.2001, 67-128.
7. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, Off. J. L 121, 01.01.2001, 34 - 44.
8. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down Principles and detailed Guidelines for Good Clinical Practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products, Off. J. L 91, 09.04.2005, 13 - 19
9. Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico, Gazzetta Ufficiale n. 184, 9 agosto 2003.
10. ISO/IEC 17025:2005, Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura.
11. Regolamento REACH (CE) nr. 1907/2006.