

Guida complementare Conformità alla GMP dei fabbricanti esteri

Numero di identificazione: ZL000_00_036

Versione: 4.0

Valido dal: 15.04.2024

Indice	
Guida complementare	1
1 Introduzione e obiettivi	3
2 Campo di applicazione	3
3 Responsabilità del responsabile tecnico per fabbricanti (RTF)	3
4 Monitoraggio della conformità alle GMP da parte del RTF	3
5 Prova dell'avvenuto monitoraggio della conformità alle GMP	3
5.1 Fabbricanti di un Paese il cui sistema di controllo delle GMP è considerato equivalente dalla Svizzera	4
5.1.1 Fabbricanti di medicinali pronti all'uso	4
5.1.2 Fabbricanti di medicinali non pronti all'uso (principi attivi).....	4
5.2 Fabbricanti di un Paese il cui sistema di controllo delle GMP non è considerato equivalente dalla Svizzera	4
5.2.1 Fabbricanti di medicinali pronti all'uso	4
5.2.2 Fabbricanti di medicinali non pronti all'uso (principi attivi).....	5
5.3 Regolamentazione delle deroghe per i cosiddetti principi attivi «farmacologicamente atipici»	5
5.4 Regolamentazione delle deroghe per le omologazioni con procedura di notifica ai sensi dell'art. 39 OOSM	5
5.5 Data dei documenti.....	6
6 Rapporto di audit	6
7 Lingua dei documenti	7
8 Paesi con un sistema di controllo delle GMP considerato equivalente dalla Svizzera	7
9 Ispezioni da parte di Swissmedic	7

1 Introduzione e obiettivi

La presente guida complementare si propone di chiarire quali documenti possano essere presentati nel quadro di una notifica per l'omologazione (nuova notifica) e/o di una modifica minore da notificare successivamente di tipo IA/IA_{IN}, di una notifica minore da notificare preventivamente di tipo IB o di una modifica maggiore di tipo II di un medicamento omologato di un medicinale autorizzato per uso umano o di una nuova notifica o di una variazione con o senza valutazione di un medicinale veterinario al fine di attestare il monitoraggio, realizzato da parte di un responsabile tecnico per fabbricanti (RTF), della conformità alle norme di GMP (GMP, Good Manufacturing Practice) dei fabbricanti esteri di principi attivi farmaceutici e/o di medicinali pronti all'uso (preparati) ai sensi dell'art. 11 cpv. 1 lett. i OAMed (Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali).

2 Campo di applicazione

Titolari / richiedenti dell'omologazione di medicinali pronti all'uso prodotti all'estero e/o di medicinali prodotti in Svizzera e contenenti principi attivi farmaceutici di fabbricanti esteri.

3 Responsabilità del responsabile tecnico per fabbricanti (RTF)

Dal momento che il responsabile tecnico per fabbricanti (RTF) è responsabile affinché la fabbricazione dei medicinali pronti all'uso approvati per il mercato avvenga in base alle buone norme di fabbricazione (GMP), è suo compito anche garantire che i principi attivi contenuti all'interno di tali medicinali siano prodotti in conformità con le GMP (art. 5 cpv. 1-3 e art. 18 cpv. 2 lett. b OAMed).

4 Monitoraggio della conformità alle GMP da parte del RTF

Il monitoraggio della conformità alle GMP dei fabbricanti esteri deve svolgersi regolarmente sotto la responsabilità del RTF. Swissmedic può richiedere e/o verificare mediante ispezione i documenti presi in considerazione per tale monitoraggio (quali certificati di GMP, rapporti di audit, rapporti d'ispezione, Site Master File) in qualsiasi momento.

5 Prova dell'avvenuto monitoraggio della conformità alle GMP

Nel quadro di una notifica di omologazione (nuova notifica) e/o di una modifica minore da notificare successivamente di tipo IA/IA_{IN}, di una notifica minore da notificare preventivamente di tipo IB o di una modifica maggiore di tipo II di un medicamento omologato è necessario presentare il formulario *Dichiarazione del responsabile tecnico per fabbricanti esteri HMV4* («Dichiarazione RTF») e la documentazione descritta al capitolo 5.1. Nella dichiarazione RTF, il RTF conferma la conformità del fabbricante sulla scorta di un audit svolto dal titolare dell'omologazione o da un terzo su incarico di quest'ultimo e della documentazione disponibile delle autorità e del fabbricante estero (cfr. p.to 4 sopra).

È necessario presentare un formulario per ciascun fabbricante e ciascun principio attivo (se il medicamento contiene più principi attivi) del preparato pronto all'uso.

Per i medicinali non pronti all'uso (principi attivi), è necessario presentare la dichiarazione RTF e la restante documentazione solo per il fabbricante che si è occupato dell'ultima fase di fabbricazione

(autorizzazione inclusa) e che garantisce che il prodotto è stato realizzato in conformità con le GMP. Spetta a lui garantire che eventuali fasi intermedie esternalizzate a terzi (CQ incluso) siano state anch'esse svolte in conformità con le GMP. Da parte sua, il RTF deve garantire che il fabbricante del principio attivo si sia assunto le proprie responsabilità. Qualora non sia possibile definire chiaramente il flusso delle responsabilità come nell'esempio citato, è necessario presentare una dichiarazione RTF per tutti i fabbricanti parziali.

Per le fasi di imballaggio, controllo qualità e rilascio delle partite di medicinali pronti all'uso non è necessario presentare una dichiarazione RTF, bensì esclusivamente gli allegati di cui al capitolo 5.1.

5.1 Fabbricanti di un Paese il cui sistema di controllo delle GMP è considerato equivalente dalla Svizzera

Alla dichiarazione RTF è necessario allegare quanto meno la documentazione descritta di seguito.

5.1.1 Fabbricanti di medicinali pronti all'uso

- Certificato GMP sulla base di un'ispezione risalente a non oltre 3 anni prima

Oppure, se un tale certificato non è disponibile

- Documento di un'autorità che attesta che il fabbricante soddisfa i requisiti GMP del PIC/S ed è stato sottoposto a un'ispezione corrispondente da parte dell'autorità stessa (la data dell'ispezione non deve risalire a oltre 3 anni prima) (ad es. rapporto d'ispezione con successiva valutazione dello stato GMP)

5.1.2 Fabbricanti di medicinali non pronti all'uso (principi attivi)

- Certificato GMP sulla base di un'ispezione risalente a non oltre 3 anni prima

Oppure, se un tale certificato non è disponibile

- Documento di un'autorità che attesta che il fabbricante soddisfa i requisiti GMP del PIC/S ed è stato sottoposto a un'ispezione corrispondente da parte dell'autorità stessa (la data dell'ispezione non deve risalire a oltre 3 anni prima) (ad es. rapporto d'ispezione con successiva valutazione dello stato GMP)

Oppure, se tali documenti non vengono rilasciati dall'autorità locale

- Copia di un rapporto di audit risalente a non oltre 3 anni prima

5.2 Fabbricanti di un Paese il cui sistema di controllo delle GMP non è considerato equivalente dalla Svizzera

Alla dichiarazione RTF è necessario allegare quanto meno la documentazione descritta di seguito.

5.2.1 Fabbricanti di medicinali pronti all'uso

- Un certificato GMP relativo alla fabbricazione interessata sulla base di un'ispezione risalente a non oltre 3 anni prima, emesso da un'autorità sanitaria estera il cui sistema di controllo delle GMP è considerato equivalente dalla Svizzera

Oppure, se un tale certificato non è disponibile

- Documento di un'autorità sanitaria estera il cui sistema di controllo delle GMP è considerato equivalente dalla Svizzera, con cui si attesta che il fabbricante per quanto concerne la

fabbricazione interessata soddisfa i requisiti GMP del PIC/S ed è stato sottoposto a un'ispezione corrispondente da parte dell'autorità stessa (la data dell'ispezione non deve risalire a oltre 3 anni prima) (ad es. rapporto d'ispezione con successiva valutazione dello stato GMP)

Se anche tale documento non è disponibile

- Copia di un rapporto di audit risalente a non oltre 3 anni prima

e

- Copia di un certificato GMP emesso dalle autorità del Paese di fabbricazione, risalente a non oltre 3 anni prima

5.2.2 Fabbricanti di medicinali non pronti all'uso (principi attivi)

- Un certificato GMP relativo al principio attivo in questione sulla base di un'ispezione risalente a non oltre 3 anni prima, emesso da un'autorità sanitaria estera il cui sistema di controllo delle GMP è considerato equivalente dalla Svizzera

Se un tale certificato non è disponibile

- Documento di un'autorità sanitaria estera il cui sistema di controllo delle GMP è considerato equivalente dalla Svizzera, con cui si attesta che il fabbricante soddisfa i requisiti GMP del PIC/S ed è stato sottoposto a un'ispezione corrispondente da parte dell'autorità stessa (la data dell'ispezione non deve risalire a oltre 3 anni prima) (ad es. rapporto d'ispezione con successiva valutazione dello stato GMP)

Se un tale certificato non è disponibile

- Copia di un rapporto di audit risalente a non oltre 3 anni prima

e

- Copia di un certificato GMP emesso dalle autorità del Paese di fabbricazione, risalente a non oltre 3 anni prima, a meno che sia possibile dimostrare che le autorità locali non emettono tali certificati

5.3 Regolamentazione delle deroghe per i cosiddetti principi attivi «farmacologicamente atipici»

Se non sono disponibili attestazioni GMP per un principio attivo perché questo non è stato prodotto come principio attivo farmaceutico per medicinali, bensì, ad es., per alimenti o cosmetici, il RTF del titolare dell'omologazione/richiedente deve svolgere una valutazione della produzione del principio attivo «farmacologicamente atipico». Al suo interno occorre discutere in che misura è fatto riferimento alle regole di GMP per i principi attivi farmaceutici. Sulla base di tale valutazione, l'assenza di un'attestazione GMP deve essere motivata sulla base del rischio. Tale motivazione basata sul rischio deve essere firmata dal RTF del titolare dell'omologazione/richiedente, datata e allegata alla dichiarazione RTF.

5.4 Regolamentazione delle deroghe per le omologazioni con procedura di notifica ai sensi dell'art. 39 OOSM

Per l'omologazione di medicinali per uso veterinario con procedura di notifica ai sensi dell'art. 39 OOSM o (se rilevante) per la modifica di tali preparati, è necessario presentare soltanto una copia del certificato GMP o dell'autorizzazione alla fabbricazione per ciascun fabbricante estero del medicamento pronto all'uso. Non è necessario presentare né il formulario *Informazioni sul fabbricante*

HMV4, né il formulario *Dichiarazione del responsabile tecnico per fabbricanti esteri HMV4* («Dichiarazione RTF»).

5.5 Data dei documenti

«Risalente a non oltre 3 anni» significa che la data dell'ispezione e/o dell'audit a cui fa riferimento il documento deve essere inferiore a 3 anni prima.

6 Rapporto di audit

Condizioni generali per l'inoltro dei rapporti di audit

- Un audit di GMP sul prodotto e/o sulla classe di prodotto deve essere effettuato da auditor qualificati, interni o esterni. Il rapporto di audit deve coprire tutti gli aspetti rilevanti ai fini delle GMP (cfr. ad es. domande 9 e 10 alla voce Q & A [EU GMP guide part II: Basic requirements for active substances used as starting materials: GMP compliance for active substances](#) e [capitolo 5.29 EU GMP guide part I](#)).
- Un audit eseguito dal titolare dell'omologazione e/o dal fabbricante deve essere eseguito nel quadro del suo sistema di garanzia della qualità, vale a dire in accordo con le norme di GMP come istruzioni di lavoro scritte (SOP) e documentazioni. Nel caso in cui l'audit sia commissionato, è necessario considerare anche i requisiti di cui al capitolo 7 GMP Part I.
- Il rapporto di audit deve contenere una presa di posizione degli auditor sulle azioni correttive proposte dall'azienda sottoposta ad audit (piano CAPA).
- Non si accettano rapporti di audit a distanza.

Condizioni per l'inoltro di rapporti di audit riguardanti Paesi il cui sistema di controllo GMP non è considerato equivalente dalla Svizzera:

- Un rapporto di audit può essere presentato solo se non esiste un certificato GMP pertinente (non più vecchio di 3 anni), rilasciato da un'autorità sanitaria estera, il cui sistema di controllo GMP è considerato equivalente dalla Svizzera **oppure**, se un tale certificato non è disponibile, un documento ufficiale di un'autorità sanitaria estera, il cui sistema di controllo GMP è considerato equivalente dalla Svizzera, che confermi che il fabbricante soddisfa i requisiti PIC/S GMP ed è stato ispezionato di conseguenza dall'autorità medesima (data di ispezione non più vecchia di 3 anni) (ad es.: rapporto d'ispezione con valutazione finale dello stato GMP).
- Se viene presentato un rapporto di audit, deve essere inoltrato anche un elenco esaustivo delle ispezioni effettuate da autorità estere presso il fabbricante interessato negli ultimi 5 anni, contenente almeno le seguenti informazioni: nome dell'autorità estera, data dell'ispezione, data di conclusione dell'ispezione e risultato (conforme, non conforme).

I fabbricanti esteri, la cui conformità alle GMP viene dimostrata tramite un rapporto di audit, sono inseriti da Swissmedic in una lista di candidati per eventuali ispezioni all'estero effettuate da Swissmedic (cfr. capitolo 9).

7 Lingua dei documenti

Tutti i documenti elencati al capitolo 5 (eccetto i rapporti d'ispezione e di audit) possono essere redatti nelle seguenti lingue: tedesco, inglese, francese, italiano o spagnolo. I documenti redatti in un'altra lingua devono essere accompagnati da una traduzione certificata in inglese.

I rapporti di audit e d'ispezione possono essere redatti in tedesco, italiano, francese o inglese: i rapporti redatti in un'altra lingua devono essere accompagnati da una traduzione certificata in inglese.

8 Paesi con un sistema di controllo delle GMP considerato equivalente dalla Svizzera

Per una lista dei Paesi il cui sistema di controllo delle GMP è considerato equivalente dalla Svizzera si rimanda all'elenco *Lista di Paesi con un sistema di controllo delle GMP (BW105_00_002f_VZ)* (non disponibile in italiano).

9 Ispezioni da parte di Swissmedic

Swissmedic si riserva di sottoporre a ispezione i fabbricanti di Paesi la cui autorità sanitaria non dispone di un sistema di controllo delle GMP considerato equivalente dalla Svizzera a spese del titolare dell'omologazione/richiedente svizzero (art. 60 cpv. 2 OAMed) e, se del caso, di sospendere la relativa domanda fino all'esecuzione dell'ispezione. Cfr. in merito anche capitolo 6. È fatto salvo l'art. 14 OAMed (analisi successiva).

Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
4.0	Capitolo 6: Non si accettano rapporti di audit a distanza.	sal
3.1	Nuova disposizione, nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
3.0	Capitolo 5: inserimento di una gerarchia dei documenti da presentare Capitolo 6: precisazioni in merito alla presentazione dei rapporti di audit Capitolo 9: una domanda può essere sospesa fino all'esecuzione di un'ispezione.	hul
2.1	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
2.0	Attuazione OAMed/Medicrima	gme
1.0	Attuazione OATer4. L'attuazione OAMed/Medicrime deve ancora essere realizzata.	cfe