Svolgimento delle ispezioni di strutture che fabbricano o distribuiscono medicamenti o prelevano sangue

Documento valido da:	**21.10.2024**	
Numero del documento:	**I-SMI.RL.01i**	**Versione 4.0**
Classificazione:	**Pubblico**	
Sostituisce documento:	**I-SMI.RL.01_03**	datato: 26.05.2020
Documenti SMI superiori:	**--**	
Documenti QMI correlati:	**--**	

Approvazione	Data:	Firma:
Autore:	16.08.2024	Christian Schärer
Verifica tecnica:	08.09.2024	Federico Cimini
Verifica formale (Rilascio VS-QMI):	21.10.2024	Michelle Scheidegger
Approvazione Direttore Swissmedic:	21.10.2024	Raimund Bruhin

Indice

1. Scopo e campo applicazione 3
2. Principi 3
3. Definizioni e abbreviazioni 3
4. Responsabilità 4

5. Descrizione 4
5.1 Condizioni generali per le ispezioni 4
5.2 Pianificazione 6
5.3 Frequenza delle ispezioni 7
5.4 Preparazione/annuncio 8
5.5 Esecuzione 9
5.6 Riunione finale 11
5.7 Annotazioni 11
5.8 Rapporto di ispezione 11
5.9 Piano di azioni correttive e preventive 13
5.10 Distant Assessment (Valutazione à distanza) 13
5.11 Compliance Management 14
5.12 Gestione della qualità concernente l'attività dell'ispettore 15
6. Cambiamenti dalla versione precedente 15

1. Scopo e campo applicazione

L'obiettivo del presente documento è fornire una guida per lo svolgimento di ispezioni di una struttura che preleva sangue, fabbrica o distribuisce medicamenti e possiede o richiede un'autorizzazione di esercizio contemplata negli articoli 5 (fabbricazione), 18 (importazione, esportazione, commercio all'estero, mediatore agente), 28 (commercio all'ingrosso) e 34 (raccolta del sangue) della legge sugli agenti terapeutici (LATer; RS 812.21) al fine di armonizzare le procedure di ispezione, la frequenza delle ispezioni e le procedure di follow-up che quindi assicurano un approccio coerente per la valutazione e la decisione da parte dei servizi di ispezione svizzeri competenti e dell'autorità competente per le autorizzazioni Swissmedic. Esso è redatto sulla base dell'articolo 63 dell'ordinanza sull'autorizzazione dei medicamenti (OAMed; RS 812.212.1).

Swissmedic può redigere, in collaborazione con l'Inspectorates' Coordinating Committee (ICC), procedure supplementari che forniscono maggiori dettagli sui principi disciplinati in questo documento.

2. Principi

- La presente direttiva si basa sul documento: "Compilation of union procedures on inspections and exchanges of information" dell'Unione Europea così come sui documenti rilevanti del PIC/S ed è stata adeguata alle condizioni vigenti in Svizzera.
- L'emissione della presente direttiva è in accordo all'articolo 63 della OAMed.

3. Definizioni e abbreviazioni

La definizione dei termini nella LATer, nell'OAMed e nelle linee guida specifiche che sono elencate negli allegati dell'OAMed (qui di seguito indicati come **Buone prassi, GMP/GDP**) si applicano al presente documento. Inoltre, valgono le seguenti definizioni:

OAMed	Ordinanza sull'autorizzazione dei medicamenti (RS 812.212.1)
Ispezione	Valutazione periodica sul posto concernente la conformità ai requisiti legali vigenti in Svizzera di cui alla LATer ed all'OAMed (incluse le linee guida specifiche elencate negli allegati dell'OAMed), svolta da un rappresentante del servizio di ispezione competente svizzero.
Rapporto di ispezione	Rapporto allestito dal rappresentante dell'autorità competente per l'ispezione che documenta la valutazione dell'azienda concernente la conformità ai requisiti legali in vigore. Sono fornite ulteriori informazioni sul rapporto di ispezione nel relativo capitolo del presente documento.
Proposta del servizio di ispezione	Raccomandazione del servizio di ispezione che svolge un'ispezione, indirizzata a Swissmedic, autorità competente per il rilascio di autorizzazioni e di certificati. La proposta dichiara se uno stabilimento rispetta i requisiti svizzeri per l'ottenimento di un'autorizzazione di esercizio. La dichiarazione si fonda sull'ispezione stessa e sul piano di azioni correttive dell'azienda che risulta dall'ispezione.
LATer	Legge sugli agenti terapeutici (RS 812.21).

Ispezioni di laboratorio di controllo della qualità	La valutazione sul posto concernente l'osservanza della Prassi del laboratorio di controllo della buona qualità fa generalmente parte dell'ispezione per la Buona prassi di fabbricazione (GMP). I laboratori di controllo della qualità conto terzi autorizzati secondo l'articolo 5 LATer sono ugualmente soggetti a tali ispezioni. L'ispezione di laboratorio per la conformità ai principi delle GLP non fa parte di questo documento.
Distant Assessment (Valutazione a distanza)	Valutazione della conformità di un'azienda agli standard applicabili sulla base di documenti/fotografie/interviste senza essere sul posto, in alternativa alle ispezioni, in situazioni specifiche

4. Responsabilità

Questo documento è vincolante per i servizi di ispezione che operano conformemente all'articolo 60 LATer.

5. Descrizione

5.1 Condizioni generali per le ispezioni

1. Il ruolo principale dell'ispettore consiste nella tutela della salute pubblica conformemente alle disposizioni svizzere.

2. La funzione dell'ispettore è assicurare l'osservanza da parte delle strutture dei principi e delle linee guida delle Buone prassi, delle disposizioni previste dall'autorizzazione così come degli obblighi di legge vigenti. Uno specialista può eventualmente partecipare all'ispezione.

3. Lo scopo principale per l'ispettore è quello di verificare se i vari elementi relativi al sistema di qualità sono efficaci ed adeguati per raggiungere la conformità alle Buone prassi. Per le ispezioni a titolari di una omologazione, è anche considerato utile determinare se il medicamento rispetta la master formula (parte qualità del dossier di omologazione) approvata da Swissmedic nonché le disposizioni per il prodotto omologato da Swissmedic. L'ispettore verifica inoltre se l'autorizzazione corrisponde alle attività svolte al momento nell'azienda. Se l'ispettore non è in grado di verificare l'adempimento dei requisiti per alcune attività perché queste non sono state più svolte nel corso degli ultimi dodici mesi, egli lo deve specificare nel rapporto di ispezione e nella proposta di autorizzazione indirizzati a Swissmedic. (art. 42 cpv. 2 OAMed). L'ispettore deve inoltre stare attento a riconoscere eventuali situazioni illecite (ad es. esercizio di attività soggette all'obbligo di autorizzazione ma non autorizzate, l'immissione in commercio di medicamenti soggetti all'obbligo di omologazione ma non omologati oppure la fabbricazione e l'immissione in commercio di contraffazioni di medicamenti).

4. Gli ispettori devono impegnarsi a creare un'atmosfera positiva durante l'ispezione.

5. Un ispettore deve essere consapevole della sua influenza sui processi decisionali; deve rispondere alle domande, ma evitare di assumere il ruolo di consulente.

6. Il compito di un ispettore non si limita al rilevamento di difetti, deficienze e discrepanze; egli deve rapportare un'osservazione ad una spiegazione del requisito rilevante delle Buone prassi.

7. Possono essere svolti diversi tipi di ispezione in base all'attività dell'azienda e alla questione concreta.

   Lo svolgimento delle ispezioni può variare a seconda dei loro obiettivi e può concentrarsi, ad esempio, sul livello generale delle GMP/GDP o sulla fabbricazione e/o la distribuzione di un medicamento specifico o su un determinato procedimento di fabbricazione e/o di distribuzione.

   Le ispezioni generali delle GMP/GDP (anche chiamate ispezioni su base regolare, periodica, pianificata o di routine), inclusa la prima ispezione valutano il sistema delle GMP/GDP globale o solo una parte di esso e sono eseguite prima che un'autorizzazione di esercizio di cui agli articoli 5, 18, 28 e 34 LATer sia rilasciata o estesa e in seguito in modo periodico come richiesto. Questo tipo di ispezione può essere necessario anche nel caso di modifiche significative di locali, impianti, attrezzature, ecc. e/o se esiste un precedente di non conformità. Swissmedic può assegnare degli ordini di ispezione a tale scopo.

   Un'ispezione generale delle GMP/GDP includerà di norma, per valutare la conformità ai termini e alle condizioni dell'autorizzazione di esercizio, un esame degli elementi seguenti:

   Ispezione della Buona prassi di fabbricazione (GMP):
   - Gestione della qualità
     (ad es.i principi del sistema di qualità, l'esame della qualità del prodotto, la gestione delle modifiche e delle deviazioni, la conformità regolatoria)
   - Personale e mansioni della(e) persona(e) responsabile(i)
     (incluse ad es. le competenze, la formazione e l'igiene , la vigilanza diretta da parte del responsabile tecnico)
   - Locali e attrezzature
     (inclusi ad es. la manutenzione, il monitoraggio, gli aspetti della qualifica)
   - Documentazione
     (incluse ad es. l'approvazione e la redazione di documenti, l'integrità dei dati)
   - Fabbricazione
     (incluse ad es. le formule / specifiche di fabbricazione, le istruzioni e le registrazioni, le qualifiche, la convalida)
   - Controllo della qualità
     (inclusi ad es. i campionamenti, le analisi, la convalida, il trattamento dei risultati fuori specifica, i programmi di stabilità in corso)
   - Operazioni affidate a terzi
     (incluse ad es. la definizione delle responsabilità, la competenza del committente, la qualifica dei fornitori, dei fornitori di servizi e dei fabbricanti conto terzi)
   - Procedura per il rilascio delle partite (rilascio(sci) tecnico(i))
   - Immagazzinamento, trasporti
   - Reclami e procedura di richiamo
   - Autoispezioni

   Ispezione della Buona prassi di distribuzione (GDP):
   - Gestione della qualità
     (ad es. i principi del sistema di qualità)

- Personale
  (incluse ad es. le competenze, la formazione e l'igiene)
- Documentazione
  (incluse ad es. l'approvazione e la redazione di documenti)
- Locali e attrezzature usati per l'immagazzinamento e la consegna
  (inclusi ad es. la manutenzione, il monitoraggio delle condizioni di immagazzinamento e di consegna, la taratura dei dispositivi di monitoraggio)
- Struttura (inclusa ad es. la qualifica dei fornitori e dei clienti)
- Immagazzinamento, trasporto
- Documentazione di distribuzione con attenzione alla rintracciabilità
  (inclusa ad es.la documentazione di merci in entrata e in uscita)
- Definizione delle responsabilità reciproche, nel caso un'azienda deleghi le attività di distribuzione (incluse ad es. attività logistiche come stoccaggio o trasporto)
- Solo per i titolari dell'omologazione:
  Conformità regolatoria (inclusa ad es. la liberazione per il mercato) e il ruolo della(e) persona(e) responsabile(i) (incluse ad es. la definizione delle competenze e la valutazione del contraente, se la fabbricazione viene affidata a terzi)
- Reclami e procedura di richiamo, farmacovigilanza
- Resi
- Autoispezioni

Le ispezioni di conferma (anche chiamate ispezioni di follow-up) possono essere indicate per monitorare le azioni correttive richieste durante la precedente ispezione.

Le ispezioni relative al prodotto o al processo (anche chiamate ispezioni speciali o orientate su un problema specifico), possono essere indicate per valutare la conformità della struttura al dossier di omologazione (ad es. ispezioni preliminari o finali di approvazione) o per indagare uno specifico problema sul posto (ad es. ispezioni per una causa precisa che si basano su reclami, su difetti o dubbi concernenti la qualità legati alla conformità di un'azienda alle disposizioni di legge).

8. La grande diversità degli impianti (in termini sia di struttura che di gestione) oltre alla varietà dei prodotti e dei procedimenti di fabbricazione, nonché dei metodi analitici e delle metodiche di distribuzione mostrano che il parere da parte degli ispettori sul posto, riguardo al grado di conformità alle GMP/GDP, è fondamentale.

9. È essenziale un approccio coerente nel valutare l’osservanza delle norme delle GMP/GDP da parte delle aziende.

10. Le ispezioni possono disturbare le normali attività lavorative all'interno di un'azienda. Pertanto, gli ispettori devono fare in modo di non esporre il prodotto a rischio ed effettuare il loro lavoro in modo discreto e pianificato.

11. Gli ispettori avranno accesso durante l'ispezione a informazioni confidenziali che devono trattare con integrità e discrezione, poiché tutte le persone responsabili dell'esecuzione della LATer sono vincolate dal segreto professionale conformemente all'articolo 61 LATer.

5.2 Pianificazione

12. Pianificazione delle ispezioni: il servizio di ispezione competente in virtù dell'articolo 60 LATer deve pianificare la successione delle ispezioni in anticipo ed elaborare un programma.

Questo programma deve assicurare che le strutture da ispezionare e i relativi siti siano controllati in funzione dei rischi e che la frequenza delle ispezioni delle singole strutture sia osservata come pianificato. Il servizio di ispezione competente adotta a tal proposito un approccio sistematico per pianificare e svolgere le ispezioni in funzione dei rischi. Sufficienti risorse devono essere identificate e rese disponibili per assicurare che il programma delle ispezioni previsto sia eseguito in modo appropriato. Se una grande azienda possiede diversi edifici e/o siti, si può valutare di suddividere il controllo della struttura in più ispezioni parziali.

5.3 Frequenza delle ispezioni

13. Se le ispezioni non si basano su un ordine di ispezione di Swissmedic, in seguito ad una domanda di rinnovo o modifica di un'autorizzazione di esercizio, le relative date sono fissate dal servizio di ispezione competente in base ad una valutazione del rischio. Pertanto, le ispezioni generali delle GMP/GDP devono essere effettuate almeno con i seguenti intervalli:

Attività	*Frequenza delle ispezioni*
Raccolta del sangue o fabbricazione di emoderivati labili	2 anni
Fabbricazione di principi attivi farmaceutici o prodotti finiti (inclusi la fabbricazione, l'imballaggio e l'analisi per conto terzi)	2 anni
Importazione con liberazione per il mercato	2 anni
Commercio all'ingrosso con liberazione per il mercato	2 anni
Fabbricazione di mangimi medicati* *(esclusi i detentori di bestiame che aggiungono premiscele medicinali ai foraggi per trattare il proprio bestiame in quantità equivalenti ad una razione giornaliera; ciò non fa parte del presente documento)	3 anni
Raccolta del sangue autologo o fabbricazione di emoderivati autologhi labili	3 anni
Importazione senza liberazione per il mercato* *con o senza conferimento di mandati di fabbricazione	4 anni
Commercio all'ingrosso senza liberazione per il mercato* *con o senza conferimento di mandati di fabbricazione	4 anni
Esportazione* *con o senza conferimento di mandati di fabbricazione	4 anni
Commercio all'estero	4 anni
Mediatore o agente	4 anni

Per quanto riguarda la valutazione del rischio individuale, che sta alla base della pianificazione delle frequenze e della durata delle ispezioni generali delle GMP/GDP, va sottolineato che le attività dell'azienda (prodotti e forme farmaceutiche fabbricate e/o distribuite, la quantità e le sostanze trattate e il personale, i locali e le attrezzature coinvolti nella fabbricazione) e la sua storia precedente di conformità alle GMP/GDP devono essere prese in considerazione. I servizi di ispezione competenti utilizzano risk management tool adeguati per pianificare l'ispezione allo scopo di classificare la frequenza delle ispezioni, l'entità e la selezione dei siti o delle attività in ordine di priorità e di tenerne conto nel piano di ispezione. Linee guida internazionali (ad es. PIC/S PI 037) illustrano una procedura per tenere conto dei rischi intrinsechi e di quelli legati alla compliance.

Gli intervalli indicati sopra sono validi per le strutture che hanno una conformità accettabile alle GMP/GDP. Un'estensione degli intervalli di ispezione per le strutture che hanno una buona storia di conformità alle GMP/GDP nonché per le strutture di minore complessità può essere considerata in base alla valutazione del rischio. Tuttavia, l'intervallo tra le ispezioni non deve essere esteso di oltre un anno rispetto a quanto indicato nella tabella, poiché dalla mancanza di continuità può risultare una riduzione dell'osservanza delle Buone prassi in vigore o permettere lo sviluppo di deficienze significative. In questi casi, è preferibile ispezionare le strutture in modo meno approfondito (ovvero più breve) che in modo meno frequente.

Per le strutture che mostrano più difficoltà a conformarsi ai requisiti, è opportuno considerare un intervallo di ispezione più breve e/o una durata maggiore delle ispezioni.

Aziende di grandi dimensioni possono essere ispezionate nell'ambito di più ispezioni parziali (ad es. per sito), ammesso che almeno una volta ogni cinque anni venga raggiunta le dimensioni di un'ispezione generale completa delle GMP/GDP.

5.4 Preparazione/annuncio

14. Preparazione delle ispezioni: prima di svolgere un'ispezione, l'ispettore o gli ispettori devono familiarizzarsi con l'azienda in questione.

    La preparazione dell'ispezione può comprendere:
    - Un esame della versione corrente del site master file (se necessario).
    - Un esame dei prodotti o del tipo di prodotti fabbricati e/o distribuiti dall'azienda.
    - Un esame dei rapporti di ispezioni precedenti.
    - Ordini di ispezione.
    - Un esame delle azioni di follow-up (se del caso) ottenuto da ispezioni precedenti.
    - La familiarizzazione con gli aspetti relativi all'autorizzazione di esercizio.
    - Un esame delle eventuali informazioni sui richiami di prodotti e sui difetti di qualità, e di altre indicazioni a partire dalla precedente ispezione.
    - Un esame delle analisi di ogni campione analizzato da un laboratorio ufficiale dell'autorità competente a partire dalla precedente ispezione, se applicabile.
    - Un esame di ogni norma o linea guida speciale correlata al sito in questione.
    - Un esame a campione delle parti relative al dossier di omologazione di uno o più prodotti selezionati da esaminare durante l'ispezione (per i titolari dell'omologazione).
    - Le notifiche di modifiche e i documenti relativi.
    - Altri documenti richiesti prima dell'ispezione.

    Un promemoria può essere usato o preparato specificatamente per l'ispezione in questione; esso permette di non tralasciare aspetti importanti dell'ispezione.

    Si raccomanda all'ispettore di preparare un piano dell'ispezione che comprenda:
    - Gli obiettivi e lo scopo dell'ispezione sulla base delle ispezioni precedenti.
    - L'identificazione della persona responsabile (a cui è assegnata la responsabilità tecnica generale) e delle altre persone che sono direttamente coinvolte nell'assicurazione della qualità, nella fabbricazione, nel controllo della qualità, nel rilascio e nelle attività di distribuzione ed eventualmente di farmacovigilanza.
    - L'identificazione dei membri del gruppo di ispettori e i ruoli rispettivi, se l'ispezione sarà svolta da più ispettori.

- La data e il luogo in cui l'ispezione si svolgerà – identificazione delle unità organizzative da ispezionare.
- I campioni (se del caso) da prelevare.
- La previsione della riunione finale.
- La data prevista per le e fasi successive.

La selezione dei punti centrali e l'accuratezza del controllo dei temi dipendono dai rischi.

15. Annuncio dell'ispezione: il servizio di ispezione competente ha il diritto di effettuare ispezioni in qualsiasi momento (lavoro a turni compreso). Generalmente un'ispezione va annunciata. Informando in anticipo circa il giorno o i giorni previsti per l'ispezione, la durata e gli obiettivi, l'azienda può mettere più facilmente a disposizione il personale e la documentazione di pertinenza. Le ispezioni non annunciate mostrano un quadro meno attenuato e devono essere considerate in particolare se vi sono sospetti che le ispezioni annunciate non mostrino un quadro rappresentativo.

5.5 Esecuzione

16. Riunione introduttiva: l'ispettore deve di norma incontrare la direzione e il personale coinvolto dell'azienda per presentare se stesso ed ogni rappresentante o specialista che lo accompagna e discutere del suo piano di ispezione (naturalmente soggetto a modifiche non segnalate).

    Durante la riunione introduttiva l'ispettore deve:
    - illustrare l'obiettivo e lo scopo dell'ispezione e menzionare la base legale sulla quale si fonda l'ispezione;
    - prendere visione della struttura gestionale dell'azienda (organigramma);
    - identificare alcuni documenti che possono essere necessari durante l'ispezione.

    Durante la riunione introduttiva l'ispettore può richiedere che l'azienda:
    - descriva il sistema di gestione della qualità e spieghi la politica della qualità dell'azienda;
    - spieghi i cambiamenti significativi concernenti gli impianti, le attrezzature, i prodotti e il personale rispetto alla precedente ispezione;
    - spieghi i cambiamenti in programma;
    - spieghi come le deficienze sono state corrette se questa informazione non è stata inoltrata al servizio di ispezione competente;
    - designi la(e) persona(e) che accompagneranno l'ispettore durante l'ispezione;
    - se necessario, metta un locale a disposizione dell'ispettore (con tavolo e sedia).

    L'ispezione immediata appena giunti sul posto può essere presa in considerazione in alcuni casi.

17. Ispezioni degli impianti: una visita "rapida" degli impianti spesso è utile per familiarizzarsi con il sito e gli eventuali cambiamenti principali. A questa si può aggiungere anche una visita dettagliata della struttura per determinare se gli edifici e le attrezzature sono adeguati dal punto di vista di disegno e lay-out e se la loro utilizzazione è adeguata alle operazioni cui sono destinati.

    Per i *fabbricanti*, l'ispettore generalmente segue il flusso logico delle operazioni partendo dai materiali di partenza, al magazzino delle merci in arrivo, attraverso le aree di fabbricazione,

le aree di controllo della qualità fino al deposito per le merci pronte al rilascio, tenendo conto delle linee guida della Buona prassi di fabbricazione (GMP).

Per i *centri ematologici,* l'ispettore generalmente segue il flusso logico delle operazioni partendo dal donatore e dai prodotti attraverso l'area di donazione, le aree di fabbricazione per finire alla distribuzione o alla fornitura di prodotti, tenendo conto delle specifiche linee guida relative alla raccolta del sangue e alla fabbricazione dei suoi componenti.

Per i le *aziende che distribuiscono medicamenti*, l'ispettore generalmente segue il flusso logico delle operazioni partendo dalle merci in entrata attraverso l'immagazzinamento nel deposito fino alla spedizione, tenendo conto delle linee guida specifiche della Buona prassi di distribuzione (GDP) e degli obblighi di diligenza vigenti. Occorre prestare una particolare attenzione al fatto che le aree per le merci rese e non conformi siano separate e chiaramente etichettate.

Per le aziende che immettono i prodotti in commercio (ad es. *titolari di omologazione*) occorre prestare particolare attenzione allo stato dei prodotti immagazzinati, quali aree di quarantena per le merci in entrata non rilasciate, all'identificazione delle merci rilasciate e le aree separate e chiaramente etichettate per le merci rese e non conformi, tenendo conto dei requisiti specifici dell'OAMed e delle linee guida GDP.

Talvolta, è opportuno concentrarsi su un reparto dell'azienda se vi sono problemi o necessità particolari, ad esempio, su un reparto che fabbrica soltanto forme farmaceutiche sterili o non sterili. Devono essere compresi i servizi, ad esempio, acqua, vapore e sistemi di ventilazione e di aspirazione polveri e i reparti di manutenzione.

Può essere indicato fare delle fotografie.

L'ispettore discute di norma le osservazioni che ne risultano durante l'ispezione con il personale coinvolto, i supervisori e gli operatori al fine di stabilire i fatti, indicare le aree interessate e valutare le conoscenze e le competenze di tale personale.

18. Esame della documentazione: il sistema di documentazione, basato sulle specifiche, sulle formule di fabbricazione e le istruzioni di lavorazione e imballaggio, sui procedimenti e le registrazioni che riguardano le diverse fabbricazioni, sulle operazioni di controllo della qualità e di distribuzione deve essere controllato esaminandone i documenti specifici sia durante l'uso che dopo la compilazione come batch record di fabbricazione o distribuzione.

19. Operazioni affidate a terzi: le operazioni affidate a terzi e le responsabilità delle diverse parti devono essere chiaramente definite. Il contratto tra il committente e il contraente deve essere esaminato ai fini della conformità alle linee guida specifiche delle GMP/GDP.

20. Reclami e richiamo del prodotto, farmacovigilanza, resi: il sistema di registrazione e valutazione dei reclami nonché il sistema di richiamo delle partite di un medicamento in Svizzera e all'estero devono essere esaminati durante l'ispezione, lo stesso dicasi per alcuni elementi relativi al sistema di farmacovigilanza e la gestione dei resi.

    I file dei reclami devono essere esaminati. I rapporti sui difetti e i richiami devono essere discussi.

21. Autoispezione: il sistema di svolgimento delle autoispezioni nell'azienda deve essere esaminato.

5.6 Riunione finale

22. Quando l'ispezione è stata completata, l'ispettore deve riassumere la sua impressione generale e i risultati durante la riunione finale con i rappresentati dell'azienda, generalmente il responsabile tecnico inclusi il personale coinvolto e parte o tutto il senior management, se non coincide con il personale coinvolto.

23. La riunione finale rappresenta una parte significativa dell'ispezione. Le deficienze osservate durante l'ispezione devono essere spiegate.

24. Tutte le deviazioni constatate vengono segnalate durante la riunione dando all'azienda possibilità di correggere le interpretazioni erronee. Inoltre, l'azienda può avviare le azioni correttive necessarie e altri tipi di azioni nel più breve tempo possibile e pianificare le fasi successive. È necessario fare riferimento alla presenza o assenza di deviazioni critiche, sebbene qualsiasi classificazione delle deviazioni, se fatta durante l'ispezione, sia provvisoria e possa cambiare quando l'ispettore esamina e valuta i dati per il rapporto di ispezione. Va ugualmente notato che il parere finale sullo stato della conformità alle linee guida rilevanti delle GMP/GDP può dipendere dal piano di azioni correttive e preventive (piano CAPA) dell'azienda. Pertanto, il parere finale non viene documentato nel rapporto di ispezione, ma figura nella proposta del servizio di ispezione al Servizio ispezioni di Swissmedic.

25. Azioni immediate e campionamento: Se necessario, l'ispettore può esprimere la necessità di misure urgenti durante la riunione finale o richiedere la presentazione di informazioni aggiuntive prima della stesura del rapporto di ispezione. Se si verifica questa situazione, le circostanze devono essere descritte anche nel rapporto di ispezione e prese in considerazione nella domanda a Swissmedic. L'ispettore può anche avviare immediatamente delle misure amministrative e/o raccogliere dei campioni durante l'ispezione che vengono spediti a un laboratorio accreditato per essere analizzati (preferibilmente all'OMCL di Swissmedic). Il servizio di ispezione informa Swissmedic se un campione viene analizzato in un'altra struttura immediatamente.

5.7 Annotazioni

26. I rapporti di ispezione devono basarsi sulle annotazioni prese durante l'ispezione (ad es. note, fotografie, ecc.). Le annotazioni devono essere conservate fino a quando la valutazione del piano di azioni correttive e preventive proposto dall'azienda, in base ai risultati dell''ispezione, è stata accettata o conclusa dal servizio di ispezione competente.

5.8 Rapporto di ispezione

27. Un rapporto di ispezione deve contenere le informazioni generali sull'azienda (in particolare sull'entità delle attività e delle operazioni), descrivere lo scopo dell'ispezione, l'ispezione stessa e le osservazioni che ne risultano. Vengono elencate tutte le deficienze, anche quelle corrette durante l'ispezione, fatto che può essere segnalato nel rapporto. Nella classificazione vengono applicati principi di risk management, tenendo conto del prodotto e/o del processo. Le deficienze devono essere segnalate e classificate secondo le seguenti categorie:

Deficienza critica
- Una deficienza che ha comportato o che comporta in grado significativo il rischio di fabbricare o distribuire un prodotto nocivo per i soggetti umani o animali oppure un prodotto che potrebbe lasciare residui nocivi negli animali da produzione alimentare.
- Una deficienza legata al sospetto che il fabbricante o il distributore possa aver preso parte ad attività fraudolente, ad affermazioni false o alla contraffazione di prodotti o dati.
- Una combinazione di deficienze "significative", anche se non critiche di per sé, che tuttavia possono nel loro insieme costituire una deficienza critica o essere il sintomo di un malfunzionamento dei sistemi di assicurazione della qualità e in quanto tali vanno spiegate e notificate nel rapporto di ispezione.

Deficienza significativa
- Deficienza non critica

e
- che ha comportato o può comportare prodotti non conformi alla pertinente omologazione o all'autorizzazione della sperimentazione clinica, alle specifiche del prodotto e ai requisiti della farmacopea

oppure
- che permette o può permettere di distribuire prodotti non conformi ai requisiti richiesti

oppure
- che non garantisce un'implementazione efficace dei sistemi di controllo delle GMP/GDP necessari

oppure
- che indica una deviazione significativa dalle Buone prassi o da altre normative pertinenti

oppure
- che indica una deviazione significativa dalle condizioni dell'autorizzazione di esercizio

oppure
- che indica una deficienza in un processo soddisfacente di rilascio tecnico o di liberazione per il mercato o che il responsabile autorizzato non ha assolto ai propri obblighi di legge

oppure
- una combinazione di "altre" deficienze, anche se non significative di per sé, che possono nel loro insieme costituire una deficienza significativa e in quanto tali vanno spiegate e notificate.

Deficienza altra
- Una deficienza che non può essere classificata come critica o significativa, ma che indica una divergenza dalle Buone prassi o da altre normative pertinenti.

Una deficienza può essere "altra" o perché è giudicata minore o perché non vi sono informazioni sufficienti per classificarla come significativa o critica.

La ripetizione di più osservazioni notate durante le ispezioni precedenti che indicano che l'azienda non ha implementato le azioni sottoposte dopo la precedente ispezione o non ha messo in atto azioni adeguate in tempi debiti per evitare il riprodursi di tali deviazioni, provoca di norma una classificazione delle deficienze più severa.

28. Se una deficienza non può essere classificata in maniera sufficientemente univoca, è possibile fare riferimento alle istruzioni della guida PIC/S PI 040.

29. Se le deficienze possono provocare ripercussioni sulla sicurezza del paziente, si devono immediatamente prendere in esame ed eventualmente avviare altre azioni prima che sia disponibile un rapporto di ispezione conclusivo.

30. Il rapporto deve contenere un riassunto nel quale sono menzionate le deficienze critiche. Le misure amministrative che sono già state avviate o possono essere avviate devono essere ugualmente menzionate. L'originale del rapporto viene spedito all'azienda in cui l'ispezione ha avuto luogo. Swissmedic ne riceve una copia. La distribuzione del rapporto ad altre autorità viene effettuata conformemente alle disposizioni scritte del sistema di gestione della qualità del servizio di ispezione. Le informazioni devono essere trattate in maniera confidenziale (art. 61-63 LATer).

31. Swissmedic può redigere ulteriori guide sulla compilazione dei rapporti di ispezione nonché sulle referenze e la classificazione delle deficienze.

5.9 Piano di azioni correttive e preventive

32. Con l'invio del rapporto di ispezione, l'azienda viene invitata a fornire una risposta scritta sotto forma di un piano di azioni correttive e preventive (piano CAPA) entro una data stabilita dal servizio di ispezione. Generalmente, dalla data concordata non devono trascorrere più di 4 settimane lavorative. Nella risposta l'azienda deve illustrare una tabella di marcia così come le azioni previste per eliminare in maniera duratura le deficienze descritte nel rapporto. Questo documento deve essere firmato dal responsabile tecnico e, nel caso ideale, anche da una persona avente diritto di firma per l'azienda (ad es. come dal registro di commercio). L'ispettorato responsabile si assicura che le misure vengano attuate tempestivamente dall'azienda, in particolare nel caso di carenze critiche e di carenze significative ripetute. Una volta completata la valutazione del piano d'azione correttivo presentato, l'ispezione viene conclusa. Inoltre, il servizio di ispezione competente redige una proposta da indirizzare alla divisione di Swissmedic che si occupa delle autorizzazioni di esercizio.

33. Il servizio di ispezione può richiedere di fornire documenti/informazioni supplementari o di migliorare il piano CAPA. Un'ispezione può dirsi formalmente conclusa nel momento in cui il servizio di ispezione ha terminato la valutazione del piano CAPA (incl. i documenti/le informazioni supplementari), a condizione che il risultato dell'ispezione non giustifichi una conclusione anticipata della procedura di ispezione. Spetta al servizio di ispezione competente decidere se eseguire un'ispezione di conferma entro un breve lasso di tempo per verificare l'attuazione delle azioni correttive o di azioni di altro genere.

34. L'intervento da parte di Swissmedic considererà la proposta dell'ispettore e dipenderà dalla natura e dalla portata della non conformità.

5.10 Distant Assessment (Valutazione à distanza)

35. Nel caso in cui le ispezioni non possano essere effettuate in loco, ad esempio a causa di rischi inaccettabili per gli ispettori (per motivi politici, sanitari, di sicurezza o di altro tipo), si può decidere, in base ad un’analisi di rischio, se rinviare un'ispezione o effettuare una "valutazione a distanza", tenendo conto della data dell'ultima ispezione. Una valutazione a distanza non dovrebbe sostituire un'ispezione in loco più di una volta.

36. Una valutazione a distanza può essere effettuata sulla base di un colloquio documentato con la società e/o esaminando la documentazione pertinente che era stata richiesta alla società. Il processo di una valutazione a distanza, a partire dall'inizio della procedura di ispezione fino alla sua chiusura non è in linea di principio diverso da un'ispezione in loco, con l'eccezione che gli ispettori non sono fisicamente sul posto e quindi non è possibile effettuare un tour dello stabilimento. Possono essere utili approcci alternativi che utilizzano, ad esempio, fotografie o video realizzati dall'azienda a scopo illustrativo. L'esame della documentazione pertinente accuratamente selezionata dovrebbe essere sufficientemente approfondito per valutare la conformità GMP/GDP del sito o dell'attività in questione, tenendo anche in considerazione la storia di conformità GMP/GDP della società.

37. Il risultato della valutazione deve essere documentato in un rapporto d'ispezione, equivalente a quello delle normali ispezioni. Nel rapporto va menzionato che l'ispezione è stata effettuata come valutazione a distanza.

38. Per i nuovi siti/società coinvolti nella produzione o nella distribuzione con stoccaggio che non sono mai stati ispezionati prima, una valutazione a distanza non è normalmente consentita. Tuttavia, se si può presupporre un beneficio rilevante per il pubblico, Swissmedic può autorizzare un'eccezione e procedere a una valutazione a distanza per valutare se il sito può ottenere un’autorizzazione d’esercizio senza un controllo preventivo in loco. Un'ispezione in loco deve essere effettuata non appena le circostanze lo consentano. Se la valutazione a distanza dopo essere stata iniziata si rivela non adeguata per consente una valutazione corretta, l'ispettore può decidere di interrompere la procedura. Se l'esito della valutazione a distanza non consente il rilascio del certificato GMP/GDP, la procedura deve essere sospesa fino a quando non sia possibile un'ispezione in loco.

39. Se un'ispezione viene effettuata come valutazione a distanza, ciò dovrebbe essere indicato nella proposta dell’ispettorato. Se sulla base della valutazione a distanza viene rilasciato un certificato GMP/GDP, questo sarà indicato sul certificato.

40. È importante sottolineare che i produttori e i distributori devono continuare a rispettare le disposizioni di legge e i requisiti di buona pratica. Ispezioni (comprese le valutazioni a distanza) possono essere avviate in qualsiasi momento e, in caso di non conformità, saranno avviate le opportune azioni normative.

5.11 Compliance Management

41. Nell'ambito della procedura di ispezione, il servizio di ispezione competente può adottare all'occorrenza ulteriori procedure adeguate per migliorare la compliance di una struttura che presenta ripetutamente una compliance scarsamente accettabile o che corregge in maniera insufficiente le deficienze constatate. Tra queste procedure si annoverano azioni come ad esempio le ispezioni di conferma, la riduzione dell'intervallo di ispezione, la richiesta di rapporti intermedi in merito all'eliminazione delle deficienze e di prove adeguate concernenti l'attuazione di azioni correttive, ecc. Queste azioni fanno parte della procedura di ispezione ordinaria. Se tali azioni non risultano sufficienti, il servizio di ispezione competente decide se la situazione impone di presentare a Swissmedic la proposta di negare l'autorizzazione e se occorre avviare le dovute procedure amministrative, oppure se la compliance è ancora appena sufficiente per poter chiedere a Swissmedic di avviare azioni di compliance management adeguate. Dopodiché Swissmedic avvia un processo di compliance management e valuta l'implementazione di azioni adeguate che dovrebbero migliorare la compliance in

tempo utile e quindi permettere di evitare misure amministrative per sospendere o ritirare l'autorizzazione di esercizio.

5.12 Gestione della qualità concernente l'attività dell'ispettore

42. Swissmedic è competente per il sistema di ispezioni svizzero in virtù dell'articolo 60 LATer e in tale contesto prende decisioni in merito al riconoscimento dei servizi di ispezione svizzeri che si occupano delle GMP/GDP ai sensi dell'articolo 58 OAMed. Affinché sia approvato, un servizio di ispezione deve adempiere alle esigenze contemplate negli articoli 56 e 57 OAMed. L'articolo 56 OAMed prescrive che i servizi di ispezione dispongano di un sistema di gestione della qualità e siano accreditati. Il sistema di gestione della qualità deve prendere in considerazione i principi descritti nel documento PI 002 „Quality system requirements for pharmaceutical inspectorates" redatto dal PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) ed assicurare lo svolgimento delle ispezioni in conformità con tale direttiva. La relativa norma di accreditamento in merito è la EN 45004/ISO 17020. L'articolo 57 OAMed richiede che gli ispettori siano qualificati ed indipendenti. L'adempienza a questa esigenza è un prerequisito per ottenere un accreditamento secondo la EN 45004/ISO 17020. Pertanto, Swissmedic considera gli ispettori approvati quando sono accreditati conformemente alla EN 45004/ISO 17020.

43. Affinché si garantisca un approccio coerente in diverse situazioni e tra i diversi servizi di ispezione, Swissmedic organizza, esegue e sorveglia le attività contribuendo ad uno svolgimento armonizzato delle ispezioni da parte di Swissmedic stesso o da un altro servizio di ispezione che agisce sotto la responsabilità di Swissmedic. Queste attività comprendono:
    - Riunioni periodiche con i rappresentanti dei servizi di ispezione competenti (Inspectorates' Coordinating Commitee, ICC).
    - Formazioni congiunte con i diversi servizi di ispezione competenti.
    - Ispezioni congiunte di diversi servizi di ispezione svizzeri e/o esteri.
    - L'accompagnamento durante le ispezioni.

6. Cambiamenti dalla versione precedente

- Capitolo 5.6: Gestione delle azioni urgenti durante la riunione di chiusura e relativa descrizione nel rapporto di ispezione
- Capitolo 5.9: Chiarimenti sulle aspettative relative alle deviazioni critiche e maggiori