

### Scenario

Le attività ispettive previste dal piano annuale 2019 si sono regolarmente svolte. Nel periodo in esame l'ispettorato ha effettuato 70 ispezioni, di cui 23 GMP<sup>1</sup> e 47 GDP (24 GMP e 46 GDP nel 2018, 23 GMP e 48 GDP nel 2017, rispettivamente 19 GMP e 41 GDP nel 2016).

Nella prima metà del 2019 è stata eseguita un'ispezione GDP "for cause" su mandato di Swissmedic.

Le ispezioni estere sono state 9 (9 nel 2018, 12 nel 2017, 8 nel 2016, 6 nel 2015), con un numero totale di giorni d'accompagnamento di 7 (8 giorni nel 2018, 11 giorni nel 2017, 8 giorni nel 2016, 4 giorni nel 2015), distribuite nel modo seguente:

Agenzia/stato	Ispezioni 2019	Ispezioni 2018	Ispezioni 2017	Ispezioni 2016
FDA/USA	5	5	5	4
ANVISA/Brasile	0	1	2	3
MOH Bielorussia	0	0	2	0
MOH Russia	4	2	1	0
MOH Turchia	0	1	2	0
FDA Giordania	0	0	0	1

Dalle ispezioni non sono emerse criticità particolari e le aziende interessate sono autorizzate a rifornire i rispettivi mercati.

Rispetto agli anni precedenti si nota una riduzione delle autorità estere che hanno effettuato ispezioni. Accanto alla FDA americana che rappresenta sempre circa il 50% delle visite ispettive estere, si osserva ancora una volta una crescita delle ispezioni dell'autorità sanitaria della Federazione Russa. Non vi sono state per contro ispezioni da parte di ANVISA, che negli anni precedenti era presente in modo regolare, come pure di altre autorità.

Sia per quanto riguarda le ispezioni della FDA che delle autorità russe, non sono da segnalare particolari problematiche nello svolgimento delle stesse. Nessuna deficienza riportata era di carattere critico e le osservazioni sollevate sono state correttamente discusse durante i meeting conclusivi. Non vi sono stati reclami o contestazioni da parte delle aziende ispezionate. L'Ispettorato regionale è stato adeguatamente informato delle azioni correttive proposte.

Dopo la partecipazione nel 2018 all'audit di riesame periodico del sistema ispettivo svizzero da parte di un team di auditor internazionali per conto del Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/s), non vi sono stati nel 2019 ulteriori coinvolgimenti dell'ispettorato in attività nell'ambito dell'armonizzazione internazionale. L'Ispettorato ha comunque partecipato, nell'ambito del comitato di coordinazione coordinato da Swissmedic, alla revisione e stesura delle linee guida GMP e GDP.

L'ispettorato ha effettuato inoltre quattro ispezioni di verifica quale supporto all'Ufficio del farmacista cantonale nell'ambito di autorizzazioni d'esercizio cantonali. Due di essere hanno riguardato la verifica periodica delle attività di preparazione automatica di dosi individuali in una farmacia pubblica e in una casa per anziani, mentre per una terza si è trattato di un follow-up dopo un anno dalla concessione di nuova autorizzazione di fabbricazione per prodotti citostatici a una farmacia ospedaliera. È stata inoltre eseguita un'ispezione for-cause in una farmacia pubblica, sempre nell'ambito della fabbricazione di medicinali ai sensi dell'Art. 9 cpv. 2 lettera a, b, c LATer.

Il presente rapporto di Management Review ripropone lo schema adottato nelle precedenti edizioni, con una valutazione delle tendenze in confronto agli anni precedenti nel numero di osservazioni rispetto alle ispezioni eseguite. Le deficienze sono suddivise per gravità (critica, maggiore, altra) secondo la classificazione riportata nei singoli verbali ispettivi e in accordo alla relativa linea guida di Swissmedic.

<sup>1</sup> Nel conteggio sono incluse due ispezioni GMP di follow-up eseguite in altrettante strutture ospedaliere nell'ambito delle rispettive autorizzazioni d'esercizio cantonali.

Lo stesso criterio si applica agli indicatori del sistema di qualità dell'Ispettorato stesso.

L'Ispettorato opera sempre come ente di controllo, su mandato di Swissmedic, delle aziende a beneficio di un'autorizzazione d'esercizio per la fabbricazione o il commercio all'ingrosso di medicinali e che svolgono la loro attività sul territorio del Canton Ticino. I controlli si svolgono mediante ispezioni periodiche o mirate, volte alla verifica del rispetto da parte delle aziende delle correnti norme di buona fabbricazione e distribuzione.

Le aziende sottoposte ai controlli ispettivi previsti dalla LATer e dalle sue ordinanze, sono così distribuite per numero e tipologia:

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
API	8	7	7	7	7	6
Medicamenti pronti per l'uso	15	16	17	20	20	19
Gas medicinali	1	1	1	1	1	1
Micronizzatori	2	2	2	2	2	2
Grossisti di medicinali	98	100	105	109	113	110
Autorizzazioni cantionali <sup>2</sup>					11	11

Dati al 31 dicembre 2019

Non vi sono state variazioni sostanziali nel numero di aziende detentrici dell'autorizzazione di fabbricazione o di commercio all'ingrosso rispetto all'anno precedente, con fluttuazioni che rientrano nell'ambito tipico osservabile sul medio termine. La diminuzione da 7 a 6 del numero di fabbricanti di API è imputabile a una revoca dell'autorizzazione a seguito di chiusura. Nell'ambito dei medicinali pronti per l'uso non si osservano cambiamenti di rilievo, come pure nelle autorizzazioni di commercio all'ingrosso. In quest'ultimo caso, si osserva, come negli anni precedenti una rotazione più marcata rispetto alle aziende a beneficio di autorizzazione di fabbricazione, con un totale di 9 nuove autorizzazioni parzialmente compensate da revoche per cessazione di attività o trasferimento in altri cantoni. Il volume di ispezioni è costante rispetto all'anno precedente e le risorse dell'ispettorato sono tuttora considerate sufficienti a garantire il mandato affidatogli da Swissmedic.

In accordo alla relativa direttiva di Swissmedic, la frequenza delle ispezioni alle industrie e ai detentori di autorizzazione di commercio all'ingrosso con liberazione per il mercato è sempre biennale, mentre i grossisti sono ispezionati ogni tre-quattro anni. Le aziende di nuova apertura sono sottoposte ad un'ispezione di follow-up dopo il primo anno di attività. Parimenti le modifiche sostanziali a impianti, equipaggiamento e processi, come pure l'estensione del contenuto delle autorizzazioni sono state oggetto di ispezioni ad hoc su mandato dell'Istituto.

Il numero delle ispezioni nell'ambito delle autorizzazioni cantionali è rimasto costante rispetto all'anno precedente.

### Efficacia politica della qualità

Il management review si basa sempre su quanto definito nella direttiva D 02.04 "Riesame sistema qualità" per il controllo annuale delle prestazioni profuse dall'Ispettorato.

#### *Politica per la qualità*

La missione dell'Ispettorato è riassunta nella direttiva D 02.02 "Politica per la qualità" che formula i presupposti su cui si basa l'attività dell'Ispettorato come servizio pubblico a tutela della salute del cittadino.

Questi presupposti possono essere riassunti negli enunciati seguenti:

<sup>2</sup> Ispezioni dell'Ufficio del farmacista cantonale, su mandato dell'Ufficio di sanità del Cantone Ticino, al di fuori dell'ambito dell'accreditamento.

- controllo ispettivo delle aziende
- qualità del servizio fornito
- trasmissione delle informazioni

I controlli ispettivi alle aziende si sono svolti seguendo le frequenze dettate dalla direttiva interna D 02. 09 "Condizioni di ispezione", a sua volta allineata sulle linee guida di Swissmedic, nonché sui mandati dell'Istituto per nuove aziende, per cambi al contenuto delle autorizzazioni o per modifiche significative (allegato 1: Cronologia ispezioni 2019, allegati 2-3-4: Ispezioni per tipologia relative agli ultimi tre anni). Dove possibile, le ispezioni ad hoc per modifiche importanti sono state accorpate alle ispezioni periodiche, senza per questo influire sulla pianificazione di base.

In ottemperanza al secondo enunciato, l'Ispettorato ha confermato l'aderenza delle attività alle procedure interne e alle linee guida di Swissmedic, mettendo in opera entro le tempistiche previste le azioni correttive scaturite da audit di sorveglianza o interni. Nell'ambito dell'accreditamento, nel 2019 non vi sono stati audit da parte dell'ente di certificazione. Il prossimo audit di sorveglianza è previsto per il primo trimestre del 2020 e comprenderà, oltre alla consueta revisione dei documenti del sistema di qualità, l'osservazione di un'ispezione GDP. Sempre nel 2020 è previsto il rinnovo dell'accreditamento.

Il direttore dell'Ispettorato ha proseguito il piano di formazione continua partecipando a corsi di addestramento e simposi per un totale di circa 10 giorni, tra cui in particolare il corso di aggiornamento annuale di Swissmedic e la partecipazione alle riunioni del comitato di coordinamento degli ispettorati svizzeri. Ha inoltre seguito una riunione informativa dell'Istituto sull'implementazione del nuovo diritto svizzero in materia di medicinali e sulla sua applicazione in ambito ispettivo, come pure un simposio sulla prevenzione della contraffazione.

Per quanto riguarda il terzo enunciato, l'Ispettorato ha continuato il suo ruolo di supporto alle aziende per far fronte alle richieste di informazioni su leggi, ordinanze e normative, mediante incontri, conferenze, corrispondenza, circolari e contatti telefonici.

### Rispetto obiettivi

#### *Schede obiettivo*

Nel 2019 l'ispettorato ha mantenuto l'obiettivo di effettuare le ispezioni pianificate entro i termini stabiliti dal piano ispettivo interno e ha mantenuto i rapporti di collaborazione diretta con gli altri ispettorati regionali e con Swissmedic, partecipando alle riunioni periodiche e alla stesura delle linee guida interne.

Parallelamente, ha svolto il consueto ruolo di supporto, per le aree di propria competenza, all'attività di vigilanza dell'Ufficio del Farmacista cantonale, sia con interventi puntuali che nell'esecuzione delle ispezioni per concessione o rinnovo di autorizzazioni d'esercizio cantonali.

### Grado di qualifica risorse umane

#### *Rapporti ispezione*

Come per gli anni precedenti non vi sono state contestazioni in merito ai rapporti d'ispezione, né dalle aziende, né da Swissmedic.

#### *Schede collaboratore*

La formazione continua dell'ispettore è proseguita seguendo il consueto piano annuale di training di base. Il training di circa dieci giorni annuali ed il livello dei corsi seguiti garantiscono il mantenimento delle conoscenze necessarie ai compiti assegnati all'ispettore.

#### *Esecuzione delle ispezioni*

Nel periodo in esame la prassi ispettiva ha seguito in tutte le occasioni lo schema previsto dai processi interni P03.01-03 e P03.02-03 e in conformità alla linea guida di Swissmedic.

*Non conformità interne*

Nel 2019 non si sono verificate non-conformità interne.

Efficacia delle ispezioni

*Segnalazione aziende*

Nel 2019 sono prevenute 7 segnalazioni all'Ispettorato (4 nel 2018, 2 nel 2017, 4 nel 2016).

- La prima, da parte di un grossista, è relativa ad una sospetta fornitura di medicamento contraffatto ed è stata trasmessa a Swissmedic. Il follow-up è stato effettuato per via documentale.
- La seconda si riferisce a un sospetto commercio illegale di medicinali; segnalazione trasmessa da Swissmedic che ha effettuato le verifiche documentali direttamente con l'azienda. Come follow-up, l'Istituto ha inviato all'ispettorato un mandato d'ispezione di verifica da eseguire nell'ambito della prossima ispezione di routine prevista per il 2020.
- La terza segnalazione è relativa ad un'azienda che ha effettuato attività di commercio all'estero senza la relativa autorizzazione. L'azienda stessa ha segnalato il problema all'ispettorato e ha immediatamente richiesto l'autorizzazione, che è stata concessa dopo la relativa ispezione.
- La quarta segnalazione è relativa all'invio di medicinali a un destinatario non autorizzato evidenziato durante una visita ispettiva. La segnalazione è stata trasmessa a Swissmedic per eventuali ulteriori verifiche.
- La quinta e sesta segnalazione sono entrambe relative a una sospetta entrata di medicinali contraffatti nella catena di commercio all'ingrosso e ha interessato due distinte aziende operanti in questo ambito. Entrambe le segnalazioni sono state seguite da procedure amministrative da parte di Swissmedic. Per una di esse l'Istituto ha richiesto all'ispettorato l'esecuzione di un'ispezione per cause da realizzarsi nel primo trimestre del 2020.
- La settima segnalazione è relativa alla falsificazione di documentazione d'importazione di sostanze controllate in un paese terzo e ha comportato l'apertura di un procedimento penale tuttora in corso.

Le segnalazioni ricevute, incluse le relative azioni correttive/preventive e gli eventuali follow-up, sono documentate in accordo all'istruzione di processo P 03.03 "Monitoraggio aziende".

Rispetto agli anni precedenti si osserva un incremento delle segnalazioni e delle relative azioni in relazione al sospetto o all'accertamento della presenza di medicinali contraffatti nella catena di distribuzione internazionale. Grazie all'adesione della Svizzera alla convenzione Medicrime e all'adeguamento del diritto svizzero concretizzatosi nel 2019 con la messa in vigore della nuova legge sugli agenti terapeutici e delle relative ordinanze, Swissmedic dispone ora di strumenti più efficaci per contrastare questo fenomeno.

*Rapporti ispezione*

Per quanto riguarda i risultati delle ispezioni GMP e GDP base, relativi al triennio 2017-2018-2019 (allegati 5-10: Distribuzione delle deficienze GMP e GDP), le seguenti tabella riportano l'incidenza delle deficienze espressa in numero medio di osservazioni per ispezione<sup>3</sup>:

<b>GMP base</b>	2019	2018	2017
Critiche	0	0	0
Significative	1.1	1.5	2.2
Altre	1.9	2.2	2.1
Totale	3.0	3.7	4.3

<sup>3</sup> Sono presi in considerazione solo i risultati delle ispezioni GMP e GDP base perché i risultati delle ispezioni di follow-up e per nuovo sito non sono confrontabili con i primi.

Il trend dei risultati denota una sostanziale costanza nel numero di deviazioni riportate, con una leggera tendenza alla diminuzione di quelle significative. Anche per il 2018 non sono state emesse deficienze critiche. Come per il 2017, la media totale delle deficienze per ispezione è di circa 4.

<b>GDP base</b>	2019	2018	2017
Critiche	0	0	0.03
Significative	1.1	0.5	1.6
Altre	1.0	1.0	0.9
Totale	2.0	1.5	2.5

Per le ispezioni GDP base non si osservano particolari trend, con un totale di deficienze per ispezione che si mantiene all'interno della fluttuazione osservata tra i due anni precedenti. Si osserva un leggero aumento delle deficienze significative rispetto all'anno precedente, ma pur sempre inferiore a quanto riscontrato nel 2017. Per le ispezioni GMP la valutazione è essenzialmente la stessa, con un leggero trend alla riduzione del numero di osservazioni per ispezione. Anche quest'anno non sono state emesse deficienze critiche.

Si conferma quindi una sostanziale stabilità nel grado di conformità delle aziende alle GMP/GDP.

#### *Rispetto delle scadenze*

Nel 2019 sono state eseguite tutte le ispezioni previste dal piano annuale e quelle su mandato di Swissmedic per nuova concessione, modifica di autorizzazione o a seguito di cambiamenti significativi a impianti, equipaggiamenti o procedimenti.

#### *Imparzialità e indipendenza*

Nel corso del 2019 non vi sono stati cambiamenti tali da inficiare l'imparzialità e l'indipendenza dell'ispettorato e non sono stati evidenziati rischi di conflitto d'interesse tra il personale dell'Ispettorato e le aziende farmaceutiche sottoposte al programma ispettivo. Per ogni nuova azienda o per cambio del contenuto dell'autorizzazione l'analisi e la definizione di potenziali conflitti d'interesse sono documentate con l'ausilio di un apposito modulo integrato nel processo di valutazione preliminare.

#### Efficacia del sistema qualità

##### *Rapporti d'ispezione*

Nessun reclamo è pervenuto riguardo a quanto riportato nei rapporti d'ispezione né da Swissmedic né dalle aziende interessate. Nessuna deficienza rilevata in sede di ispezione è stata oggetto di contestazione o ricorso. Si confermano le tendenze evidenziate nei rapporti di Management Review precedenti.

##### *Audit interni*

Nel corso del 2019 è stato completato il piano degli audit interni definito nel 2015. In particolare sono stati completati gli audit non effettuati nel 2018 e successivamente riprogrammati per l'anno successivo. È stato quindi allestito un nuovo piano di audit interni per il quadriennio 2020-2023 che seguirà lo schema proposto dal piano precedente. La pianificazione è formalizzata nel modulo M-GQ 13 in accordo al relativo processo.

##### *Reclami*

Nel 2019, come già nel corso degli anni precedenti, l'ispettorato non ha ricevuto reclami.

##### *Non conformità interne*

Nel periodo in esame non sono state aperte non-conformità interne.

### Feedback aziende

#### *Reclami e comunicazioni*

Per i reclami vedi punto precedente; nessuna comunicazione è pervenuta all'Ispettorato in merito all'attività svolta.

### Utilità della comunicazione

La comunicazione tra Ispettorato e aziende rimane soddisfacente; nessuna segnalazione è pervenuta all'Ispettorato riguardante questo aspetto. Oltre alle comunicazioni e alle risposte a richieste d'informazione puntuali da parte delle singole aziende, l'ispettorato ha effettuato due presentazioni presso le associazioni di categoria, una su accorgimenti impiantistici e organizzativi atti a evitare la cross contamination, l'altra sull'applicazione del concetto di Quality by Design allo sviluppo e alla produzione di medicinali.

### Analisi delle tendenze

La seguente tabella riporta una valutazione delle tendenze dei principali indicatori di qualità rispetto agli anni precedenti.

	2016	2017	2018	2019
Numero di ispezioni non eseguite entro i tempi massimi	0	0	0	0
Numero di reclami ricevuti	0	0	0	0
Numero di non conformità interne	0	1	1	0
AC da autoispezioni interne non risolte	0	0	0	0

Non si osservano trend negativi negli indicatori considerati rispetto agli anni precedenti e in particolare non sono state segnalate non-conformità interne.

### Rispetto budget

#### *Rapporti avanzamento*

Le voci di budget di competenza dell'Ispettorato sono state esaminate semestralmente e a fine anno e non sono state evidenziate anomalie.

Mendrisio, 13 gennaio 2020

Il direttore dell'Ispettorato

Andrea Righetti

Il farmacista cantonale

Giovan Maria Zanini

Allegati:       menzionati  
Originale:     guida gestione qualità  
Copia:         Farmacista cantonale