

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 5 dicembre 2022

Modalita' per la presentazione e valutazione delle istanze volte ad ottenere l'inserimento nell'elenco delle aziende di produzione di medicinali emoderivati autorizzate alla stipula delle convenzioni con le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale. (22A07415)

(GU n.305 del 31-12-2022)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Vista la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante: «Nuova disciplina delle attivita' trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati», ed in particolare l'art. 15 riguardante la produzione nazionale di medicinali emoderivati, cosi' come modificato dall'art. 19 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Visto il menzionato art. 15 della legge n. 219 del 2005, che dispone:

al comma 2 che «per la lavorazione del plasma raccolto dai servizi trasfusionali italiani per la produzione di medicinali emoderivati dotati dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, singolarmente o consorziandosi tra loro, stipulano convenzioni con le aziende autorizzate ai sensi del comma 4, in conformita' allo schema tipo di convenzione predisposto con decreto del Ministro della salute, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano»;

al comma 3, che «ai fini della stipula delle convenzioni di cui al comma 2, le aziende produttrici di medicinali emoderivati si avvalgono di stabilimenti di lavorazione, frazionamento e produzione ubicati in Stati membri dell'Unione europea o in Stati terzi che sono parte di accordi di mutuo riconoscimento con l'Unione europea, nel cui territorio il plasma ivi raccolto provenga esclusivamente da donatori volontari non remunerati» e che tali stabilimenti «sono autorizzati alla lavorazione, al frazionamento del plasma e alla produzione di medicinali emoderivati dalle rispettive autorità nazionali competenti, secondo quanto previsto dalle vigenti disposizioni nazionali e dell'Unione europea».

al comma 4, di approvare «con decreto del Ministro della salute, sentiti il Centro nazionale sangue e la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano», l'elenco delle aziende autorizzate alla stipula delle convenzioni di cui al comma 2;

Visto, in particolare, il comma 5 del sopra menzionato art. 15 della legge n. 219 del 2005, che stabilisce che «le aziende interessate alla stipula delle convenzioni di cui al comma 2, nel presentare al Ministero della salute l'istanza per l'inserimento nell'elenco di cui al comma 4, documentano il possesso dei requisiti di cui al comma 3, indicano gli stabilimenti interessati alla lavorazione, al frazionamento e alla produzione dei medicinali derivati da plasma nazionale e producono le autorizzazioni alla produzione e le certificazioni rilasciate dalle autorità competenti» e che con decreto del Ministro della salute sono definite le

modalita' per la presentazione e per la valutazione, da parte dell'Agenzia italiana del farmaco, delle istanze;

Vista la legge 28 marzo 2001, n. 145, recante «Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignita' dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonche' del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/94/CE» e, in particolare, gli articoli 50, 52-bis, 53;

Visto, altresì, il decreto del Ministro della salute 18 marzo 1996 recante «Modalita' per la vigilanza sulle officine di produzione, centri di saggio e di sperimentazione (area dei farmaci)» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 73 del 27 marzo 1996;

Ritenuto di dover modificare il decreto del Ministro della salute 12 aprile 2012 recante «Modalita' per la presentazione e valutazione delle istanze volte ad ottenere l'inserimento tra i centri e le aziende di produzione di medicinali emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le regioni e le province autonome per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 26 giugno 2012, n. 147, emanato in attuazione del previgente art. 15, comma 5, della legge 21 ottobre 2005, n. 219;

Tenuto conto che, ai fini della stipula delle convenzioni con le regioni e le province autonome per la lavorazione del plasma raccolto in Italia, le aziende di frazionamento e di produzione dei medicinali emoderivati devono possedere i requisiti di cui all'art. 15, comma 3, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, così come modificato dall'art. 19, comma 3, della legge 5 agosto 2022, n. 218 e rispondere alle disposizioni di cui all'art. 15, commi 6, 7 e 8 della medesima legge 21 ottobre 2005, n. 219;

Decreta:

Art. 1

1. Ai fini dell'adozione del decreto del Ministro della salute di cui all'art. 15, comma 4, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, sono definite le modalita' per la presentazione da parte degli interessati e per la valutazione da parte dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) delle istanze volte ad ottenere l'inserimento tra le aziende autorizzate alla stipula delle convenzioni. L'istanza deve essere presentata al Ministero della salute, Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ufficio 7, viale Giorgio Ribotta, n. 5 - 00144 - Roma.

2. Entro novanta giorni dalla pubblicazione del presente decreto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana ed entro il 30 settembre di ogni anno potranno essere presentate le istanze da parte delle aziende di frazionamento e di produzione di medicinali emoderivati interessate ad essere individuate tra quelle autorizzate

alla stipula delle convenzioni; potranno essere, altresì, presentate modifiche e/o integrazioni alle istanze già presentate. Entro centottanta giorni dalle scadenze di cui al precedente periodo, il Ministero della salute, sentiti il Centro nazionale sangue e la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, provvede all'approvazione dell'elenco delle aziende autorizzate alla stipula delle convenzioni.

3. Le aziende, sotto la responsabilità del proprio legale rappresentante, allegano all'istanza la documentazione attestante il possesso dei requisiti di cui all'art. 15, commi 3 e 5 della legge 21 ottobre 2005, n. 219 che stabilisce che le aziende si avvalgono di stabilimenti di lavorazione, frazionamento e produzione ubicati in Stati membri dell'Unione europea o in Stati terzi che sono parte di accordi di mutuo riconoscimento con l'Unione europea, nel cui territorio il plasma ivi raccolto provenga esclusivamente da donatori volontari non remunerati, nonché la documentazione ai sensi degli articoli 50, 52-bis e 53 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Tali stabilimenti sono autorizzati alla lavorazione, al frazionamento del plasma e alla produzione di medicinali emoderivati dalle rispettive autorità nazionali competenti, secondo quanto previsto dalle vigenti disposizioni nazionali e dell'Unione europea.

4. Essi documentano, altresì, di possedere i seguenti requisiti:

- a) adeguate dimensioni industriali;
- b) ciclo lavorativo ad avanzata tecnologia;
- c) processo di lavorazione, frazionamento del plasma e produzione di medicinali emoderivati effettuati in stabilimenti ubicati in Stati membri dell'Unione europea o in Stati terzi che sono parte di accordi di mutuo riconoscimento con l'Unione europea, nel cui territorio il plasma ivi raccolto provenga esclusivamente da donatori volontari non remunerati;
- d) autorizzazione all'immissione in commercio in Italia (AIC) dei medicinali emoderivati;
- e) idoneità degli stabilimenti alla lavorazione secondo le vigenti norme nazionali ed europee.
- f) autorizzazione degli stabilimenti alla lavorazione, al frazionamento del plasma e alla produzione di medicinali emoderivati rilasciata dalle rispettive autorità nazionale competenti, secondo quanto previsto dalle vigenti disposizioni nazionali e dell'Unione europea.

5. La specifica dei requisiti, di cui al comma 3, è riportata nell'allegato 1 che costituisce parte integrante del presente decreto.

6. L'AIFA valuta le istanze di cui ai commi 2 e 3 e trasmette, entro novanta giorni dalla data di ricevimento della documentazione da parte del Ministero della salute, le risultanze della valutazione alla Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute. Il Ministero della salute, ai fini dell'emanazione del decreto di cui all'art. 15, comma 4, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, si avvale del supporto tecnico scientifico del Centro nazionale sangue.

7. Nel caso in cui le attestazioni relative alla documentazione sul possesso dei requisiti di cui al comma 3 del presente articolo risultino false o mendaci si applicano le sanzioni previste dall'art. 76 del decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n.

445.

8. All'attuazione del presente decreto si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

9. Il presente decreto sostituisce integralmente il decreto del Ministro della salute 12 aprile 2012 recante «Modalita' per la presentazione e valutazione delle istanze volte ad ottenere l'inserimento tra i centri e le aziende di produzione di medicinali emoderivati autorizzati alla stipula delle convenzioni con le Regioni e le Province autonome per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 147 del 26 giugno 2012.

Il presente decreto e' trasmesso agli organi di controllo per gli adempimenti di competenza ed entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 5 dicembre 2022

Il Ministro: Schillaci

Registrato alla Corte dei conti il 27 dicembre 2022
Ufficio di controllo sugli atti del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, del Ministero dell'istruzione, del Ministero dell'universita' e della ricerca, del Ministero della cultura, del Ministero della salute, reg. n. 3277

Allegato 1

Requisiti di cui all'art. 1, comma 3.

a) Adeguate dimensioni industriali.

Tale requisito attiene alle seguenti dimensioni del processo industriale:

fase di pre-lavorazione:

capacita' di ritiro, stoccaggio e trasferimento del plasma nazionale conferito nell'impianto di lavorazione;

fase di trasformazione:

documentata capacita' di garantire processi di lavorazione del plasma nazionale che ne evitino il mescolamento con plasma di altra origine, adeguatamente documentata, con particolare riferimento a: come previsto dalla normativa europea vigente, a:

1) specifico impianto utilizzato per la lavorazione;

2) origine, finalita' produttive e descrizione delle diverse tipologie di plasma immesse in lavorazione;

3) strategia di sicurezza adottata al fine di minimizzare i rischi derivanti da agenti infettivi e da agenti infettivi emergenti;

4) aspetti di riduzione virale e/o controlli per gli agenti infettivi, o surrogati;

5) capacita' di riduzione virale del processo di produzione;

6) rischi di contaminazione crociata fra i lotti di produzione.

fase di distribuzione:

capacita' di stoccaggio e di consegna/spedizione dei prodotti

finiti.

Il possesso dei requisiti di cui alla presente lettera e' attestato, sotto la propria responsabilita' dal legale rappresentante dell'azienda e deve essere specificato, per ognuna delle suddette fasi, in termini quantitativi e qualitativi.

b) Processo di lavorazione, frazionamento del plasma e produzione di medicinali emoderivati effettuati in stabilimenti ubicati in Stati membri dell'Unione europea o in Stati terzi che sono parte di accordi di mutuo riconoscimento con l'Unione europea, nel cui territorio il plasma ivi raccolto provenga esclusivamente da donatori volontari non remunerati.

Il possesso di tale requisito e' attestato, sotto la propria responsabilita', dal legale rappresentante dell'azienda, il quale e' tenuto a dichiarare:

1) Lista degli stabilimenti di lavorazione, frazionamento del plasma e della produzione di farmaci emoderivati;

2) l'ubicazione (citta' e Paese) dello/degli stabilimento/i nel/i quale/i l'azienda intende effettuare la lavorazione, il frazionamento del plasma nazionale e la produzione di medicinali emoderivati;

3) che, nello Stato ove ha sede ciascun stabilimento, di cui al precedente punto 1, il plasma raccolto provenga esclusivamente da donatori volontari non remunerati.

c) Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) in Italia dei farmaci emoderivati.

Il possesso di tale requisito e' attestato, sotto la propria responsabilita', dal legale rappresentante dell'azienda, il quale e' tenuto a fornire la lista delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) in Italia di farmaci emoderivati, specificando per ognuna di esse la tipologia della procedura di registrazione.

d) Idoneita' degli stabilimenti alla lavorazione secondo le vigenti norme nazionali ed europee.

Il possesso di tale requisito e' attestato dalla presentazione dell'autorizzazione alla produzione e dell'ultimo certificato Buone pratiche di fabbricazione (Good Manufacturing Practices - GMP) validi, rilasciati dall'autorita' competente del/i Paese/i dell'Unione europea ove sono ubicati gli stabilimenti utilizzati per la produzione dei medicinali emoderivati da plasma nazionale.

e) Documentazione da allegare all'istanza dalle aziende per essere inserite nell'elenco ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

1) Indicazione delle operazioni di produzione, anche parziali, e di controllo che devono essere autorizzate associandole alle rispettive forme farmaceutiche secondo lo schema riportato nella Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information emessa da EMA (1) ;

2) Copia dell'atto notarile concernente la costituzione della societa'/copia del provvedimento di riconoscimento come ente di diritto pubblico;

3) Copia dell'atto di istituzione dell'officina farmaceutica (nel solo caso di enti pubblici);

4) Certificato di iscrizione alla C.C.I.A.A. (2) dal quale risulta che la societa' svolge attivita' produttive nel settore dei medicinali, con dichiarazione di vigenza/dichiarazione, al fine della

non obbligatorietà di iscrizione alla C.C.I.A.A., da cui risulti che l'ente pubblico non ha per oggetto esclusivo o principale attività commerciale;

5) Certificato di attribuzione del codice fiscale;

6) Nomina, in originale, della persona qualificata da parte della società/copia dell'Atto di nomina, in caso di ente pubblico;

7) Dichiarazione, in originale, della persona qualificata ad accettare l'incarico e di svolgere la propria attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa o dell'ente pubblico;

8) Relazione tecnica firmata dalla persona qualificata, redatta ai sensi del decreto del Ministro della salute 18 marzo 1996 e del Volume 4 - Parte III di Euralex «Site Master File» e comprensiva di: Organigramma nominativo (figure chiave); planimetrie dei reparti e dei laboratori CQ con l'indicazione dei lay-out (flussi del personale e dei materiali); planimetrie con l'indicazione delle eventuali aree classificate; elenco delle attrezzature di produzione e delle apparecchiature di controllo; Validation Master Plan con elenco delle convalide; elenco delle Procedure Operative Standard (POS); descrizione dei sistemi informatici ad impatto GMP;

9) Dichiarazione sostitutiva di certificazione relativa alla qualità di legale rappresentante della società;

10) Attestazione del versamento ai sensi del decreto del Ministro della salute 6 dicembre 2016 «Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate», il quale dovrà essere eseguito secondo le modalità indicate dal «Sistema versamento tariffe» sul sito istituzionale AIFA.

Per l'attivazione di nuove officine interessate alla produzione/importazione di sostanze attive componenti emoderivati, le aziende devono presentare le istanze seguendo le medesime modalità previste per l'autorizzazione delle officine ai sensi degli articoli 50 e 52-bis del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. La documentazione richiesta ai fini della valutazione delle istanze è la seguente:

1) In caso di produzioni parziali della sostanza attiva specificare esclusivamente le attività effettuate dall'officina; in caso di importazione specificare se l'officina effettua anche controlli di qualità e rilascio del lotto;

2) Specificare per ogni sostanza attiva l'oggetto dell'istanza, il nome INN (3) in lingua italiana e in lingua inglese o in loro assenza il nome chimico IUPAC (4), specificando l'eventuale requisito speciale e la tipologia di produzione. Nel caso di produzione parziale indicare gli step da autorizzare. Nel caso di importazione specificare: nome, indirizzo, zip code, città, stato/provincia, Paese dell'officina di produzione extra - UE;

3) Copia dell'atto notarile concernente la costituzione della società;

4) Certificato di iscrizione alla C.C.I.A.A., con dichiarazione di vigenza (dal quale risulta che la società intende svolgere attività produttive nel settore dei medicinali);

5) Certificato di attribuzione del codice fiscale;

6) Nomina, in originale, della persona qualificata da parte della società/copia dell'atto di nomina, in caso di ente pubblico;

7) Dichiarazione, in originale, della persona qualificata attestante l'accettazione dell'incarico e di svolgere la propria attivita' con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'azienda;

8) Autocertificazione rilasciata dal legale rappresentante della societa' concernente il possesso di tutte le necessarie autorizzazioni, con particolare riferimento alla sicurezza dei lavoratori e ai requisiti di abitabilita' e antincendio;

9) Dichiarazione rilasciata dalla persona qualificata attestante la conclusione delle attivita' di convalida degli impianti e del processo di produzione e di cleaning (tre lotti standard per ogni sostanza attiva);

10) Dichiarazione da parte della persona qualificata dell'avvenuto deposito del ASMF (5) e della conformita' del processo produttivo a quanto dichiarato nel ASMF depositato in AIFA (nel caso specifico di sostanze attive componenti emoderivati far riferimento alla parte 3.2.S. del CTD (6));

11) Site Master File (SMF) redatto secondo lo standard definito nella Parte III delle EU GMP; in sua assenza devono essere fornite almeno le informazioni inserite nel decreto del Ministro della salute 18 marzo 1996, organigramma, elenco delle Procedure Operative Standard (POS), planimetrie indicanti i flussi del personale e dei materiali, le eventuali aree classificate e lay-out dei locali di produzione con ubicazione delle apparecchiature, Validation Master Plan;

12) Attestazione del versamento ai sensi del decreto del Ministro della salute 6 dicembre 2016 eseguito secondo le modalita' indicate dal «Sistema versamento tariffe» sul sito istituzionale di AIFA.

Nel caso di modifiche dell'autorizzazione di officine di produzione/importazione di sostanze attive componenti emoderivati, le richieste devono essere inoltrate utilizzando, per i casi specifici, i moduli:

Mod. 392/03 produzione di nuova sostanza attiva;

Mod. 392/02 importazione di nuove sostanze attive;

Mod. 392/05 produzione di nuove sostanze attive per sperimentazioni cliniche di fase III e/o per bioequivalenza.

La modulistica completa per la presentazione delle istanze di produzione/importazione di sostanze attive componenti emoderivati, soggette a regime di autorizzazione, da inoltrare all'Ufficio GMPAPI (7) e' disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA alla pagina «Modulistica GMP Materie Prime» al seguente link <https://www.aifa.gov.it/modulistica-gmp-materie-prime>

La mancata presentazione della documentazione di cui ai punti c), e) ed f) non consente la valutazione dell'istanza ai fini dell'individuazione dell'azienda nell'elenco delle aziende autorizzate alla stipula delle convenzioni di cui al comma 2.

(1) EMA: European Medicines Agency

(2) C.C.I.A.A.: Camere di commercio

(3) INN: International Nonproprietary Name

- (4) IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry
- (5) ASMF Active Substance Master File
- (6) CTD Common technical document
- (7) Ufficio GMPAPI: Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime