



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI
E LE AUTONOMIE

Ufficio per il coordinamento delle attività della segreteria
della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato,
le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

CONFERENZA DELLE REGIONI
E DELLE PROVINCE AUTONOME
10 Apr 2018
Prot. n. 1747/CSR

Servizio "Sanità, lavoro e politiche sociali"

Codice sito 4.10/2018/32/CSR

Presidenza del Consiglio dei Ministri
DAR 0005096 P-4.37.2.10
del 10/04/2018



19518885

Al Presidente della Conferenza delle Regioni e
delle Province autonome

c/o CINSEDO
conferenza@pec.regioni.it

All'Assessore della Regione Piemonte
Coordinatore Commissione salute
assessore.sanita@cert.regione.piemonte.it
commissione.salute@cert.regione.piemonte.it

All'Assessore della Regione Emilia-Romagna
Coordinatore Vicario Commissione salute
sanita@postacert.regione.emilia-romagna.it

Ai Presidenti delle Regioni e delle Province
autonome di Trento e Bolzano
(CSR PEC LISTA 3)

Al Ministero dell'economia e delle finanze
- Gabinetto
ufficiodigabinetto@pec.mef.gov.it
- Dipartimento della Ragioneria Generale
dello Stato - Coordinamento delle attività
dell'Ufficio del Ragioniere generale dello
Stato
**rgs.ragionieregenerale.coordinamento@pec.
mef.gov.it**

E p.c. Al Ministero della salute
- Gabinetto
gab@postacert.sanita.it
- Direzione generale della prevenzione sanitaria
dgprev@postacert.sanita.it

Oggetto: Parere, ai sensi dell'articolo 2, comma 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sullo schema di decreto di modifica e integrazione del Ministro della salute 2 dicembre 2016, recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti".



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI
E LE AUTONOMIE

Ufficio per il coordinamento delle attività della segreteria
della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato,
le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

Il Ministero della salute, con nota in data 6 aprile 2018, ha trasmesso, per l'acquisizione del parere in sede di Conferenza Stato-Regioni, lo schema di decreto di modifica e integrazione del Decreto del Ministro della salute del 2 dicembre 2016 indicato in oggetto.

Nel comunicare che la suddetta documentazione è disponibile sul sito www.statoregioni.it con il codice: 4.10/2018/32, si chiede alla Regione Piemonte, Coordinatrice della Commissione salute, di voler comunicare il relativo assenso tecnico, al fine dell'iscrizione del punto all'ordine del giorno della prima seduta utile della Conferenza Stato – Regioni.

Il Direttore dell'Ufficio
Gens. Adriana Piccolo

LD

pic

Attesse:
per favore
per AP

D. D. 302 CAI
0-4-18



Ministero della Salute
Ufficio di Gabinetto

Ministero della Salute
GAB
0003581-P-06/04/2018
I.4.c.b/4



275528439

Presidenza del Consiglio dei Ministri
Conferenza permanente per i rapporti
tra lo Stato, le regioni e le Province autonome
di Trento e di Bolzano
statoregioni@mailbox.governo.it

e p.c.

Direzione generale della prevenzione sanitaria
Ufficio VII

Ufficio Legislativo

LORO SEDI

N
.....
Risposta al Foglio del
N
.....

All.: 2

OGGETTO: Schema di decreto di modifica e integrazione del decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2016, recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti".

Si trasmette lo schema di decreto in oggetto, unitamente alla relazione illustrativa, da sottoporre alla Conferenza permanente per i rapporti tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano al fine di acquisirne il parere ai sensi dell'articolo 2, comma 4, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, auspicando che detto provvedimento possa essere inserito nell'ordine del giorno della prima seduta utile.

Il Capo di Gabinetto

Presidenza del Consiglio dei Ministri
DAR 0004948 A-4.37.2.10
del 06/04/2018



19490937

GP/pm



Ministero della Salute

*Modifiche e integrazione al decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2016 recante
"Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti"*

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Vista la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante «Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati» e successive modifiche ed integrazioni ed in particolare, l'articolo 16, comma 1, che prevede che l'importazione, l'esportazione del sangue e dei suoi prodotti per uso terapeutico, profilattico e diagnostico e la lavorazione del plasma per conto terzi affidata da committenti esteri, sono autorizzate dal Ministero della salute secondo le modalità stabilite con apposito decreto, sentito il Comitato tecnico sanitario – Sezione tecnica per il sistema trasfusionale;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE» e successive modificazioni e integrazioni;

Visto il decreto del Ministro della salute 31 marzo 2008, recante «Prescrizioni e procedure tecniche per l'esecuzione dei controlli dei lotti di medicinali immunologici e di medicinali derivati dal sangue e dal plasma umani», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 16 aprile 2008, n. 90;

Visto il Regolamento n. 1234/2008 della Commissione del 24 novembre 2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari e successive modificazioni e integrazioni;

Vista la legge 24 dicembre 2012, n. 228 recante «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge di stabilità 2013), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 29 dicembre 2012, n. 302;

Vista le linee guida C(2013) 2804 del 16 maggio 2013, recanti gli «Orientamenti del 16/05/2013 riguardanti i particolari delle diverse categorie di variazioni, l'applicazione delle procedure di cui ai capi II, II bis, III e IV del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari, nonché la documentazione da presentare conformemente a tali procedure»;

Visto il decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2016, recante «Disposizioni sull'importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 12 gennaio 2017, n. 9;

Visto il decreto del Ministro della salute 6 dicembre 2016, recante “Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 31 gennaio 2017, n. 25;

Vista la comunicazione dell'AIFA, trasmessa a mezzo di posta elettronica il 12 settembre 2017, con cui sono stati richiesti all'FDA degli Stati Uniti d'America taluni chiarimenti in merito ai controlli effettuati dall'FDA stessa nel caso di prodotti oggetto di triangolazioni commerciali e produttive in Paesi terzi diversi da USA;

Vista la comunicazione dell'FDA, trasmessa a mezzo di posta elettronica il 10 ottobre 2017, con cui è stato precisato che l'FDA non effettua gli stessi controlli nei casi di triangolazioni commerciali, mentre gli stessi controlli sono eseguiti sia su prodotti destinati a essere reimportati negli Stati Uniti che per prodotti destinati al mercato globale;

Sentita, al riguardo, l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Ritenuto di aggiornare il citato decreto 2 dicembre 2016 anche nel senso di semplificare talune delle procedure ivi previste, riducendone i termini di conclusione dei procedimenti nonché il numero dei documenti da produrre;

Acquisito il parere del Comitato tecnico sanitario – Sezione tecnica per il sistema trasfusionale nella seduta del 14 febbraio 2018;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome nella seduta del (Rep. Atti n./CSR);

Decreta:

Art. 1

1. Al decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2016, recante «Disposizioni sull'importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 12 gennaio 2017, n. 9, citato in premessa, sono apportate le seguenti modifiche:

a) l'articolo 3 è sostituito dal seguente:

«Art. 3.

(Importazione dei prodotti del sangue destinati alla produzione di medicinali)

1. L'importazione dei prodotti del sangue destinati alla produzione di medicinali a uso umano è autorizzata dall'AIFA, o a questa notificata, ai sensi degli articoli 4, 5 e 6 del presente decreto. Le aziende importatrici devono essere regolarmente e preventivamente autorizzate alla produzione di medicinali emoderivati, ai sensi del Titolo IV del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni e integrazioni.

2. A seguito della presentazione dell'istanza o della notifica dell'importazione dei prodotti del sangue, l'AIFA può chiedere ai soggetti richiedenti la presentazione di ulteriore documentazione a comprova dei requisiti di origine, qualità e sicurezza. Qualora ritenuto necessario, l'AIFA può chiedere informazioni o chiarimenti anche alle Autorità competenti dei Paesi esportatori nonché all'EMA.

3. Nei casi di cui all'articolo 5 del presente decreto, l'AIFA adotta il provvedimento finale secondo le modalità e nei termini descritti allo stesso articolo. In caso di richiesta di integrazione documentale di cui al comma 2, i termini entro cui l'AIFA deve adottare il provvedimento finale sono sospesi fino al ricevimento della documentazione richiesta. L'autorizzazione all'importazione ha validità per un massimo di sei mesi.

4. L'importazione autorizzata dall'AIFA o ad essa notificata può essere eseguita anche in più fasi, di volta in volta documentate e preventivamente comunicate all'USMAF-SASN competente in materia di controlli.

5. L'AIFA può stabilire accordi bilaterali con le Autorità competenti di Paesi terzi al fine di favorire lo scambio di informazioni e semplificare la documentazione da presentare per il rilascio dell'autorizzazione all'importazione.

6. Nell'ambito delle valutazioni della documentazione presentata per l'importazione, l'AIFA può disporre per motivate ragioni che il richiedente sottoponga al controllo di Stato, lotto per lotto, i prodotti del sangue da importare ovvero i pool di plasma da cui essi derivano. Tali controlli devono essere eseguiti presso l'ISS o altro OMCL.

7. L'AIFA può effettuare le ispezioni dei centri in cui si effettuano le fasi di raccolta, controllo, lavorazione (inclusa la separazione degli emocomponenti), congelamento, conservazione, stoccaggio e trasporto, nonché delle officine di produzione ubicati in Paesi terzi, in accordo con la normativa vigente. Le certificazioni rilasciate a tali centri e officine, da parte di altre competenti Autorità europee nei tre anni precedenti, sono tenute in considerazione dall'AIFA al fine di evitare l'eventuale ripetizione di attività ispettive.

8. Al fine di consentire ogni verifica e controllo da parte dell'AIFA, dell'ISS e del CNS, ciascuno per la parte di propria competenza, l'azienda importatrice è tenuta a predisporre e conservare la documentazione relativa all'attività di importazione di cui agli articoli 4, 5 e 6, dalla quale risulti:

a) la completa tracciabilità dei prodotti e dei quantitativi esportati, importati, restituiti ai committenti e distribuiti all'estero;

b) la valutazione periodica della qualità del plasma e dei prodotti intermedi di origine estera, secondo le EU GMP dei medicinali ad uso umano.

9. E' fatto obbligo all'azienda importatrice di informare nel più breve tempo possibile l'AIFA nei casi in cui, in relazione all'attività di importazione dei prodotti del sangue, si possano configurare potenziali rischi per la salute pubblica; in tali casi la ditta importatrice è tenuta a predisporre immediate idonee azioni cautelative.

10. Ove l'importazione di prodotti del sangue sia finalizzata alla produzione di medicinali a uso umano per i quali non sia ancora stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio, a integrazione delle informazioni e della documentazione prevista dagli articoli 4, 5 e 6, il richiedente dichiara lo scopo dell'importazione nonché l'impegno a commercializzare i lotti del prodotto finito a seguito dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dall'autorità competente del Paese di destinazione. La disciplina di cui al presente comma si applica anche alle variazioni di autorizzazioni all'immissione in commercio.”

b) l'articolo 4 è sostituito dal seguente:

“Art. 4

(Importazione di prodotti del sangue le cui caratteristiche sono certificate ai sensi della normativa comunitaria)

1. Le aziende di cui all'articolo 3, comma 1, preventivamente autorizzate alla produzione di medicinali emoderivati, possono importare i seguenti prodotti del sangue:

a) il plasma le cui caratteristiche sono documentate da un PMF certificato dall'EMA, ovvero i prodotti intermedi da esso derivanti, destinati alla produzione di medicinali autorizzati all'immissione in commercio nell'Unione europea;

b) il plasma le cui caratteristiche sono documentate da un PMF certificato da un'Autorità competente di uno Stato membro dell'Unione europea, ovvero i prodotti intermedi da esso derivanti, destinati alla produzione di medicinali autorizzati all'immissione in commercio nell'Unione europea;

c) il plasma le cui caratteristiche sono documentate da un PMF certificato dall'EMA ovvero da un'Autorità competente di uno Stato membro dell'Unione europea destinato alla produzione di medicinali autorizzati all'immissione in commercio esclusivamente in Paesi terzi;

d) i prodotti intermedi, derivanti da plasma le cui caratteristiche sono documentate da un PMF certificato ai sensi della normativa comunitaria, interamente fabbricati in officine di produzione certificate da un'Autorità competente di uno Stato membro dell'Unione europea in accordo alle EU GMP anche se destinati alla produzione di medicinali autorizzati esclusivamente in Paesi terzi;

e) i prodotti finiti autorizzati in uno Stato membro dell'Unione europea diverso dall'Italia ovvero in Paesi MRA, destinati ad essere utilizzati nell'ambito di un processo di produzione di un medicinale;

f) gli intermedi di produzione dei prodotti finiti di cui alla lettera e), destinati ad essere utilizzati nell'ambito di un processo di produzione di un medicinale.

2. Le aziende di cui all'articolo 3, comma 1, presentano un rendiconto annuale delle importazioni di cui al comma 1 del presente articolo, fornendo le informazioni e le dichiarazioni di cui ai punti 1 e 6.1 dell'allegato 1 al presente decreto. Fatto salvo quanto previsto all'articolo 6, nell'ambito della documentazione prodotta per il rendiconto annuale, il richiedente è tenuto a dichiarare, sotto la propria responsabilità, che i dati di cui ai punti 2, 3, 4 e 5 dell'Allegato 1 al presente decreto sono conformi alle relative A.I.C. e al PMF. Resta ferma la possibilità per l'AIFA di chiedere qualunque ulteriore documentazione ritenuta utile ad attestare e documentare la qualità e sicurezza dei prodotti importati.

3. Per il caso di cui al comma 1, lettera b), il richiedente, nel rendiconto annuale di cui al comma 2, è tenuto altresì a indicare i riferimenti autorizzativi e l'Autorità competente responsabile per la certificazione del PMF e per il rilascio dell'A.I.C. in Unione europea dei medicinali che sono prodotti dal plasma o dai prodotti intermedi oggetto di importazione.

4. Per i casi di cui al comma 1, lettere c) e d), nel rendiconto annuale di cui al comma 2, il richiedente è tenuto a dichiarare sotto la propria responsabilità quanto previsto al comma 3, e in aggiunta anche che il processo di produzione e controllo applicato per la produzione dei medicinali registrati esclusivamente in Paesi terzi è equivalente, per quanto riguarda la qualità e la sicurezza, a quello applicato per la produzione dei medicinali registrati in Unione europea.

5. Trenta giorni prima dell'importazione l'azienda notifica all'AIFA almeno i seguenti dati: tipologia di prodotto, numero di lotto, quantità, Paese di origine delle donazioni, dichiarazione di conformità al PMF di riferimento.

6. Le attività di importazione effettuate dall'Azienda sono soggette ad attività di verifica previste ai sensi dell'articolo 53 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

7. Rimane l'obbligo previsto all'articolo 3, comma 9, per l'azienda importatrice, di informare l'AIFA e di predisporre idonee azioni cautelative, nel più breve tempo possibile, nei casi in cui si configurino potenziali rischi per la salute pubblica.

8. Per le verifiche della documentazione del rendiconto annuale presentato ai sensi del presente articolo si applica la tariffa prevista per le variazioni di tipo IA nazionali per ciascun lotto di plasma umano importato e la tariffa prevista per le variazioni di tipo IB nazionali per ciascun lotto di intermedio importato o prodotto finito di cui alla lettera e). Tali tariffe si applicano fino ad un importo massimo corrispondente a 250 lotti di plasma umano importati e 250 di intermedi e prodotti finiti importati. Per i lotti importati eccedenti di plasma umano e di intermedi ovvero prodotti finiti si applica, per ciascuna delle suddette tipologie, una tariffa forfettaria corrispondente a quella prevista per le variazioni di tipo II nazionali”

c) l'articolo 5 è sostituito dal seguente:

“Art. 5

(Importazione di prodotti del sangue le cui caratteristiche sono controllate dall'Autorità competente di un Paese terzo e destinati alla produzione di medicinali da commercializzare esclusivamente al di fuori dell'Unione europea.)

1. La preventiva autorizzazione dell'AIFA è necessaria per l'importazione dei prodotti del sangue le cui caratteristiche sono controllate dall'Autorità competente di un Paese terzo, destinati alla produzione di medicinali da commercializzare esclusivamente al di fuori dell'Unione europea, fatte salve le casistiche disciplinate dal successivo articolo 6.

2. Al fine del rilascio dell'autorizzazione all'importazione, il richiedente deve presentare all'AIFA idonea documentazione tecnico-scientifica contenente gli elementi necessari alla valutazione dell'origine, della qualità e della sicurezza dei prodotti del sangue, di cui ai punti 2, 3, 4 e 5 dell'Allegato 1 al presente decreto. L'AIFA esprime un giudizio di idoneità all'importazione e alla lavorazione nelle officine site in Italia entro sessanta giorni dalla ricezione di una documentazione valida, tenendo conto di quanto previsto dall'Allegato 14 delle Norme di buona fabbricazione (EU GMP) in merito ai programmi di frazionamento effettuati sulla base di un contratto con Paesi terzi. La documentazione si intende validamente presentata scaduto il termine massimo di 14 giorni dalla presentazione dell'istanza da parte del richiedente e salva richiesta di integrazione da parte dell'AIFA da inviarsi entro il citato termine perentorio di quattordici giorni.

3. Qualora i centri di origine ovvero i prodotti da importare siano stati, anche solo in parte, oggetto di valutazione e autorizzazione nell'ambito di procedure registrative da parte di una Autorità competente europea, il richiedente è tenuto a inserire un chiaro riferimento alle predette valutazioni e autorizzazioni, al fine di rendere più agevole la valutazione dell'AIFA. Il richiedente è tenuto inoltre ad indicare le eventuali ispezioni condotte a tali centri da parte di una competente Autorità Europea. Il richiedente è tenuto altresì a fornire un documento riassuntivo sulle principali differenze, rispetto agli analoghi medicinali registrati in Unione europea, in merito ai dati epidemiologici del plasma di origine e al processo di raccolta, produzione e controllo, valutandone l'impatto sulla qualità e sicurezza dei medicinali da ottenere.

4. All'esito del giudizio di idoneità di cui al precedente comma 2, il richiedente è tenuto a presentare all'AIFA singole istanze, alle quali viene allegata la copia del giudizio di idoneità, la documentazione descritta al punto 1 (informazioni generali) e al punto 6 (certificazioni) dell'Allegato 1 al presente decreto, nonché una dichiarazione, ai sensi degli articoli 46 e 47 del decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n. 445, della conformità alla

documentazione tecnica prevista al comma 2. L'AIFA, esaminata l'istanza, corredata dalla relativa documentazione, adotta il provvedimento finale entro trenta giorni.

5. Il richiedente aggiorna annualmente la documentazione tecnico-scientifica di cui al comma 2 e la sottopone alla valutazione dell'AIFA. In allegato alla documentazione tecnico-scientifica presentata in sede di aggiornamento annuale, il richiedente attesta altresì, sotto la propria responsabilità, ai sensi degli articoli 46 e 47 del decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n. 445, che tutti i prodotti ottenuti, compresi gli intermedi, sono stati esportati in Paesi terzi e che nessuna parte dei prodotti importati e lavorati è stata utilizzata per la produzione di medicinali destinati al mercato europeo. L'AIFA esprime entro sessanta giorni dalla ricezione di una documentazione valida, un giudizio di idoneità sulla documentazione tecnico-scientifica presentata. La documentazione si intende validamente presentata scaduto il termine massimo di quattordici giorni dalla presentazione dell'istanza da parte del richiedente e salva richiesta di integrazione da parte dell'AIFA da inviarsi entro il citato termine perentorio di quattordici giorni.

6. Le variazioni introdotte alla documentazione tecnico-scientifica di cui al comma 2 sono comunicate all'AIFA nell'ambito dell'aggiornamento annuale di cui al comma 5. Per la classificazione delle variazioni il richiedente deve fare riferimento al regolamento n. 1234/2008 della Commissione europea e successive modifiche e integrazioni, nonché alla linea guida C(2013) 2804 del 16 maggio 2013. Le variazioni, classificate come tipo IB e tipo II ai sensi del citato regolamento n. 1234/2008, devono essere autorizzate dall'AIFA prima della loro implementazione e possono essere presentate anche separatamente dall'aggiornamento annuale.

7. Nell'ambito delle attività di cui ai commi 2, 5 e 6 del presente articolo e, ove necessario, delle attività ispettive di cui all'art. 3, comma 7, del presente decreto, l'AIFA si avvale del CNS e dell'ISS in relazione ai potenziali rischi associati all'origine, qualità e sicurezza dei prodotti del sangue da importare e da ottenere, secondo modalità operative definite in apposite convenzioni.

8. Tenuto conto delle specifiche competenze, l'ISS esprime il proprio parere su tutte le informazioni inerenti al plasma, agli intermedi, ai medicinali da ottenere e agli stabilimenti di produzione di cui all'Allegato 1; il CNS esprime il proprio parere sulle informazioni inerenti al plasma di cui al punto 2 dell'Allegato 1. L'AIFA trasmette contestualmente al CNS e all'ISS la documentazione prevista dall'Allegato 1. L'invio della richiesta di parere all'ISS e al CNS sospende i termini del procedimento per un massimo di sessanta giorni, entro i quali il CNS e l'ISS sono tenuti a rendere il proprio parere.

9. Le ispezioni, qualora disposte dall'AIFA ai sensi dell'articolo 3, comma 7, sospendono il termine del procedimento per un massimo di novanta giorni, entro i quali l'AIFA comunica agli interessati gli esiti finali ispettivi.”

d) l'articolo 6 è sostituito dal seguente:

“Art. 6

(Importazione dei prodotti del sangue provenienti da centri di raccolta e produzione ubicati sul territorio degli Stati Uniti e del Canada e regolarmente approvati dalla competente Autorità statunitense, destinati alla produzione di medicinali da commercializzare esclusivamente in Paesi Terzi)

1. Le aziende di cui all'articolo 3, comma 1, preventivamente autorizzate alla produzione di medicinali emoderivati, possono importare prodotti del sangue provenienti da centri di raccolta e produzione ubicati sul territorio degli Stati Uniti e del Canada e regolarmente approvati dalla competente Autorità statunitense, destinati alla produzione di medicinali da commercializzare esclusivamente in Paesi Terzi.

2. Le aziende di cui all'articolo 3, comma 1, presentano un rendiconto annuale delle importazioni effettuate, contenente le informazioni e le dichiarazioni di cui ai punti 1 e 6.1 dell'allegato 1 al presente decreto.

3. Nell'ambito della documentazione prodotta per il rendiconto annuale, il richiedente è tenuto a dichiarare, sotto la propria responsabilità, che i dati di cui ai punti 2, 3, 4 e 5 dell'Allegato 1 al presente decreto sono conformi alle relative A.I.C. regolarmente registrate sul territorio degli stessi Stati Uniti, sotto il controllo di US FDA.

4. Nel caso in cui i medicinali ottenuti siano registrati esclusivamente in Paesi terzi diversi dagli Stati Uniti, il richiedente è tenuto a dichiarare, sotto la propria responsabilità:

a) la conformità dei dati di cui ai punti 2, 3, 4 e 5 dell'Allegato 1 al presente decreto al dossier autorizzativo del medicinale da ottenere, indicandone i riferimenti autorizzativi;

b) che il processo di raccolta, controllo e produzione dei medicinali è equivalente, per quanto riguarda la qualità e la sicurezza, a quello applicato per la produzione di analoghi medicinali registrati in USA;

c) che tutto il processo di raccolta, controllo e produzione dei prodotti del sangue effettuato sul territorio degli Stati Uniti è regolarmente ispezionato e autorizzato da parte di US FDA, applicando gli stessi standard di qualità e sicurezza previsti per i prodotti registrati in USA.

5. Sono esclusi dalla fattispecie di cui al comma 4 del presente articolo i prodotti che, sebbene inizialmente provenienti da centri di raccolta e produzione ubicati sul territorio degli Stati Uniti e del Canada, subiscono ulteriori fasi di lavorazione in impianti di produzione e controllo ubicati in altri Paesi terzi; tali prodotti sono disciplinati dall'articolo 5 del presente decreto. Sono altresì esclusi prodotti derivanti da attività di triangolazione commerciale non autorizzate e supervisionate dall'US-FDA.

6. Resta ferma la possibilità per l'AIFA di chiedere qualunque ulteriore documentazione ritenuta utile ad attestare e documentare la qualità e la sicurezza dei prodotti importati.

7. Trenta giorni prima dell'importazione l'azienda notifica all'AIFA almeno i seguenti dati: tipologia di prodotto, numero di lotto, quantità, Paese di origine delle donazioni, dichiarazione di conformità ai relativi dossier di autorizzazione all'immissione in commercio nel Paese di destinazione, fornendone gli estremi autorizzativi.

8. Le attività di importazione effettuate dall'Azienda sono soggette alle attività di verifica previste ai sensi dell'articolo 53 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

9. Rimane l'obbligo previsto all'articolo 3, comma 9, per l'azienda importatrice, di informare l'AIFA e di predisporre idonee azioni cautelative, nel più breve tempo possibile, nei casi in cui si configurino potenziali rischi per la salute pubblica.

10. Per le verifiche della documentazione del rendiconto annuale presentato ai sensi del presente articolo si applica la tariffa prevista per le variazioni di tipo IA nazionali per ciascun lotto di plasma umano importato e la tariffa prevista per le variazioni di tipo IB nazionali per ciascun lotto di intermedio importato o prodotto finito di cui alla lettera e). Tali tariffe si applicano fino ad un importo massimo corrispondente a 250 lotti di plasma umano importati e 250 di intermedi e prodotti finiti importati. Per i lotti importati eccedenti di plasma umano e di intermedi ovvero prodotti finiti si applica, per ciascuna delle suddette tipologie, una tariffa forfettaria corrispondente a quella prevista per le variazioni di tipo II nazionali."

e) All'articolo 11, comma 9, le parole "comma 4" sono sostituite dalle parole "comma 8".

f) All'Allegato 1 - Documentazione da presentare ai sensi del Titolo II, Capo I, artt. 3, 4, 5 e 6, ai fini dell'importazione dei prodotti del sangue destinati alla produzione di medicinali, è soppressa la parte introduttiva e il paragrafo 1 "Informazioni generali" è sostituito dal seguente:

"1. Informazioni generali.

1.1 Base legale per l'importazione; nei casi di applicazione dell'articolo 4 specificare la tipologia in accordo alle casistiche da a) ad f) previste dal comma 1.

1.2. Richiedente (nome, indirizzo e codice fiscale).

1.3. Officina/e di produzione e importazione presso la quale la società richiedente lavora e controlla i prodotti fino all'ottenimento e al rilascio dei prodotti finiti (nome, indirizzo, fase di produzione svolta, riferimenti autorizzativi).

1.4. Denominazione del prodotto (ove applicabile indicare la denominazione della Farmacopea europea e la monografia di riferimento).

1.5. Quantità importata o da importare (volume, massa, attività o altri indicatori).

1.6 Identificativo del numero di lotto

1.7. Contenitori con indicazione del tipo e del numero.

1.8. Paese di provenienza delle singole donazioni.

1.9. Fornitore del plasma (organizzazione responsabile della raccolta, processazione, trasporto e stoccaggio delle donazioni: nome, indirizzo, riferimenti autorizzativi).

1.10 Responsabile del controllo delle donazioni e del plasma pool (nome, indirizzo, riferimenti autorizzativi).

1.11. Ove applicabile, indicazione della/e officina/e di produzione e controllo dell'intermedio di produzione (nome, indirizzo, fase di produzione svolta, riferimenti autorizzativi).

1.12. Eventuali intermediari (nome, indirizzo, tipologia di attività svolta).

1.13. Mezzo di trasporto.

1.14. Frontiera di passaggio e USMAF-SASN.

1.15. Tipologia e quantità di prodotti ottenuti o da ottenere.

1.16. Paesi di destinazione dei prodotti.

1.17. Elenco della documentazione e delle certificazioni allegate.

1.18. Dichiarazione del richiedente di disponibilità della documentazione inerente tutte le informazioni sull'origine, qualità e sicurezza in qualunque momento e per il tempo di conservazione previsto per i relativi controcampioni.

1.19. Nei casi di applicazione dell'articolo 4, dichiarazione del richiedente, ai sensi degli articoli 46 e 47 del decreto del Presidente della Repubblica n. 445/2000, attestante la conformità dei prodotti importati alla documentazione tecnico-scientifica utilizzata a supporto di una A.I.C. rilasciata e ancora in vigore ai sensi del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni e integrazioni, ovvero della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni e integrazioni, così come implementata in uno degli Stati membri dell'UE diversi dall'Italia ovvero del regolamento (CE) n. 726/2004.

1.20 Nei casi di applicazione dell'articolo 5, dichiarazione del richiedente, ai sensi degli articoli 46 e 47 del decreto del Presidente della Repubblica n. 445/2000, attestante la conformità dei prodotti importati alla documentazione tecnico-scientifica prevista nell'ambito dello stesso articolo.

1.21 Nei casi di applicazione dell'articolo 6, comma 3, dichiarazione del richiedente, ai sensi degli articoli 46 e 47 del decreto del Presidente della Repubblica n. 445/2000, attestante che i dati di cui ai punti 2, 3, 4 e 5 dell'Allegato 1 al presente decreto sono conformi alle relative A.I.C. regolarmente registrate sul territorio degli Stati Uniti, sotto il controllo di US FDA.

1.22 Nei casi di applicazione dell'articolo 6, comma 4, dichiarazione del richiedente, ai sensi degli articoli 46 e 47 del decreto del Presidente della Repubblica n. 445/2000, attestante che:

a) la conformità dei dati di cui ai punti 2, 3, 4 e 5 dell'Allegato 1 al presente decreto al dossier autorizzativo del medicinale da ottenere, indicandone i riferimenti autorizzativi;

b) il processo di raccolta, controllo e produzione dei medicinali è equivalente, per quanto riguarda la qualità e la sicurezza, a quello applicato per la produzione di analoghi medicinali registrati in USA;

c) tutto il processo di raccolta, controllo e produzione dei prodotti del sangue effettuato sul territorio degli Stati Uniti e Canada è regolarmente ispezionato e autorizzato da parte di US FDA, applicando gli stessi standard di qualità e sicurezza previsti per i prodotti registrati in USA.

1.23. Dichiarazione della persona qualificata dell'officina di importazione attestante l'assunzione di responsabilità in merito alla verifica dell'idoneità di tutti i requisiti di origine, qualità e sicurezza dei prodotti oggetto di importazione, ai fini della produzione di medicinali emoderivati e della loro conformità alla normativa vigente.

1.24 Nei casi di applicazione dell'articolo 6, copia dell'autorizzazione rilasciata dall'Autorità competente statunitense ai centri.”

g) All'Allegato 1 - Documentazione da presentare ai sensi del Titolo II, Capo I, artt. 3, 4, 5 e 6, ai fini dell'importazione dei prodotti del sangue destinati alla produzione di medicinali, al paragrafo 2 “Informazioni inerenti al plasma” il punto 2.2.1 è sostituito dal seguente:

“2.2.1. Conformità alle monografie della farmacopea europea ovvero a equivalente farmacopea di riferimento”

h) All'Allegato 1 - Documentazione da presentare ai sensi del Titolo II, Capo I, artt. 3, 4, 5 e 6, ai fini dell'importazione dei prodotti del sangue destinati alla produzione di medicinali, al paragrafo 3. “Informazioni inerenti agli intermedi di produzione: In aggiunta alle informazioni inerenti il plasma di origine di cui al punto 2, nel caso di importazione di intermedi, il richiedente è tenuto a presentare le seguenti indicazioni.”, il punto 3.3 è sostituito dal seguente, mentre il punto 3.4 è aggiunto:

“3.3. Copia del certificato GMP di tutte le officine farmaceutiche coinvolte nel processo di produzione, rilasciato dall'Autorità competente del Paese in cui le officine sono ubicate.

3.4 Dichiarazione a firma della Persona qualificata attestante che tutte le officine farmaceutiche coinvolte nel processo di produzione sono conformi alle GMP e che tale evidenza è stata verificata sulla base di audit il cui esito ha confermato la conformità alle GMP.”

i) All'Allegato 1 - Documentazione da presentare ai sensi del Titolo II, Capo I, artt. 3, 4, 5 e 6, ai fini dell'importazione dei prodotti del sangue destinati alla produzione di medicinali, al paragrafo 6. “Certificazioni: l'istanza di autorizzazione deve essere corredata dalla seguente documentazione riferita al tipo di prodotto da importare”, i punti 6.1.1 e 6.1.3 sono sostituiti dai seguenti:

“6.1.1. risultati di negatività dei test di screening dei marcatori virali, e/o di eventuali altri saggi, delle metodiche e dei kit utilizzati in ogni singola donazione, nei mini pool e in ogni pool di plasma secondo la normativa in vigore; eventuali risultati di positività dei pool di plasma.

6.1.3. conformità di tutto il plasma, degli intermedi e dei prodotti da ottenere alle AIC e al PMF di riferimento per i prodotti di cui agli articoli 4 e 6 (fornire lista) ovvero alla documentazione di cui all’articolo 5, comma 2;”

Art. 2

(Clausola di invarianza finanziaria)

1. 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.

Il presente decreto viene trasmesso agli Organi di controllo ed entra in vigore il giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma,

IL MINISTRO
Beatrice Lorenzin



Ministero della Salute

Relazione illustrativa dello schema di decreto del Ministro della salute recante "Modifiche e integrazione al decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2016 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti"

Lo schema di decreto in oggetto trova la sua fonte nell'articolo 16 della legge 21 ottobre 2005 n. 219, che così recita: "L'importazione, l'esportazione del sangue e dei suoi prodotti per uso terapeutico, profilattico e diagnostico e la lavorazione del plasma per conto terzi affidata da committenti esteri, sono autorizzate dal Ministero della salute secondo le modalità stabilite con apposito decreto da emanare entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, sentita la Consulta".

In applicazione della menzionata disposizione legislativa è stato emanato il decreto del Ministero della salute 2 dicembre 2016, recante «Disposizioni sull'importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 12 gennaio 2017, n. 9.

Il presente schema di decreto è stato sottoposto all'esame della Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (ora, Sezione tecnica per il sistema trasfusionale), che ha reso il proprio favorevole parere nella seduta del 14 febbraio 2018 e alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome che ha reso il proprio parere nella seduta del (Rep. Atti n./CSR)

Lo schema di decreto si compone di due articoli: il primo è dedicato alle modifiche apportate al testo del citato d.m. 2 dicembre 2016, mentre il secondo statuisce l'invarianza finanziaria delle disposizioni ivi contenute.

Nel dettaglio, lo schema di decreto apporta le seguenti modifiche.

L'articolo 1, comma 1, lettera *a*), provvede a sostituire l'articolo 3 del citato d.m. 2 dicembre 2016, specificando che possono importare prodotti del sangue unicamente le aziende in possesso di un'autorizzazione alla produzione di emoderivati. Ciò al fine di aumentare la prevenzione di potenziali rischi di *cross contamination* per impianti multipurpose.

In merito all'attività ispettiva, nel confermare che l'AIFA può effettuare le ispezioni dei centri in cui si effettuano le fasi di raccolta, controllo, lavorazione (inclusa la separazione degli emocomponenti), congelamento, conservazione, stoccaggio e trasporto nonché delle officine di produzione ubicati in Paesi terzi (come previsto dal d.m. 2 dicembre 2016), in accordo con la normativa vigente, si prevede (comma 7, secondo periodo) che le certificazioni rilasciate a tali centri e officine, da parte di altre competenti Autorità europee nei tre anni precedenti, sono tenute in considerazione dall'AIFA al fine di evitare l'eventuale ripetizione di attività ispettive.

L'articolo 1, comma 1, lettera *b*), provvede a sostituire l'articolo 4 del citato d.m. 2 dicembre 2016, nell'ottica di snellire il procedimento amministrativo e garantire la continuità delle attività produttive, evitando un'autorizzazione lotto per lotto, per prodotti che hanno acquisito la certificazione europea prevista dalla normativa comunitaria. Infatti i prodotti la cui importazione è disciplinata dall'articolo 4 sono vincolati all'applicazione delle norme europee, e pertanto è possibile prevedere un rendiconto annuale corredato di documentazione esaustiva, nel quale l'Azienda è tenuta a dimostrare il pieno controllo della qualità, sicurezza e tracciabilità delle attività svolte, assumendone la piena responsabilità. L'importazione dei singoli lotti è comunque soggetta a notifica, almeno 30 giorni prima dell'importazione.

3 } Il rendiconto annuale, di fatto, consente ad AIFA di avere una visione complessiva delle attività annuali di importazione di plasma certificato in accordo alla normativa comunitaria, riducendo il carico amministrativo, ma mantenendo piena tracciabilità del livello di qualità dei singoli lotti importati. Sulla base della tipologia di attività di controllo effettuato da AIFA e dalla quantità di lotti valutati nel resoconto annuale le tariffe sono state rimodulate, anche in coerenza con il carico di lavoro svolto da AIFA. In ogni caso, ogni ulteriore verifica di quanto attestato, potrà essere effettuata nelle normali ispezioni GMP. In conclusione si introduce un regime di notifica per prodotti soggetti a norme comunitarie, su cui comunque l'AIFA esercita comunque un controllo puntuale.

4 } L'articolo 1, comma 1, lettera *c*), provvede a sostituire l'articolo 5 del citato d.m. 2 dicembre 2016, prevedendo una riduzione della tempistica, da parte di AIFA, da 60 a 30 giorni per la valutazione delle singole istanze di importazione nella fase successiva a quella di certificazione della documentazione tecnico-scientifica. Inoltre è stata inserita la possibilità che il richiedente possa far riferimento ad attività di verifica effettuata da altre Autorità europee, dandone chiara evidenza.

L'articolo 1, comma 1, lettera *d*), provvede innanzitutto a modificare il titolo dell'articolo 6 del citato d.m. 2 dicembre 2016, riportando quanto previsto nell'articolo 1, comma 136, della legge n. 228 del 2012, che è stato omesso anche nel testo del dicembre 2016. Infatti la disposizione si applica a centri di raccolta statunitensi o canadesi controllati e autorizzati dalla Food and Drug Administration ("Agenzia per gli Alimenti e i Medicinali", abbreviato in FDA), che è la competente autorità statunitense. Pertanto, i prodotti importati dal Canada tal quali, senza preventiva autorizzazione dell'FDA, rientrano nel campo di applicazione dell'articolo 5.

La riformulazione dell'articolo 6, prevede che tutti i prodotti raccolti e controllati sotto l'effettiva vigilanza dell'FDA sono soggetti a un processo semplificato di notifica lotto per lotto, almeno 30 giorni prima dell'importazione, e di rendicontazione annuale in analogia ai prodotti europei di cui all'articolo 4. I prodotti oggetto di triangolazioni commerciali e produttive effettuate in Paesi terzi diversi da USA sono esclusi dal processo semplificato di cui all'articolo 6 e ricadono nell'ambito delle previsioni di cui all'articolo 5. Tale riformulazione si basa anche sulla risposta fornita dall'FDA a seguito di un quesito *ad hoc* formulato dall'AIFA. In tale risposta è dichiarato che l'FDA non effettua gli stessi controlli di vigilanza, previsti per i prodotti a uso interno, nei casi di triangolazioni commerciali.

Con l'articolo 1, comma 1, lettera *e*), si è corretto un refuso presente all'articolo 11, comma 9, del decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2016.

L'articolo 1, comma 1, con le lettere *f*), *g*) *h*) e *i*), sostituisce talune parti dell'Allegato 1 - Documentazione da presentare ai sensi del Titolo II, Capo I, articoli 3, 4, 5 e 6, ai fini dell'importazione dei prodotti del sangue destinati alla produzione di medicinali. In particolare, viene soppressa la parte introduttiva e discorsiva, delle singole dichiarazioni che il richiedente deve fornire, in quanto vengono riportate puntualmente nella sezione successiva dello stesso allegato.

Il paragrafo 1 - Informazioni generali, è stato rivisto nel senso di adattarlo alle modifiche sopra descritte, in particolare tenendo conto della duplice modalità di presentazione della documentazione (istanza secondo articolo 5 e rendiconto annuale secondo gli articoli 4 e 6).

Nel paragrafo 2 - Informazioni inerenti al plasma, è stato modificato il punto 2.2.1 aggiungendo alla dichiarazione di conformità alla Farmacopea europea, la possibilità alternativa di conformità ad altre equivalenti farmacopee nazionali, del Paese di origine del prodotto da importare (o di destinazione del prodotto finito).

Si ritiene opportuno chiarire che l'obbligo di fornire, da parte del richiedente, una dichiarazione a firma della Persona qualificata attestante che tutte le officine farmaceutiche coinvolte nel processo di produzione sono conformi alle GMP deve essere supportato da un *audit* il cui esito abbia confermato la conformità alle GMP. Si ritiene, inoltre, importante l'acquisizione del certificato GMP, anche se rilasciato da un'Autorità competente diversa da quella europea, purché supportata dalla dichiarazione di cui sopra. In tal modo si semplifica il processo di certificazione al di fuori dell'Unione europea, attribuendo però chiara responsabilità alle aziende, all'interno di un quadro regolatorio ben definito.

Al paragrafo 3 - "Informazioni inerenti agli intermedi di produzione: In aggiunta alle informazioni inerenti il plasma di origine di cui al punto 2, nel caso di importazione di intermedi, il richiedente è tenuto a presentare le seguenti indicazioni", è stato sostituito il punto 3.3 ed è stato aggiunto il punto 3.4.

Al paragrafo 6. "Certificazioni: l'istanza di autorizzazione deve essere corredata dalla seguente documentazione riferita al tipo di prodotto da importare", i punti 6.1.1 e 6.1.3 sono sostituiti prevedendo, come detto sopra, la dichiarazione della Persona Qualificata e certificazione GMP rilasciata dall'Autorità competente locale.

Inoltre, considerate le modalità semplificate introdotte per le casistiche disciplinate dagli articoli 4 e 6, si ritiene opportuno che, nel rendiconto annuale, vengano fornite informazioni anche relativamente a eventuali risultati di positività dei pool di plasma (vedere punto 6.1.1).