

Incontro AVIS

“Autosufficienza in plasma e plasmaderivati:
situazione attuale e scenari futuri”

**Aspetti normativi, giuridici, legali,
compresi gli aspetti legati ai bandi, alle gare e ai
contratti, con le Aziende di plasmaderivazione**

Roma, 21 gennaio 2012

*Deanna Calteri
Patrizia Fetta*

RACCOLTA DONAZIONE

SELEZIONE DONATORE

CONTROLLO CLINICO

DONAZIONE

STANDARD

DA AFERESI

Sangue intero

Citoaferesi

Plasmaferesi

Aferesi multipla

PLASMA da aferesi

PREPARAZIONE EMOCOMPONENTI

PLASMA da scomposizione

FRAZIONAMENTO

USO CLINICO

FRAZIONAMENTO



- Albumina 20% 50 ml:
- Gammaglobulina endovenosa (5 gr)
- Fattore VIII 1.000 UI
- Fattore IX 1.000 UI
- Complesso Protrombinico 500 UI
- Antitrombina III 1.000 UI

Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali

1967

LEGGE 14 luglio 1967, n. 592

Raccolta, conservazione e distribuzione del sangue umano. *(GU n.191 del 31-7-1967)*

Art. 1. Il Ministero della sanità emana le direttive tecniche per la organizzazione, il funzionamento ed il coordinamento dei servizi inerenti alla raccolta, preparazione, conservazione e distribuzione del sangue umano per uso trasfusionale nonché alla preparazione dei suoi derivati e ne esercita la vigilanza.

1971

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA 24 agosto 1971, n. 1256

Regolamento per l'esecuzione della legge 14 luglio 1967, n. 592, concernente la raccolta, conservazione e distribuzione del sangue umano.
(GU n.22 del 26-1-1972 - Suppl. Ordinario)

1990

LEGGE 4 maggio 1990, n. 107

Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati. *(GU n.108 del 11-5-1990)*

Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali

LEGGE 4 maggio 1990, n. 107

Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano ed ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati. *(GU n.108 del 11-5-1990)*

Art. 10 c. 3

I centri di produzione di emoderivati non possono essere più di uno ogni 20 milioni di abitanti con dislocazione territoriale da determinarsi in base alle indicazioni del piano sanitario nazionale; devono essere dotati di adeguate dimensioni, essere ad avanzata tecnologia, aver sede in territorio nazionale, svolgere interamente i processi produttivi in impianti di frazionamento e lavorazione situati sul territorio nazionale,

nonché essere in grado di produrre almeno albumina, immunoglobuline di terza generazione e concentrati dei fattori della coagulazione, secondo le più moderne conoscenze relative alla sicurezza trasfusionale del paziente ricevente.

Kedrion Spa finora è stata l'unica Azienda di frazionamento titolata a stipulare convenzioni con le Regioni e PP.AA. italiane per la lavorazione del plasma

Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali

Legge 21 ottobre 2005, n. 219

" Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati "

pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 251 del 27 ottobre 2005

**Un percorso legislativo
di oltre 4 anni**

.....

2005

Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali Legge n. 219/2005, come modificato dalla L. n. 96/2010 – art. 15

Produzione di farmaci emoderivati

1. Il Ministro della salute, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, sentita la Consulta e previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, predispone uno schema tipo di convenzione, in conformità del quale le regioni, singolarmente o consorziandosi fra loro, **stipulano convenzioni** con i centri e le aziende di cui al comma 5 per la lavorazione del plasma raccolto in Italia.
2. Ai fini della **stipula delle convenzioni** di cui al comma 1, i centri e le aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati devono essere dotati di adeguate dimensioni, disporre di avanzata tecnologia, e avere gli stabilimenti idonei ad effettuare il processo di frazionamento nei paesi dell'Unione Europea in cui il plasma raccolto non è oggetto di cessione a fini di lucro ed è lavorato in un regime di libero mercato compatibile con l'ordinamento comunitario. I suddetti centri ed aziende devono produrre i farmaci emoderivati oggetto delle convenzioni di cui al comma 1, dotati dell'autorizzazione alla immissione in commercio in Italia. L'ultimo periodo del comma 5 dell'articolo 15 della legge 21 ottobre 2005, n. 219, e' soppresso.
3. Tali stabilimenti devono risultare idonei alla lavorazione secondo quanto previsto dalle norme vigenti nazionali e dell'Unione europea a seguito di controlli effettuati dalle rispettive autorità nazionali responsabili ai sensi dei propri ordinamenti, e di quelli dell'autorità nazionale.

Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali Legge n. 219/2005, come modificato dalla L. n. 96/2010 – art. 15

Produzione di farmaci emoderivati

4. Gli emoderivati prodotti, autorizzati alla commercializzazione e destinati al soddisfacimento del fabbisogno nazionale, devono derivare da plasma raccolto esclusivamente sul territorio italiano, sia come materia prima sia come semilavorati intermedi. Presso i centri e le aziende di produzione deve essere conservata specifica documentazione atta a risalire dal prodotto finito alle singole donazioni, da esibire a richiesta dell'autorità sanitaria nazionale o regionale.
5. Il Ministro della Salute, con proprio decreto, sentiti la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, il Centro nazionale sangue di cui all'articolo 12 e la Consulta, **individua tra i centri e le aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati quelli autorizzati alla stipula delle convenzioni.**
6. Le convenzioni di cui al presente articolo, **potrebbe essere oggetto di revisione/abrogazione**, cessano dalla data di entrata in vigore della
7. I centri e le aziende di frazionamento e produzione documentano, per ogni lotto di emoderivati, le regioni di provenienza del plasma lavorato nel singolo lotto, il rispetto delle buone pratiche di fabbricazione e di tutte le altre norme stabilite dall'Unione europea, nonché l'esito del controllo di Stato.
8. Gli emoderivati, prima dell'immissione in commercio dei singoli lotti, sono sottoposti al controllo di Stato secondo le direttive emanate con decreto del Ministro della salute, sentita la Consulta

Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali
Legge n. 40/2010 – art. 40, commi 3 e 4

IL PERCORSO DEL PLASMA E DEI PLASMA DERIVATI

3. Trascorsi trentasei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge (pubblicata sulla GU – SO n. 146 del 24.6.2010), la disciplina di cui al comma 2 dell'articolo 15 della legge 21 ottobre 2005, n. 219, come sostituito dal presente articolo, e' rivista alla luce delle evidenze emerse dall'applicazione delle convenzioni di cui al comma 1 dello stesso articolo 15.
4. Il decreto di cui all'articolo 15, comma 5, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, e' adottato entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge.

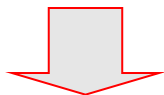
Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali
Legge n. 219/2005 – art. 27, commi 2 e 3

1.omissis.....
2. Fino alla data di entrata in vigore dei decreti di attuazione previsti dalla presente legge restano vigenti i decreti di attuazione della legge 4 maggio 1990, n. 107.
3. Le convenzioni stipulate dalle regioni, ai sensi degli articoli 1, comma 8, e 10, comma 2, della legge 4 maggio 1990, n. 107, sono prorogate fino alla data di entrata in vigore delle nuove convenzioni previste dagli articoli 7, comma 4, e 15, comma 1, della presente legge.

Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali

DIRETTIVA “MADRE”

Direttiva 2002/98/CE
D.Lgs. 261/2007



DIRETTIVE “FIGLIE”

Direttiva 2004/33/CE
DD.MM. 3 marzo 2005

Direttiva 2005/61/CE
D.Lgs. 207/2007

Direttiva 2005/62/CE
D.Lgs. 208/2007

La normativa europea in materia di attività trasfusionali e i relativi atti nazionali di recepimento

2005 - 2007



IL PERCORSO DEL PLASMA E DEI PLASMADERIVATI

Il programma di autosufficienza:

1. Con la presente legge lo Stato detta principi fondamentali in materia di attività trasfusionali allo scopo di conseguire le seguenti finalità:

a) il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati;

.....omissis.....

Evoluzione della normativa nazionale in materia di attività trasfusionali

D. Lgs n. 261/2007 - art. 26, come modificato dalla L. n. 96/2010

IL PERCORSO DEL PLASMA E DEI PLASMADERIVATI

Produzione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma

1. Alla raccolta e al controllo del sangue e del plasma umani da utilizzare per la produzione di medicinali si applica quanto disposto dal presente decreto. Per il raggiungimento degli obiettivi di cui all'art. 2, paragrafo 3, della direttiva 2005/62/CE della Commissione, del 30 settembre 2005, il plasma raccolto in Paesi esteri ed i relativi intermedi, destinati alla produzione di medicinali emoderivati, devono rispondere ai requisiti previsti dalla vigente farmacopea europea ed alle direttive europee applicabili, anche in considerazione di quanto previsto dall'art. 135, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Con modalità da individuare con il decreto di cui all'art. 16, comma 1, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, e nel rispetto degli obiettivi di cui all'art. 110 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, sono comunque ammessi alla lavorazione per la produzione di medicinali emoderivati da commercializzare al di fuori dell'Unione europea il plasma ed i relativi intermedi provenienti dai centri di raccolta e produzione di Paesi terzi. Il decreto di cui al periodo precedente è adottato entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente disposizione.
2. Il Ministro della salute, d'intesa con le regioni e le province autonome, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro nazionale sangue, di cui all'art. 12, comma 1, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, e sentita la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale di cui all'art. 13 della legge medesima, nell'ambito delle risorse disponibili a legislazione vigente, predispone con proprio decreto un programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta ed alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei farmaci plasmaderivati.

IL PERCORSO DEL PLASMA E DEI PLASMADERIVATI

Contesto regolatorio:
NORME SUI FARMACI

Trasposizione
Direttiva 2001/83/CE
e succ. mod.
D.Lgs. 219/2006



**Attuazione della direttiva
2001/83/CE (e successive direttive
di modifica) relativa ad un codice
comunitario concernente i
medicinali per uso umano,
nonché della direttiva 2003/94/CE**

Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali è quello di assicurare la tutela della sanità pubblica garantendo analoghi standard di cure nei Paesi UE.

Questo scopo deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi dei medicinali nella Comunità.

IL PERCORSO DEL PLASMA E DEI PLASMADERIVATI

Contesto regolatorio: NORME SUI FARMACI

- **I plasmaderivati sono farmaci (2001/83/CE)**
- **Devono possedere i requisiti richiesti per gli altri prodotti medicinali**
 - Autorizzazione all'immissione in Commercio (AIC) in accordo alle procedure correnti (Centralizzata, Decentralizzata, Mutuo Riconoscimento e Procedura Nazionale)
 - Autorizzazione dei siti produttivi
 - Qualificazione dei fornitori (ST e UdR)
- **Misure ulteriori**
 - Controllo di stato (Batch release)
 - Plasma Master File



IL PERCORSO DEL PLASMA E DEI PLASMA DERIVATI

Contesto regolatorio: ALTRE LINEE GUIDA

- **EMA (European Medicine Agency)**
 - Guideline on Plasma-derived medicinal product (CPMP/BWP/269/95 Rev. 4) Rev. 4
 - Validation of immunoassays guidelines in PP (HIV, Hep B)
 - Committee for Human Medicinal Products Position statements (WNV, CJD, etc.)
 - Core SPC (specific and normal immunoglobulins, clotting factors, albumin, etc.) – TSE warning statement
 - Clinical investigation Guidelines
- **European Pharmacopoeia**
- **Council of Europe (recommendation No. R (95) 15, 15th Ed.**
- **PIC/S GMP Guide for blood establishments**
- **WHO (World Health Organization)**

L'attuale contesto organizzativo del sistema trasfusionale italiano

LE STRUTTURE

- **21 Strutture Regionali di Coordinamento (SRC) + FF.AA.**
- ***2 Accordi Interregionali Plasma***
- **318 Servizi Trasfusionali**
- **103 Unità di Raccolta**

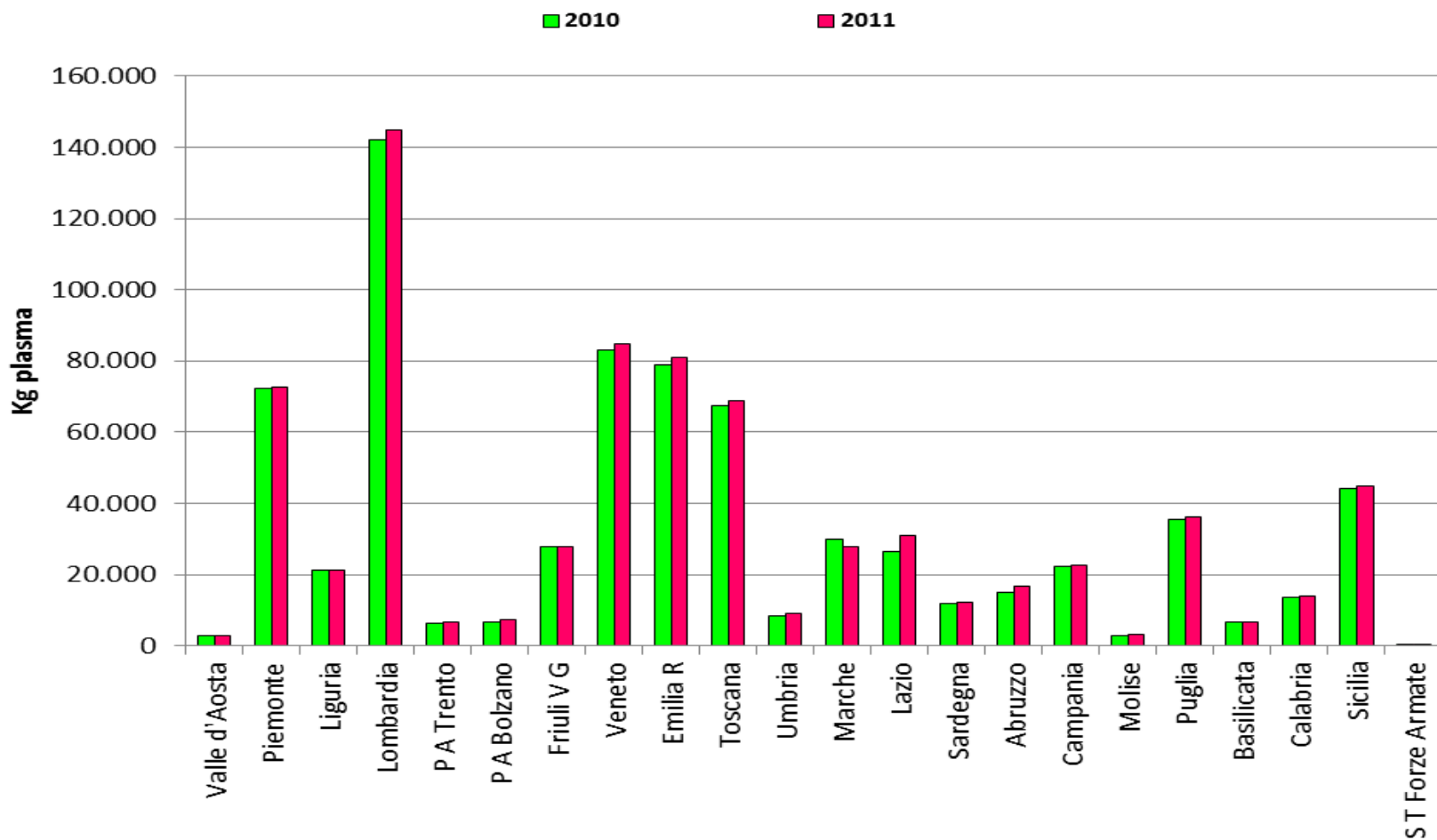
(Fonte: SISTRA)

..... e gli attuali dati

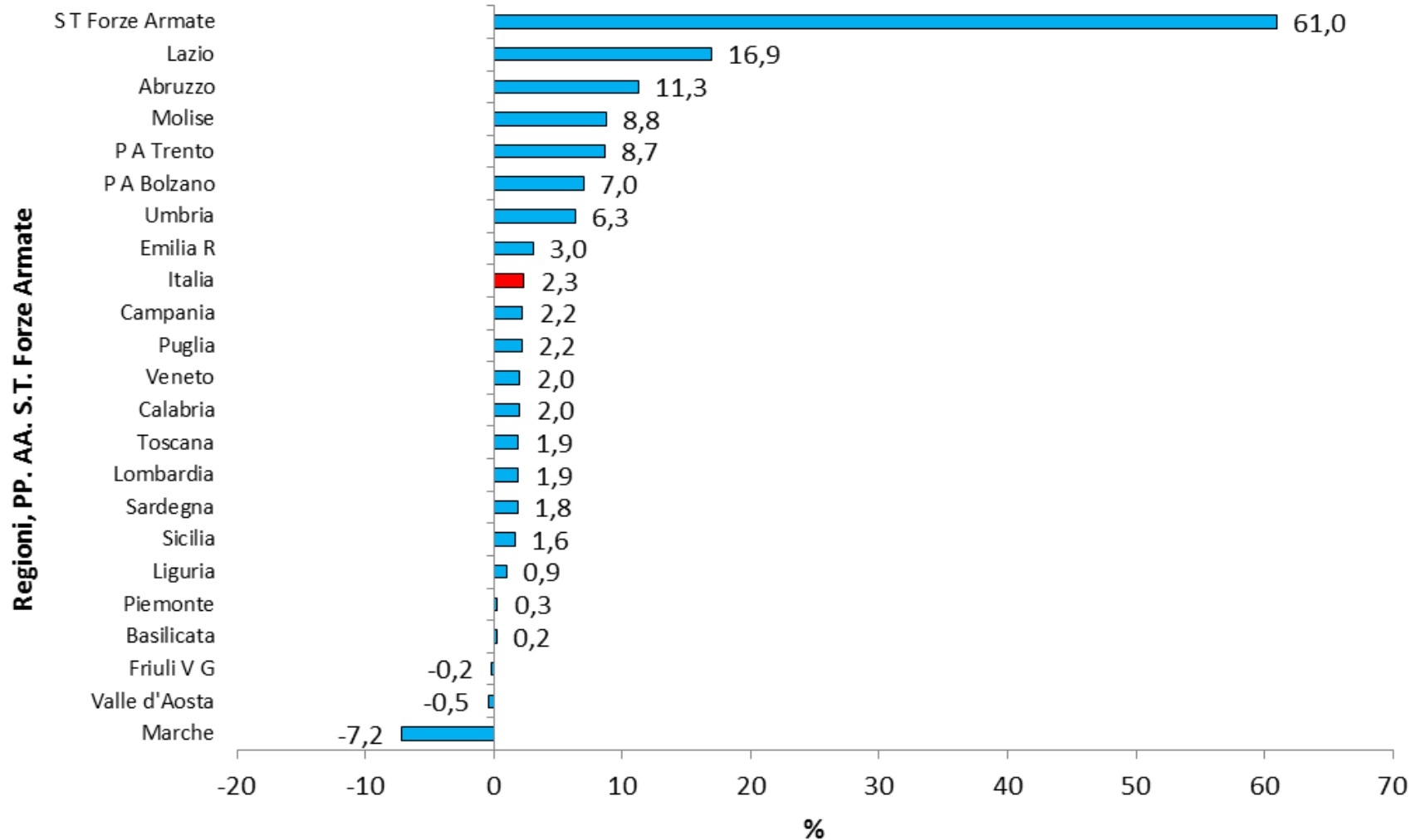
Kg di plasma inviato alla lavorazione farmaceutica nei mesi di gennaio-dicembre 2010 e 2011 e relative variazioni %

Regioni, PP. AA ST Forze Armate	Categoria A			Categoria B			Categoria C			Plasma antiepatite			Totale		
	2010	2011	%	2010	2011	%	2010	2011	%	2010	2011	%	2010	2011	%
Valle d'Aosta	1.192	952	-20,1	1.626	1.853	14,0	2	1	-77,0				2.820	2.806	-0,5
Piemonte	17.624	17.485	-0,8	47.223	45.984	-2,6	7.453	9.011	20,9	108	112	4,0	72.409	72.592	0,3
Liguria	4.789	4.812	0,5	15.861	15.906	0,3	489	620	27,0				21.138	21.339	0,9
Lombardia	40.494	41.272	1,9	81.376	83.418	2,5	19.566	19.796	1,2	801	427	-46,7	142.237	144.913	1,9
P A Trento	1.102	1.585	43,9	5.184	3.245	-37,4	0	1.999					6.286	6.830	8,7
P A Bolzano	431	715	65,8	6.404	4.586	-28,4	0	2.010					6.835	7.312	7,0
Friuli V G	9.208	9.434	2,5	16.752	11.768	-29,7	1.883	6.586	249,8				27.842	27.789	-0,2
Veneto	22.867	23.713	3,7	54.719	30.862	-43,6	5.489	30.183	449,9				83.075	84.758	2,0
Emilia R	20.481	22.571	10,2	45.362	47.302	4,3	12.915	11.283	-12,6				78.757	81.156	3,0
Toscana	25.988	27.677	6,5	41.605	41.194	-1,0	0	6					67.592	68.877	1,9
Umbria	831	839	1,0	7.664	8.195	6,9	0	0					8.495	9.034	6,3
Marche	11.387	10.918	-4,1	17.536	16.096	-8,2	1.186	924	-22,1				30.109	27.938	-7,2
Lazio	2.210	2.393	8,3	22.527	27.257	21,0	1.682	1.241	-26,2				26.418	30.891	16,9
Sardegna	6	182	2.968,8	9.247	9.744	5,4	2.708	2.253	-16,8				11.960	12.179	1,8
Abruzzo	5.126	6.294	22,8	9.972	10.543	5,7	36	2	-93,5				15.134	16.840	11,3
Campania	234	286	22,3	14.252	15.608	9,5	7.831	6.925	-11,6				22.317	22.819	2,2
Molise	543	696	28,2	2.451	2.560	4,5	0	0					2.994	3.256	8,8
Puglia	7.151	7.333	2,5	23.063	23.032	-0,1	5.193	5.805	11,8				35.407	36.170	2,2
Basilicata	1.608	1.876	16,7	3.847	3.401	-11,6	1.056	1.248	18,2				6.511	6.525	0,2
Calabria	713	667	-6,5	12.765	12.946	1,4	200	338	69,1				13.678	13.951	2,0
Sicilia	6.931	7.203	3,9	32.720	35.809	9,4	4.573	1.919	-58,0				44.224	44.931	1,6
ST Forze Armate	12	9	-21,7	59	104	75,9	199	322	61,5				271	436	61,0
Totale	180.925	188.914	4,4	472.213	451.414	-4,4	72.461	102.472	41,4	909	539	-40,7	726.508	743.339	2,3

Plasma inviato alla lavorazione farmaceutica gennaio-dicembre 2010 - 2011



Plasma inviato alla lavorazione farmaceutica scostamenti % gennaio-dicembre 2010 - 2011



**Kg plasma inviati alla lavorazione farmaceutica (2011):
743.339**



Numero di confezioni (2011):

- Albumina 20% 50 ml: 1.680.000
- Gammaglobulina endovenosa (5 gr): 470.000
- Fattore VIII 1.000 UI: 45.000
- Fattore IX 1.000 UI: 7.000
- Complesso Protrombinico 500 UI: 43.000
- Antitrombina III 1.000 UI: 74.000

I prodotti plasmaderivati da conto lavoro distribuiti nel 2011

Numero di confezioni

- Albumina 20% 50 ml: **1.680.000**
- Gammaglobulina endovenosa (5 gr): **470.000**
- Fattore VIII 1.000 UI: **45.000**
- Fattore IX 1.000 UI: **7.000**
- Complesso Protrombinico 500 UI: **43.000**
- Antitrombina III 1.000 UI: **74.000**

Il ciclo del plasma si chiude mediamente a circa 18 mesi dall'inizio dell'anno solare.

IL COSTO DELLA PLASMADERIVAZIONE STIMATO (a Kg plasma 2011) E' PARI A CIRCA 110 MILIONI DI EURO, IVA esclusa (ora 10%).

Il Sistema trasfusionale italiano - Requisiti

Attivazione e completamento percorso nazionale finalizzato alla definizione dei requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta conformi alle nuove normative europee e alla definizione di un modello per l'effettuazione delle visite biennali di verifica (valenza regolatoria!)



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
UFFICIO VIII

Schema di Accordo tra Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sui seguenti documenti:

- A) Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera a) e dell'articolo 19, comma 1, della legge 21 ottobre 2005, n. 219;
- B) Modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, ai sensi dell'articolo 5 del decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261.

VISTA la legge 21 ottobre 2005, n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati", ed in particolare:

- l'articolo 6, comma 1, lettera a), che prevede che, con uno o più accordi tra Governo, regioni e province autonome sanciti dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano venga promossa la uniforme erogazione dei livelli essenziali di assistenza in materia di attività trasfusionali, anche attraverso la qualificazione dei servizi trasfusionali, confermando la natura di struttura pubblica dei presidi e delle strutture addetti alle attività trasfusionali, l'omogeneizzazione e standardizzazione della organizzazione delle stesse nonché delle unità di raccolta, delle frigoemoteche e delle banche degli emocomponenti di gruppo raro e per le emergenze e di cellule staminali, e che vengano definiti, e periodicamente aggiornati sulla base di ulteriori accordi, i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture trasfusionali per gli ambiti territoriali coincidenti almeno con le aziende unità sanitarie locali (ASL);
- l'articolo 19, comma 1, che prevede che, con accordo tra Governo, regioni e province autonome sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, siano definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture trasfusionali e che tali requisiti siano periodicamente aggiornati in relazione all'evoluzione delle esigenze organizzative ed al progresso scientifico e tecnologico del settore;
- l'articolo 12, comma 4, lettera f), che prevede che il Centro nazionale sangue promuova programmi di formazione per l'esercizio dell'attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle regioni;

DECRETO “MILLEPROROGHE”

In attuazione dell'articolo 40, comma 2, della legge 4 giugno 2010, n. 96 e con efficacia proratta fino alla data di entrata in vigore delle disposizioni conseguenti all'Accordo (...) sancito in data 16 dicembre 2010, in conformità allo stesso Accordo,

il Ministro della salute, con propri decreti da emanare entro 30 giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto:

- a) Istituisce l'elenco nazionale dei valutatori per il sistema trasfusionale (...)
- b) definisce (...) le modalità per la presentazione da parte degli interessati e per la valutazione, da parte dell'Agenzia italiana del farmaco, delle istanze rivolte a ottenere l'inserimento fra i centri e le aziende autorizzati alla stipula delle convenzioni;
- c) **disciplina, nelle more della compiuta attuazione di quanto previsto dal citato accordo del 16 dicembre 2010, che comunque dovrà avvenire entro il 31 dicembre 2014, le modalità attraverso le quali l'Agenzia italiana del farmaco assicura l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti da plasma raccolto sul territorio nazionale nonché l'esportazione del medesimo per la lavorazione in Paesi comunitari e l'Istituto superiore di sanità assicura il relativo controllo di stato.**



L'autorizzazione all'immissione in commercio e le procedure di registrazione dei prodotti plasmaderivati

- **DIRETTIVA** 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (Emendata dalle Direttive: 2002/98/EC, 2003/63/EC, 2004/24/EC, 2004/27/EC, 2008/29/EC, 2009/120/EC)
- **DECRETO LEGISLATIVO** 24 aprile 2006, n.219 Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

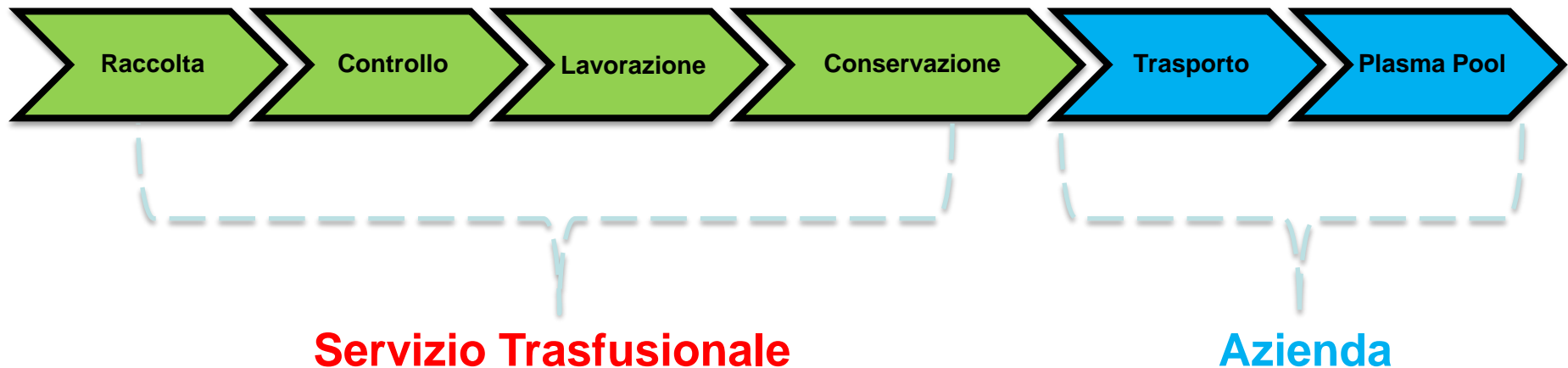
(Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n.726/2004 - Art. 6. comma 1).

L'autorizzazione all'immissione in commercio e le procedure di registrazione dei prodotti plasmaderivati

- La documentazione scientifica presentata dalle aziende deve contenere tutte le informazioni necessarie alla valutazione completa ed esaustiva della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale.
- Per i medicinali plasmaderivati particolare rilievo viene attribuito alla documentazione inerente l'origine delle donazioni del sangue e del plasma umano.
- Per i medicinali derivati dal sangue o plasma umano e in deroga alle disposizioni generali, i requisiti di cui alle “informazioni relative alle materie prime e ai materiali sussidiari”, per le materie prime composte da sangue/plasma umano possono essere raccolte all'interno di un unico documento certificato di riferimento il Plasma Master File (PMF) - Direttiva 2003/63/EC.

IL PLASMA MASTER FILE (PMF)

- Il PMF è un documento a se stante, separato dal dossier di registrazione dei medicinali
- Il PMF comprende tutti i dati scientifici inerenti la qualità e sicurezza del plasma umano rilevanti per i medicinali, gli ausili medici, ed i prodotti di sperimentazione che utilizzano il plasma nella loro produzione.
- I dati coprono tutti gli aspetti dell'utilizzo del plasma, dalla raccolta alla formazione del plasma-pool industriale.



CONTESTO NORMATIVO RELATIVO AI MEDICINALI PLASMADERIVATI

Trasposizione
Direttiva 2003/63/CE
D.M. 24 Settembre 2004



Disposizioni sulle documentazioni da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali ad uso umano in attuazione della direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003

PMF

Trasposizione
Direttiva 2001/83/CE
e succ. mod.
D.Lgs. 219/2006



Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE

IL PLASMA MASTER FILE

Il punto critico del sistema nazionale, a cui deve essere data una risposta urgente, è la predisposizione di un sistema di ispezione e di misure di controllo delle strutture trasfusionali (Unità di Raccolta incluse), senza le quali non può essere predisposta la documentazione di PMF in accordo alle normative nazionali e comunitarie.

NUOVE AIC PER ALBUMINA UMANA E IMMUNOGLOBULINA UMANA PER USO ENDOVENOSO


Ministero della Salute
Istituto Superiore di Sanità
Centro Nazionale Sangue

Via Doria della Pace, 27
00183 Roma
Tel. 06 4990 4953 / 4954
Fax. 06 4990 4975
E-mail: ms@iss.it

Roma, 11 maggio 2011

I.S.S. - C.N.S.
CNS 11/05/2011-0000727

Documento Interno 1

Al Servizi Farmaceutici delle Regioni e Province Autonome
Agli Assessori alla Salute delle Regioni e Province Autonome
Ai Responsabili delle Strutture di Coordinamento per le attività trasfusionali delle Regioni e Province Autonome

E p.c.
Dot.ssa Maria Rita Tamburini
Dirigente Ufficio VIII Trapianti e Sangue
Dott. Fabrizio Oleari
Capo Dipartimento Prevenzione e Comunicazione
Ministero della Salute
Dot.ssa Anna Rosa Maria
Ufficio Valutazione e Autorizzazione
Agenzia Italiana del Farmaco
Prof. Enrico Garaci
Presidente Istituto Superiore di Sanità
AI CIVIS - Coordinamento Interassociativo
Volontari Italiani del Sangue

Oggetto: Nuove denominazioni per i prodotti ALBUMINA UMANA e IMMUNOGLOBULINA UMANA PER USO ENDOVENOSO da plasma raccolto sul territorio nazionale.

Nell'ambito del percorso di qualificazione del sistema trasfusionale italiano, è in corso un percorso di revisione normativa del quadro regolatorio concernente i medicinali plasmaderivati prodotti dal plasma raccolto sul territorio nazionale. In questo contesto, le linee di indirizzo prevedono l'utilizzo di Autorizzazioni all'immissione in Commercio (AIC) ad esclusiva valenza nazionale per i medicinali avverti come materiale di origine il plasma umano raccolto dai servizi trasfusionali italiani.

Tali linee di indirizzo interessano in prima istanza i seguenti principi attivi, fino ad oggi restituiti alle Regioni, proprietarie della materia:

1. ALBUMINA UMANA
2. IMMUNOGLOBULINA UMANA PER USO ENDOVENOSO

Le denominazioni attuali di tali principi "UMAN ALBUMIN" ed "IG VENA" saranno sostituite rispettivamente da "ALBITAL" e "VENTAL", ferma restando l'equivalenza dei processi produttivi e degli standard di qualità e sicurezza dei nuovi prodotti.

Pagina 1 di 2


Centro Nazionale Sangue

I primi lotti di ALBITAL e VENTAL sono stati inviati al Controllo di Stato il 1° aprile 2011 e si prevede il rilascio degli stessi entro la fine del mese di maggio c.a. La distribuzione alle Regioni e PP.AA. che non dispongano di scorte di prodotto in magazzino avverrà a partire dal mese di AGOSTO 2011.

Si ringrazia anticipatamente per l'attenzione posta alla presente e si prega di contattare per ulteriori informazioni il dott. Gabriele Calzani (gcalzani@iss.it, 06 4990 4957).

Distinti saluti.

Il Direttore del Centro Nazionale Sangue
Dott. *Umberto Grazzini*


Raffaello Tacchi
dott. *Gabriele Calzani*


Pagina 2 di 2

Referente amministrativo
dott.ssa Susanna Puddi
Tel. 06 4990 4954
Email: amministrativo@iss.it

SCHEMI DECRETI MINISTERIALI ALLA CONFERENZA DEL 19.1.2012

1. Modalità 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 per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale
2. Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale
3. Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti
4. Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Province autonome e le Aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale

TEMPI

Decreto modalità transitorie AIC

- dalla data di pubblicazione in GU del DM sulle modalità transitorie per le AIC, scatta il "clock-time" di 270 giorni per Kedrion (e, successivamente, per le altre) per presentare all'AIFA il dossier "PMF-like" previsto dal DM stesso.
- tutte le regioni dovranno essere in grado di censire (oltre, ovviamente, ai servizi trasfusionali) le unità di raccolta associative ed i relativi responsabili come previsti dal D. Lgs. 261/2007.
- il progetto "tracciabilità" di cui è capofila la RER è stato finalizzato, come primo obiettivo intermedio, proprio a questo; per cui tutti i coordinamenti regionali hanno il necessario supporto, ove necessario.

TEMPI

Decreto aziende “ammissibili”

Per le aziende c.d. "ammissibili", dalla data di pubblicazione in GU del DM sulla presentazione istanze per l'inserimento nell'elenco di cui al comma 5 dell'art. 15 L. 219/2005, scatta il termine di 30 giorni per la presentazione delle istanze stesse.

Per il CNS, dopo la scadenza dell'avviso per l'ammissibilità, scattano i 90 giorni per la valutazione di competenza per l'ammissibilità delle aziende in relazione al dettato della legge comunitaria 2009 (stabilimenti di frazionamento ubicati sul territorio di Stati membri nei quali non è ammessa la commercializzazione del plasma a fini di lucro - la donazione non remunerata, si ricordi, non c'entra niente) e delle caratteristiche tecniche e di funzionalità previste dal DM.

Il CNS intende costituire formalmente, con apposito decreto CNS, un Gruppo tecnico di valutazione.

LE ESPERIENZE IN CORSO

Gli Accordi Interregionali Plasma:

- integrazione di realtà carenti e realtà eccedenti
- definizione di una politica tariffaria calmiera del mercato

CRITICITA'

- difficoltà nella programmazione
- cambiamento nelle modalità assistenziali

- PRESENTE: situazione scorte

Gli Accordi Regionali:

- programmazione potenzialmente adeguata

CRITICITA'

- difficoltà nell'approvvigionamento da conto lavoro (soprattutto in piccole realtà)
- potenziali carenze/eccedenze con ricorso al mercato

- PRESENTE: situazione non adeguatamente monitorata

IL FUTURO

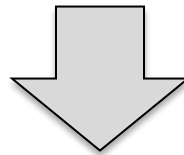
1. definizione strategica dei fabbisogni in termini di plasmaderivati per il territorio di riferimento;
2. definizione delle risorse con riferimento alla raccolta di materia prima (plasma) - un quantitativo significativo di plasma da conferire, stimato tra 50.000 e 200.000 Kg;
3. le azioni di monitoraggio del contratto e i termini di Revisione, non solo di carattere economico;
4. le politiche tariffarie.

IL FUTURO

La data ipotizzabile per l'entrata in vigore dei decreti è marzo 2012.

ITER LEGIS

Controllo preventivo di legittimità della Corte dei Conti



Pubblicazione in G.U.

Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Province autonome e le Aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale – art. 1

1. E' approvato l'unito schema-tipo di convenzione tra le Regioni e Province autonome e i centri o le aziende di frazionamento e di produzione di emoderivati autorizzati ai sensi dell'articolo 15, comma 5, della legge 21 ottobre 2005, n 219, alla lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale ai fini della produzione di medicinali emoderivati, che costituisce parte integrante del presente decreto (allegato A). Detto schema-tipo riporta i contenuti essenziali che devono essere presenti negli atti contrattuali che regolamentano e formalizzano il rapporto tra Regioni e Province autonome e centri o aziende di frazionamento e di produzione di medicinali derivati da sangue o plasma raccolto sul territorio nazionale.
2. 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

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

1) Premesse

- **Committente** è la Regione/Provincia autonoma o associazione di Regioni/Province autonome che conferisce o conferiscono il plasma prodotto nel proprio territorio per la trasformazione industriale del plasma e per la produzione di medicinali emoderivati.
- **Fornitori del servizio** sono i centri ed aziende autorizzati incaricati
- **Lavorazione in conto terzi** (*contract manufacturing*) è la modalità di contratto con il fornitore del servizio
- **Convenzione per produzione di medicinali emoderivati** è la configurazione della fornitura del servizio
- **Codice degli appalti** (Codice dei contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture in attuazione delle direttive 2004/17/CE e 2004/18/CE Decreto legislativo 12 aprile 2006, n. 163 pubblicato nella G.U. n. 100 del 2 maggio 2006 e s.m.i.) è il riferimento per l'espletamento della gara per l'acquisizione del servizio

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

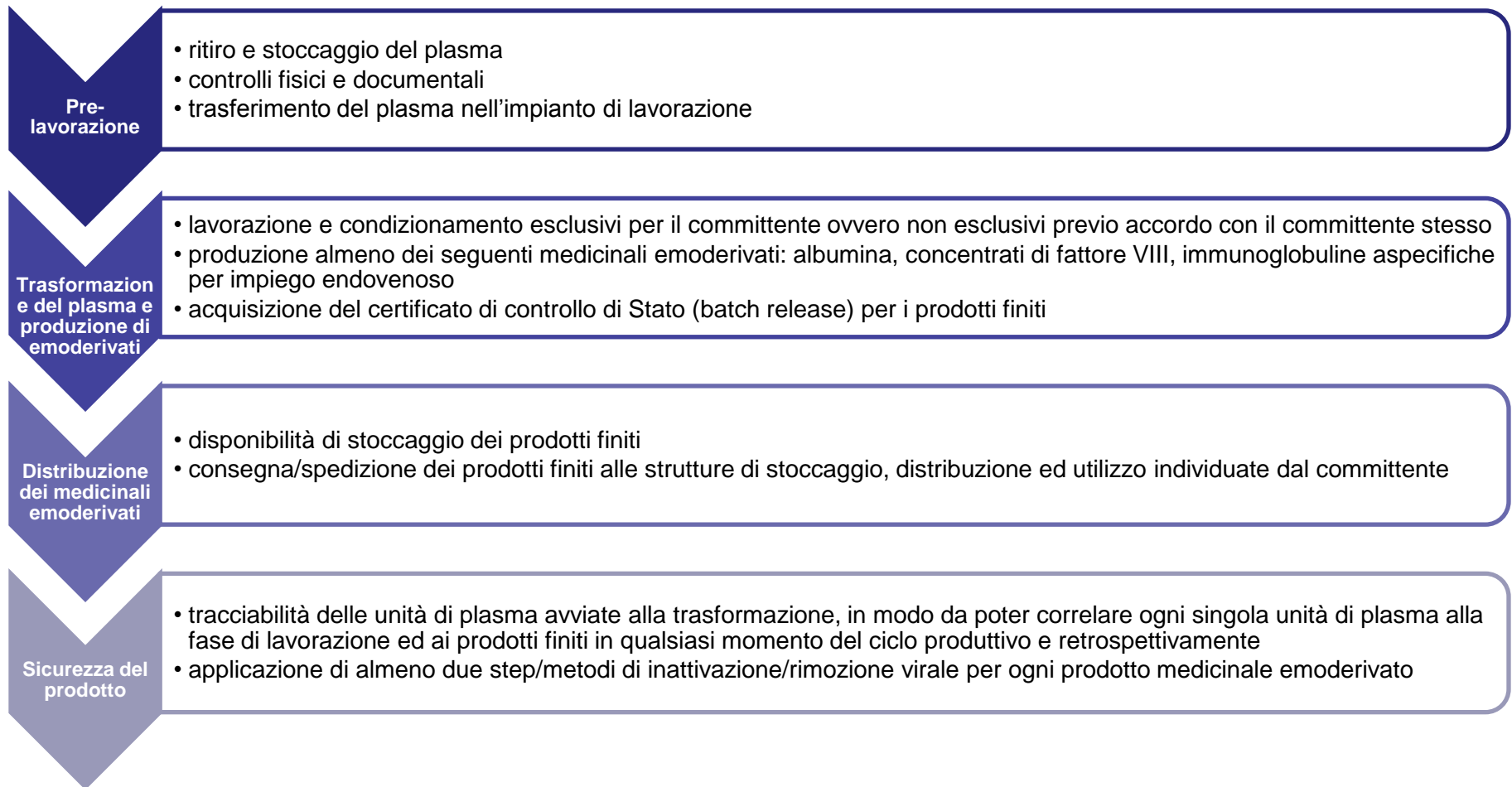
Codice degli appalti (Codice dei contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture in attuazione delle direttive 2004/17/CE e 2004/18/CE Decreto legislativo 12 aprile 2006, n. 163 pubblicato nella G.U. n. 100 del 2 maggio 2006 e s.m.i.):

- **Soglia comunitaria**: 200.000 euro – Regolamento della Comunità Europea (CE) n. 1251 del 30.11.2011, entrato in vigore il 1° gennaio 2012
- **Accordi tra Regioni/Province Autonome** – anche in passato il dubbio è stato personalità giuridica o non personalità giuridica. Allo stato attuale non hanno personalità giuridica autonoma. La stazione unica appaltante (es. Veneto) funziona come “**centrale di committenza**”/**stazione unica appaltante** (unica gara, unico contratto, unico CIG madre e *n* CIG derivati) – art. 33 codice appalti e DPCM 11 giugno 2011 e circolare applicativa.

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

1) Premesse

Le prestazioni del servizio comprendono



**SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI
EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21
OTTOBRE 2005, N 219.**

1) Premesse

Durata del servizio messo a gara:
non inferiore a tre anni.

Il fornitore del servizio ha l'obbligo di continuare il servizio
alle condizioni in essere sino all'espletamento di una nuova
procedura di gara.

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

Qualità delle offerte:

Valutazione con modalità da definire nei capitolati di gara



Elementi:

- volume del lotto minimo e massimo di plasma lavorabile, tipologia dei prodotti ottenibili e rese industriali offerte;
- tempi di produzione e consegna;
- grado di flessibilità dei piani di produzione industriale in relazione alle esigenze del committente;
- programma di investimenti in ricerca e sviluppo con riferimento allo specifico ambito, nel periodo di validità della convenzione;
- disponibilità alla collaborazione con il committente, per il miglioramento continuo delle attività maggiormente influenti sulla qualità dei prodotti e dei servizi;
- tipologia dei prodotti che vengono messi a disposizione dalla trasformazione del plasma conferito;
- servizi logistici offerti con riferimento a tutte le fasi del processo, dal ritiro del plasma alla distribuzione dei prodotti finiti;
- disponibilità di tecnologie e procedure informatiche atte a garantire la gestione informatizzata della tracciabilità del processo;
- sede degli impianti.

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

2) Contenuti essenziali della convenzione

- **Oggetto della convenzione:** lavorazione industriale, da parte dei centri ed aziende autorizzate [“fornitori del servizio”], del plasma prodotto dai STdelle Regioni e Province Autonome [“committente”] ai fini della produzione di medicinali emoderivati.
- **Produzione di medicinali emoderivati:** definita in un piano di produzione quali-quantitativo nel quale, a fronte dell’impegno del committente a rendere disponibile per la lavorazione la quantità di plasma necessario, il fornitore del servizio si impegna a produrre la quantità e la qualità dei medicinali emoderivati richiesti dal committente nei tempi e nelle modalità concordati.

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

2) Contenuti essenziali della convenzione.

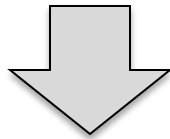
Vincoli delle parti

Divieto per il fornitore di utilizzare:

- il plasma,
- le frazioni intermedie
- i prodotti finiti

la materia prima residuale, scarti

per finalità diverse da quelle previste dalla convenzione, in assenza di accordo con il committente.



Proprietà esclusiva del plasma inviato alla lavorazione industriale, di tutte le specialità farmaceutiche derivate da tale plasma, nonché della materia prima residuale, compresi gli scarti.

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

2) Contenuti essenziali della convenzione.

Obblighi del committente

Qualità e sicurezza del plasma fornito:

- Rispetto dei requisiti di legge su qualità, sicurezza, etichettatura e tracciabilità per raccolta/produzione/validazione/conservazione del plasma
- Conformità del plasma ai requisiti previsti dalla farmacopea europea per produzione e conservazione.

Quantità del plasma:

- Garanzia della disponibilità dei volumi annui del plasma previsti.

Vincoli sulle informazioni:

- Garanzia di riservatezza anche da parte del personale dipendente di informazioni lesive di competitività aziendale – salvezza dei diritti dei terzi in materia di trasparenza.

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

2) Contenuti essenziali della convenzione.

Obblighi generali del fornitore del servizio

Qualificazione produttiva:

- Garanzia di potenzialità produttiva, delle caratteristiche dei propri processi produttivi, certificazione nel piano di produzione del volume del lotto min/max plasma lavorabile, tipologia dei prodotti ottenibili e rese, data di messa a disposizione di ogni lotto.
- Garanzia della totale tracciabilità assicurando in qualsiasi momento l'associazione documentabile della singola donazione ai relativi step produttivi e al singolo prodotto.

Produzione con ciclo separato e controlli:

- Il plasma conferito deve essere lavorato con ciclo autonomo in un processo produttivo separato da lavorazioni di altro plasma di diversa provenienza per evitare miscele/contaminazioni.

Esclusività di restituzione degli emoderivati:

- Le specialità farmaceutiche ottenute dal plasma devono essere restituite al committente nel rispetto tempistica concordata.
- Comunicazione alle SRC del grado di allineamento delle attività produttive al piano di produzione ed eventuali variazioni.
- Disponibilità di documentazione a favore del committente dedicata ai medicinali plasmaderivati per la valutazione periodica della qualità e della tracciabilità.
- Ciascuna spedizione, in caso di importazioni ed esportazioni deve essere accompagnata da dichiarazioni di conformità del plasma all'AIC di riferimento e alla convenzione.

Vincoli contrattuali:

- E' ammissibile il subappalto solo previo accordo contrattuale con il committente nel rispetto della normativa nazionale e comunitaria

Vincoli sulla riservatezza:

- Rispetto della normativa sulla privacy di qualsiasi dato

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

2) Contenuti essenziali della convenzione.

Obblighi ulteriori del fornitore del servizio

- Garantisce le operazioni di ritiro/trasporto del plasma dagli ST fino all'impianto di trasformazione.
- Sostiene costi per il confezionamento e l'imballaggio del plasma.
- Garantisce, se richiesto, attività di magazzinaggio o deposito dei medicinali sino alla distribuzione ed effettiva consegna.

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

2) Contenuti essenziali della convenzione.

Collaborazione committente – fornitore di servizio per il miglioramento della qualità

Si possono prevedere forme di collaborazione per le attività maggiormente influenti su qualità e sicurezza dei prodotti con riferimento a:

- attività trasfusionali di raccolta e produzione del plasma;
- monitoraggio della qualità e della rispondenza delle unità di plasma alle specifiche normative e contrattuali definite;
- promozione dell'appropriatezza di utilizzo dei medicinali e attività di ricerca;
- supporto ad accordi, programmi, progetti per la gestione delle eccedenze.

SCHEMA TIPO DI CONVENZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI EMODERIVATI, AI SENSI DELL'ART 15, COMMA 1, DELLA LEGGE 21 OTTOBRE 2005, N 219.

2) Contenuti essenziali della convenzione.

Inadempienze

Sono adottati specifici criteri per il superamento delle controversie attraverso regolazioni arbitrali e previsione di penali in caso di:

- ritardato ritiro del plasma;
- danneggiamento della materia prima;
- ritardata consegna di prodotti finiti;
- deterioramento dei prodotti finiti per causa del fornitore;
- perdita/non corretta conservazione dei prodotti finiti durante il trasporto;
- minori rese/anomalie della qualità dei prodotti finiti;
- carenza o ritardo di documentazione e trasmissione di informazioni.

Il committente definisce le circostanze di blocco delle attività riconducibili a causa di forza maggiore e le modalità di ricorso a questo criterio, i criteri per la risoluzione delle controversie attraverso l'istituzione di collegio arbitrale con compiti definiti.

In caso di controversia non risolvibile in via bonaria il foro competente è determinato dalla sede del committente.