



# Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E DELL'INNOVAZIONE  
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE  
UFFICIO VIII - ex DGPREV- Sangue e Trapianti

Schema di decreto ministeriale recante: "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale".

## IL MINISTRO

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

- l'articolo 1, che prevede quale finalità della legge medesima il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati;
- l'articolo 2, che include la produzione di farmaci emoderivati tra le attività trasfusionali fondate sulla donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita del sangue umano e dei suoi componenti;
- l'articolo 5, che include tra i livelli essenziali di assistenza sanitaria la lavorazione del plasma per la produzione di farmaci emoderivati e l'invio del plasma stesso ai centri e aziende produttori di emoderivati, convenzionati secondo le modalità di cui all'articolo 15 della legge medesima;
- l'articolo 11, comma 1, che prevede che l'autosufficienza di sangue e derivati costituisce un interesse nazionale sovraregionale e sovraziendale non frazionabile per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle regioni e delle aziende sanitarie;
- l'articolo 12, comma 4, che prevede che il Centro nazionale sangue svolga funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico nelle materie disciplinate dalla stessa legge, con specifico riferimento anche alle specialità farmaceutiche derivate dal sangue, secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell'Unione europea;
- l'articolo 14, che individua specifici strumenti per la programmazione annuale delle attività trasfusionali;
- l'articolo 15, riguardante la produzione nazionale di emoderivati;

**VISTI** i decreti del Ministro della salute 3 marzo 2005, recanti rispettivamente "Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti" e "Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti";

**VISTO** il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante "Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti", ed in particolare l'articolo 3, relativo alle autorità competenti e l'articolo 5, relativo alle ispezioni e misure

controllo sui servizi trasfusionali e unità di raccolta, e l'articolo 26, relativo alla produzione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma;

**VISTO** il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante "Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi";

**VISTO** il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, recante "Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali";

**VISTO** il decreto ministeriale 19 marzo 1998, recante "Disposizioni concernenti medicinali derivati dal sangue o plasma umano", in ordine alla necessità di ricevere informazioni relative ai Paesi di origine e provenienza del sangue, degli emocomponenti e degli emoderivati nonché dati tecnici relativi ai materiali utilizzati nei processi di fabbricazione di specialità medicinali (Plasma Master File);

**VISTO** l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);

**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, ed in particolare l'articolo 136, che prevede disposizioni per l'autosufficienza comunitaria in materia di sangue e plasma umani, nonché l'Allegato 1, parte III, comma 1.1, recante "Medicinali derivati dal plasma";

**VISTO** il decreto del Ministro della salute 24 settembre 2004, recante "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";

**VISTE** le linee guida emanate dai competenti organismi comunitari in materia di plasma come materia prima destinata alla lavorazione industriale;

**VISTO** il decreto del Ministro della salute del 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";

**VISTA** la legge 4 giugno 2010, n. 96, recante "Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - Legge comunitaria 2009", ed in particolare l'articolo 40, comma 2, con il quale sono state introdotte modifiche all'articolo 15, della legge 21 ottobre 2005, n. 219;

**VISTO** l'Accordo tra il Governo e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti e sul modello per le visite di verifica, sancito in sede di Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 16 dicembre 2010;

**VISTA** la legge 26 febbraio 2011, n. 10, recante "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 29 dicembre 2010, n. 225, recante proroga di termini previsti da disposizioni

legislative e di interventi urgenti in materia tributaria e di sostegno alle imprese e alle famiglie”, ed in particolare l’articolo 2, comma 1-*sexies*, lettera c), che prevede che il Ministro della salute, con proprio decreto, “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”;

**CONSIDERATO** che il succitato Accordo 16 dicembre 2010 prevede l’impegno condiviso da parte delle Regioni e Province autonome ad adeguare i servizi trasfusionali e le unità di raccolta ai requisiti minimi definiti e ad effettuare le visite di verifica e misure di controllo previste dall’articolo 5 del decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, entro trentasei mesi dalla disponibilità dell’elenco nazionale di valutatori del sistema trasfusionale di cui all’articolo 2, comma 1-*sexies*, lettera a), della predetta legge 26 febbraio 2011, n. 10;

**CONSIDERATO** che l’attuazione delle disposizioni tecniche concernenti la documentazione delle caratteristiche del plasma nei dossier di autorizzazione all’immissione in commercio (AIC), è subordinata alla completa attuazione del sopracitato Accordo 16 dicembre 2010;

**RITENUTO** necessario disciplinare 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, ivi incluse le modalità e i tempi per garantire in modo sistematico e organico la descrizione delle informazioni inerenti al plasma italiano come materia prima per la lavorazione industriale richieste dalle disposizioni regolatorie vigenti nell’ambito dell’Unione Europea, fino alla completa conformità alle stesse da conseguire entro e non oltre il 31 dicembre 2014;

**CONSIDERATO** che l’effettiva applicazione delle modalità per l’immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma raccolto sul territorio nazionale disciplinate dal presente decreto richiede un periodo transitorio, necessario per l’implementazione delle relative procedure e per la sistematizzazione delle informazioni inerenti al plasma come materia prima per lavorazione industriale;

**CONSIDERATA**, pertanto, nelle more dell’effettiva applicazione delle modalità per l’immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma raccolto sul territorio nazionale disciplinate dal presente decreto, la necessità di consentire l’utilizzo delle attuali autorizzazioni all’immissione in commercio per la produzione di medicinali emoderivati da plasma nazionale ed il Controllo di stato degli stessi da parte dell’Istituto superiore di sanità, al fine di evitare ogni possibile soluzione di continuità nella produzione, e garantire l’autosufficienza regionale e nazionale e la continuità terapeutica;

**RITENUTO**, infine, necessario definire in via preliminare le procedure per l’esportazione e l’importazione del plasma nazionale, dei relativi prodotti intermedi e prodotti finiti, in relazione alle convenzioni di cui all’articolo 15, comma 1, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, in attesa dell’emanazione del decreto di cui all’articolo 16 della medesima legge;

**ACQUISITO** il parere della Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale nella seduta dell’8 settembre 2011;

**ACQUISITO** il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome nella seduta del

## DECRETA

### Articolo 1

1. Nelle more della compiuta attuazione di quanto previsto dall'Accordo tra il Governo e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano del 16 dicembre 2010 concernente i requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta ed il modello per le visite di verifica, è consentito l'utilizzo del plasma umano raccolto dai servizi trasfusionali italiani per la produzione di medicinali emoderivati nell'ambito di una procedura di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ad esclusiva valenza nazionale e che preveda l'utilizzo di solo plasma nazionale. Il Controllo di Stato dei lotti di medicinali derivati da plasma nazionale è effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità.
2. Le Aziende che stipulano le convenzioni con le Regioni e Province autonome di cui all'art. 15, comma 1, della Legge 219/2005, ai fini della produzione e commercializzazione dei medicinali che utilizzano plasma nazionale sono tenute a presentare all'Agenzia Italiana del Farmaco la documentazione relativa alle caratteristiche del plasma nazionale. Il dossier di autorizzazione all'immissione in commercio di tali medicinali, può fare riferimento al medesimo processo di produzione di altri medicinali già autorizzati all'immissione in commercio.
3. La documentazione inerente alle caratteristiche del plasma nazionale di cui al precedente comma 2 deve contenere elementi essenziali, di cui all'allegato al presente decreto, per la valutazione dell'origine, della qualità e sicurezza del plasma nazionale utilizzato per la produzione dei medicinali. Tale documentazione è anche utilizzata dall'Istituto Superiore di Sanità per il controllo del plasma pool nell'ambito del Controllo di stato dei lotti di medicinali derivati dal plasma nazionale.
4. Ai fini della corretta e completa raccolta delle informazioni inerenti alle caratteristiche del plasma nazionale, ivi incluse le informazioni concernenti i dati epidemiologici ed i relativi criteri di rilevazione, il Centro nazionale sangue può emanare specifiche indicazioni e linee guida. Le Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali sono impegnate a promuovere e facilitare presso i servizi trasfusionali operanti nei rispettivi ambiti territoriali la raccolta delle informazioni da parte delle Aziende di cui al comma 2.
5. L'Agenzia italiana del farmaco, al fine di assicurare l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati da plasma nazionale, acquisisce il parere tecnico del Centro nazionale sangue sulla documentazione di cui al comma 3 e sugli aggiornamenti della stessa di cui al comma 6. Al fine di formulare il succitato parere il Centro nazionale sangue può avvalersi dell'Istituto superiore di sanità stabilendo con lo stesso le necessarie sinergie, ferme restando le competenze dell'Istituto Superiore di Sanità di cui al Decreto 19 marzo 1998. Tale parere viene reso dal Centro nazionale sangue entro 90 giorni dalla richiesta pervenuta dall'AIFA.
6. La documentazione inerente alle caratteristiche del plasma di cui al comma 3, è aggiornata a cadenza annuale da parte delle aziende titolari delle AIC, nel rispetto dei requisiti annualmente individuati dal Ministero della salute nell'ambito del decreto di cui all'articolo 14, comma 2, della legge 21 ottobre 2005, n. 219, sulla base delle

indicazioni fornite dal Centro nazionale sangue di concerto con l'Agenzia italiana del farmaco e sentite le Regioni e Province autonome, con l'obiettivo della progressione del sistema trasfusionale verso la completa conformità alle disposizioni vigenti nell'Unione Europea, da conseguire comunque entro e non oltre il 31 dicembre 2014.

7. La mancata soddisfazione dei requisiti previsti ai commi 3 e 6, nonché dei requisiti di cui alle disposizioni vigenti nell'Unione Europea entro il 31 dicembre 2014, comporta l'impossibilità di poter utilizzare il plasma nazionale ai fini della produzione di medicinali emoderivati.
8. Le Aziende che, a tutt'oggi hanno già stipulato le convenzioni con le Regioni e le Province autonome, presentano all'Agenzia italiana del farmaco entro 270 giorni dalla entrata in vigore del presente decreto, la descrizione delle caratteristiche del plasma nazionale di cui al comma 3, al fine dell'inclusione di tale documentazione nelle AIC dei medicinali prodotti e dell'effettuazione del Controllo di stato da parte dell'Istituto superiore di sanità.
9. In attesa della compiuta attuazione di quanto disposto dal comma 1 del presente articolo, per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma raccolto sul territorio nazionale di cui al comma 1 è consentito l'utilizzo delle attuali autorizzazioni all'immissione in commercio per la produzione di medicinali emoderivati da plasma nazionale e l'effettuazione, con le attuali modalità, del Controllo di stato da parte dell'Istituto superiore di sanità:

## **Articolo 2**

1. L'esportazione e l'importazione relativa al plasma nazionale e ai prodotti intermedi e medicinali emoderivati da esso ottenuti, sono regolate nell'ambito delle convenzioni di cui all'articolo 15, comma 1, della Legge 219/2005.
2. Ai fini dell'esportazione ed importazione di cui al comma 1, l'azienda titolare della convenzione accompagna ciascuna spedizione con una dichiarazione di conformità del plasma o dei relativi prodotti intermedi o dei medicinali emoderivati all'autorizzazione all'immissione in commercio di riferimento e alla convenzione di cui è titolare.
3. L'azienda titolare della convenzione di cui al comma 2 tiene a disposizione delle Regioni e Province autonome interessate, del Centro nazionale sangue e dell'Agenzia italiana del farmaco una documentazione dedicata ai medicinali prodotti da plasma nazionale, nella quale risulti la valutazione periodica della qualità dei medicinali e del plasma di origine nazionale, secondo le Norme di Buona Fabbricazione dei medicinali ad uso umano, nonché la completa tracciabilità dei prodotti esportati, importati e restituiti alle Regioni e Province autonome.
4. Ai fini di un utilizzo razionale ed etico del plasma nazionale destinato alla produzione di medicinali, gli stessi e i loro prodotti intermedi, eventualmente eccedenti rispetto al fabbisogno regionale e nazionale, possono essere esportati o ceduti in relazione a specifici accordi, programmi o progetti, nell'ambito dei quali può essere prevista la cessione dei medicinali emoderivati o dei prodotti intermedi di lavorazione del plasma anche con recupero dei costi di produzione e comunque senza fini di lucro.
5. Ai fini delle esportazioni e delle cessioni di cui al comma 4 del presente articolo, quale documentazione necessaria per l'espletamento delle pratiche doganali, i prodotti

devono essere accompagnati da una dichiarazione rilasciata dal Centro Nazionale Sangue che attesti la conformità degli stessi ai requisiti di cui allo stesso comma 4.

6. 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.

IL MINISTRO

**Documentazione inerente alle caratteristiche del plasma nazionale per la produzione di medicinali emoderivati da presentare ai sensi dei commi 3 e 6 dell'articolo 1.**

Le informazioni devono essere presentate in conformità alle Linee guida dell'UE, tenuto conto del periodo transitorio necessario alla compiuta attuazione di quanto previsto dall'Accordo tra il Governo e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano del 16 dicembre 2010 concernente i requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta ed il modello per le visite di verifica. Il periodo transitorio termina il 31/12/2014.

La documentazione inerente all'autorizzazione e alle ispezioni di cui ai punti 1 b) e 1e), ivi comprese le certificazioni di conformità del sistema di qualità delle unità di raccolta ai rispettivi servizi di afferenza, va presentata entro il 31/12/2014.

La documentazione di convalida inerente ai servizi trasfusionali, necessaria al supporto dei punti 2 a) e 2 b), potrà essere presentata nell'ambito dell'aggiornamento annuale di cui al comma 6 dell'articolo 1 del presente decreto.

**1. Origine del plasma:**

- a. Informazioni sui servizi trasfusionali e unità di raccolta del sangue/plasma.
- b. Ispezioni e autorizzazioni dei servizi trasfusionali e unità di raccolta.
- c. Dati epidemiologici sulle infezioni trasmissibili per via ematica.
- d. Informazioni sui laboratori in cui si eseguono i controlli sulle donazioni e sui «plasma pool».
- e. Ispezioni e autorizzazioni dei laboratori che eseguono i controlli analitici sulle donazioni e sui «plasma pool».
- f. Criteri di selezione/esclusione dei donatori di sangue/plasma.
- g. Sistema operante che consente di individuare il percorso di ogni donazione dal servizio trasfusionale fino ai prodotti finiti e viceversa.

**2. Qualità e sicurezza del plasma**

- a. Conformità alle monografie della Farmacopea europea.
- b. Controlli sulle donazioni di sangue/plasma e sulle miscele per individuare agenti infettivi, con relative informazioni sulla metodica di analisi e, in caso di «plasma pool», dati di convalida dei test utilizzati.
- c. Caratteristiche tecniche delle sacche di raccolta del sangue e plasma, con relative informazioni sulle soluzioni anticoagulanti impiegate.
- d. Condizioni di conservazione e di trasporto del plasma.
- e. Procedure relative alla tenuta dell'inventario e/o al periodo di quarantena.
- f. caratterizzazione del «plasma pool».
- g. Sistema operante tra il fabbricante di medicinali derivati dal plasma e/o chi fraziona/lavora il plasma da un lato, e i centri stabilimenti di raccolta e analisi del sangue/plasma dall'altro, che definisce le condizioni delle reciproche interazioni e le specificazioni stabilite.