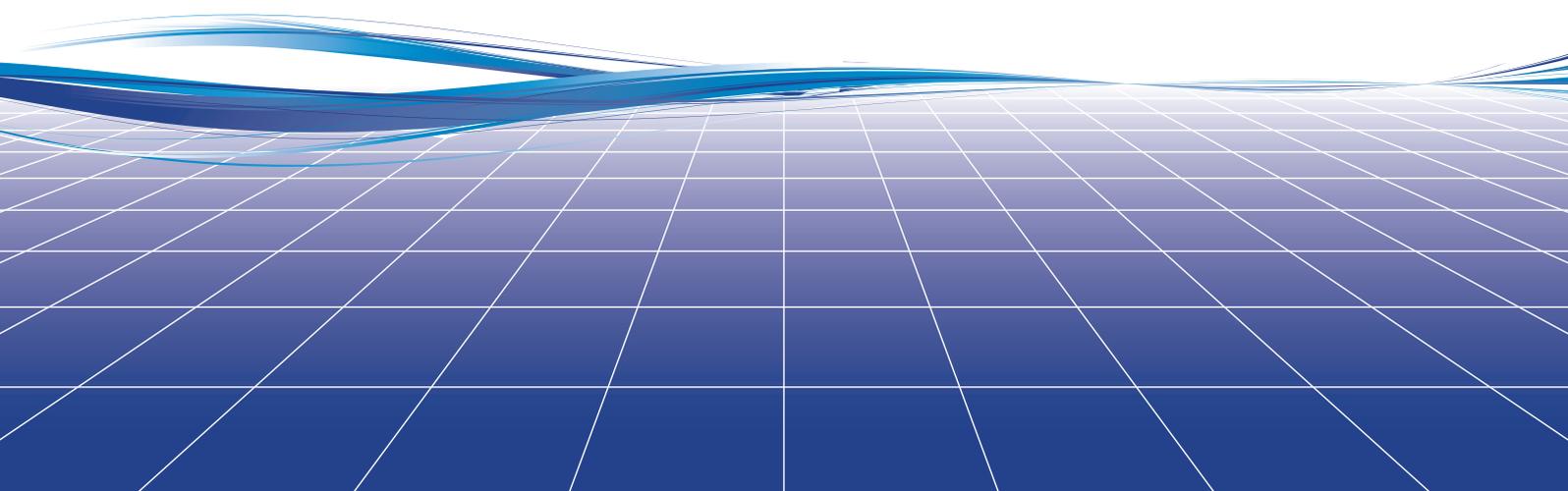




Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**Documento di Questions & Answers
relativo ai procedimenti
di autorizzazione e registrazione
delle sostanze attive dell'Ufficio
Ispezioni e Autorizzazioni GMP
Materie Prime**



INTRODUZIONE	3
SEZIONE 1: ATTIVITÀ DI PRODUZIONE E/O IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE PER LE OFFICINE DI PRODUZIONE DI SOSTANZE ATTIVE	4
a. ATTIVAZIONE DI UNA NUOVA OFFICINA DI PRODUZIONE/IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE	4
b. REGISTRAZIONE E AUTORIZZAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE	4
c. MODIFICHE ESSENZIALI E MODIFICHE NON ESSENZIALI	6
d. SOSTANZE ATTIVE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	7
e. CERTIFICATI GMP E EudraGMDP	9
f. ISPEZIONI	9
g. IMPORTAZIONE, RIPARTIZIONE, DISTRIBUZIONE E BROKERAGGIO DI SOSTANZE ATTIVE	10
h. WRITTEN CONFIRMATION	11
i. DMF/ASMF	12
SEZIONE 2: ATTIVITÀ DI IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE EFFETTUATA DA OFFICINE DI PRODUZIONE DI MEDICINALI	13

Questo documento rappresenta uno strumento di consultazione per le aziende e viene pubblicato con lo scopo di fornire chiarimenti sui procedimenti di autorizzazione e registrazione della produzione e importazione di sostanze attive adottate dall'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime in ottemperanza a quanto previsto dal Decreto Lgs. n. 219/2006 come modificato dal Decreto Lgs. n. 17 del 19 Febbraio 2014 e in parte illustrato nel documento *"Aggiornamento alla guida all'implementazione del Decreto Legislativo n. 17 del 19 Febbraio 2014, che modifica il D. Lgs. n. 219/2006, in materia di produzione, importazione e controllo di sostanze attive e di eccipienti"* pubblicato sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica, in data 14/08/2015.

Si raccomanda inoltre di consultare anche il documento ufficiale ICH "Q7 Q&A", reperibile al seguente link:

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

ed implementato in UE con il documento EMA reperibile al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191492.pdf

Tale documento, come indicato sul sito web dell'ICH, è stato sviluppato "in order to harmonise expectations during inspections, to remove ambiguities and uncertainties and also to harmonise the inspections of both small molecules and biotech APIs".

SEZIONE 1: ATTIVITÀ DI PRODUZIONE E/O IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE PER LE OFFICINE DI PRODUZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

a. ATTIVAZIONE DI UNA NUOVA OFFICINA DI PRODUZIONE/IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

- Q1. Quale procedura bisogna seguire per richiedere l'attivazione di una nuova officina per la produzione e/o importazione di sostanze attive? Nel caso di nuova officina, ci sono differenze tra le officine che intendono produrre e/o importare sostanze attive soggette ad autorizzazione e quelle soggette a registrazione?
- A1. *La procedura per richiedere l'attivazione di una nuova officina per la produzione e/o l'importazione di sostanze attive soggette a regime autorizzativo e/o registrativo è la stessa. Tale procedura si applica anche alle sostanze attive utilizzate per sperimentazione clinica (fase II, fase III e studi di bioequivalenza). Il richiedente dovrà inviare istanza di attivazione compilando il Mod. 392/01 o il Mod. 391/01 ed inviando la documentazione elencata nei moduli.*

b. REGISTRAZIONE E AUTORIZZAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

- Q2. Cosa si intende per sostanze attive di origine biologica?
- A2. *Per sostanze attive di origine biologica, di cui all'art. 52-bis del D. Lgs. 219/2006, devono intendersi tutte quelle sostanze attive, qualificate dall'origine biologica; tale origine può essere umana, animale e vegetale (art. 1 del D. Lgs. 219/2006). Si precisa che il Legislatore ha individuato chiaramente l'eccezione restrittiva di cui all'art.52-bis sottoponendo al regime autorizzativo le sostanze attive la cui origine è biologica.*
- Q3. Un'officina farmaceutica autorizzata alla produzione/importazione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica e che intende produrre e/o importare una nuova sostanza attiva non sterile e/o non di origine biologica deve richiedere l'autorizzazione o la registrazione?
- A3. *Un'officina farmaceutica autorizzata alla produzione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica che intende produrre e/o importare una nuova sostanza attiva non sterile e/o non di origine biologica (o una sostanza attiva già registrata ma proveniente da diverso fornitore extra-UE/SEE) deve richiedere la registrazione dell'attività di produzione e/o importazione della nuova sostanza attiva anche per sostanze attive utilizzate per sperimentazione clinica (fase II, fase III e studi di bioequivalenza) utilizzando, a seconda dei casi, i seguenti moduli: Mod. 391/02, Mod. 391/03 e Mod. 391/05.*
- Q4. Dopo quanto tempo dalla richiesta di registrazione può essere iniziata l'attività di produzione e/o importazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica?
- A4. *Se entro 60 giorni dalla presentazione della domanda di registrazione, AIFA non invia una richiesta di documentazione integrativa o non comunica la necessità di effettuare una ispezione, l'azienda può iniziare l'attività di produzione e/o importazione oggetto dell'istanza di registrazione, ovvero iniziare l'attività di rilascio lotti.*

- Q5. È prevista la procedura di registrazione anche per i produttori di eccipienti?
A5. *No. Ai sensi dell'art. 53 del D. Lgs. n. 219/2006 è previsto in capo ad AIFA soltanto la possibilità di procedere ad ispezione negli stabilimenti e nei locali dove si effettuano la produzione e/o l'importazione degli eccipienti.*
- Q6. Il trasferimento di sostanze attive grezze tra siti di produzione dello stesso gruppo deve essere oggetto di registrazione?
A6. *La registrazione, o l'autorizzazione nel caso di sostanze attive sterili e/o di origine biologica, è relativa alle attività svolte sulle sostanze attive dalle singole officine, incluse le sostanze attive grezze; è pertanto necessario che ogni officina adempia agli obblighi prescritti ex lege.*
- Q7. È richiesta la registrazione di una sostanza attiva importata utilizzata essa stessa come materia prima per la produzione di un'altra sostanza attiva?
A7. *Sì, è richiesta la registrazione.*
- Q8. Che cosa si intende per inizio attività? È corretta l'interpretazione "inizio attività di rilascio" e quindi la modulistica di registrazione va presentata al termine delle attività di produzione, inclusa la convalida di processo e di cleaning?
A8. *Per inizio dell'attività è da intendersi il rilascio del lotto. La documentazione di registrazione deve essere presentata a conclusione delle attività di convalida del processo di produzione e di cleaning e, quindi, prima dell'inizio dell'attività di rilascio; tale documentazione dovrà essere disponibile presso l'officina.*
- Q9. Le sostanze attive in fase di Ricerca e Sviluppo, non destinate all'utilizzo sull'uomo, non sono soggette alla procedura di registrazione?
A9. *Le sostanze attive utilizzate in Ricerca e Sviluppo non sono soggette a registrazione se esclusivamente dedicate a Ricerca e Sviluppo e non utilizzate per produzioni destinate ad uso umano (sperimentali o commerciali).*
- Q10. Con riferimento al Decreto legislativo n. 17 del 19 febbraio 2014, si richiedono chiarimenti relativi al comma 5 dell'articolo 52 bis recita: "L'AIFA, in caso di accertata carenza dei requisiti <...> può chiedere ulteriore documentazione<...>". Nel caso di richiesta di documentazione aggiuntiva riparte da 0 il conteggio dei 60 giorni per comunicare la necessità di un'ispezione?
A10. *No, l'istruttoria totale prevede 60 giorni, da cui vengono esclusi i tempi di attesa della documentazione richiesta.*
- Q11. Quale regime si applica alla produzione di sostanze attive destinate all'esportazione verso paesi extra-UE/SEE?
A11. *La normativa prevede che tutte le attività di produzione e importazione di sostanze attive siano registrate/autorizzate, indipendentemente dalla destinazione finale della sostanza attiva. Quindi le aziende si devono registrare e/o chiedere l'autorizzazione presso l'Autorità competente sia nel caso vendano le sostanze attive (da loro prodotte o importate,) in UE che in paesi extra-UE/SEE.*
Per riassumere:
- Un produttore registrato/autorizzato potrà vendere anche in paesi non-UE/SEE le

sostanze attive prodotte;
- Un importatore registrato/autorizzato potrà vendere anche in paesi non-UE/SEE le sostanze attive importate.

- Q12. Quale istanza va presentata da un'officina di produzione di sostanze attive che intende importare da paesi extra-UE/SEE miscele di sostanze attive?
- A12. *Per l'importazione di miscele di sostanze attive è necessario che l'officina sia autorizzata all'importazione di miscele di prodotto finito in bulk, pertanto il richiedente deve chiedere l'attivazione come officina di produzione di medicinali.*
- Q13. Se un'officina di produzione di sostanze attive ha necessità di aggiungere lo step di micronizzazione (da fare in esterno presso società regolarmente autorizzata da AIFA) per una sostanza attiva già registrata e già presente nell'atto di autorizzazione/registrazione, quale procedura e quale modulistica deve essere utilizzata per procedere alla registrazione/autorizzazione della fase di micronizzazione?
- A13. *L'attività di micronizzazione esternalizzata non è da riportare nell'atto di registrazione/autorizzazione dell'officina ma deve essere indicata nel DMF/ASMF della sostanza attiva, specificando l'officina che effettua tale step di produzione. Resta inteso che il sito presso il quale è effettuata la micronizzazione deve avere certificato GMP e che i rapporti tra le parti devono essere regolati da GMP Agreement.*
- Q14. L'importazione di sostanze attive prodotte in paesi con i quali vigono accordi di mutuo riconoscimento (es. Svizzera), deve essere autorizzata/registrata?
- A14. *Sì, l'importazione da paesi con i quali vigono accordi di mutuo riconoscimento è soggetta ad autorizzazione/registrazione. Per approfondimenti vedere Q&A 63.*

c. MODIFICHE ESSENZIALI E MODIFICHE NON ESSENZIALI

- Q15. Quale procedura bisogna seguire in caso di "modifiche essenziali" e "non essenziali" alle officine farmaceutiche di produzione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica?
- A15. *Per ogni modifica delle condizioni essenziali in base alle quali è stata rilasciata l'autorizzazione (modifiche essenziali), il richiedente dovrà presentare istanza di autorizzazione secondo l'art. 50, comma 5 in combinato disposto con l'art. 52-bis del D. Lgs. n. 219/2006 e dovrà utilizzare, a seconda dei casi, la seguente modulistica: Mod. 392/02, Mod. 392/03, Mod. 392/04 e Mod. 392/05. Per le "modifiche non essenziali" dell'autorizzazione, secondo quanto disposto dalla Determinazione AIFA n. 1608/2016 del 22/12/2016, il richiedente dovrà presentare istanza mediante il modulo Mod. 394/01 di comunicazione delle "modifiche non essenziali" disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.*
- Q16. Quale procedura bisogna seguire per sottoporre una notifica di "modifiche essenziali" di officine farmaceutiche di produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica?
- A16. *Per la notifica di "modifiche essenziali" di stabilimenti di produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica secondo quanto stabilito dall'art. 52-bis, comma*

7 del D. Lgs. 219/2006, il richiedente dovrà utilizzare il Mod. 391/06 disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.

- Q17. Per le “modifiche essenziali” bisogna attendere da AIFA un riscontro o, trascorsi 60 giorni, vale il silenzio/assenso?
- A17. *Per le sostanze attive sterili e/o di origine biologica, in regime di autorizzazione, l'officina dovrà attendere l'autorizzazione di AIFA alla produzione e/o importazione, mentre per le sostanze attive non sterili e/o di origine biologica, in regime di registrazione, se entro 60 giorni dalla presentazione della domanda di registrazione, AIFA non invia una richiesta di documentazione integrativa o non comunica la necessità di effettuare una ispezione, l'azienda può iniziare l'attività di produzione.*
- Q18. Quali sono le modalità relative alla comunicazione annuale delle modifiche “non essenziali” per i produttori di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica?
- A18. *Secondo l'art. 4 della Determinazione AIFA n. 1608/2016 del 22/12/2016, recante la individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine di produzione e importazione di medicinali e sostanze attive, i produttori e gli importatori di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica hanno l'obbligo di trasmettere annualmente all'AIFA, entro il 30 aprile di ogni anno, un elenco delle “modifiche non essenziali” intervenute nel periodo compreso tra il 1 aprile dell'anno precedente ed il 31 marzo dell'anno in cui viene effettuata la comunicazione. Tale comunicazione deve essere effettuata mediante l'utilizzo del Modulo Mod. 391/11 di trasmissione dell'elenco annuale delle modifiche “non essenziali” delle officine di produzione/importazione di sostanze attive soggette a regime registrativo, disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.*
- Q19. Per la “modifica essenziale” di installazione nuovo equipment/reparto per sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica, la domanda va presentata dopo aver eseguito la convalida del processo di un prodotto o dopo la chiusura delle qualifiche?
- A19. *L'istanza deve essere inviata una volta terminate le attività di convalida utilizzando il Mod. 391/06, disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.*
- Q20. Le modifiche “non essenziali”, comunicate all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime possono essere verificate nel corso dell'ispezione?
- A20. *Sì, certamente. Tutte le modifiche oggetto di valutazione da parte dell'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime possono essere oggetto di verifica nel corso di ispezione.*

d. SOSTANZE ATTIVE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

- Q21. Cosa è necessario fare per attivare un nuovo impianto di produzione di sostanze attive non sterili e non di origine biologica destinate alla sperimentazione clinica?
- A21. *Un nuovo impianto destinato alla produzione in GMP di sostanze attive per uso sperimentale “non sterili e/o non di origine biologica”, al pari di produzione di sostanze attive “non sterili e/o non di origine biologica” per uso commerciale, deve essere oggetto di registrazione di modifica essenziale, in ottemperanza al D. Lgs. 19 febbraio*

2014, n 17, art. 52 bis. Il modulo da sottoporre allo scopo è il modulo Mod. 391/06, disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.

- Q22. Per effettuare la notifica prevista dall'art. 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006 di sostanze per sperimentazione clinica di fase I, quale modulistica deve essere utilizzata?
- A22. *Per effettuare la notifica di produzione, in impianti precedentemente attivati, di sostanze attive per sperimentazione clinica di fase I appartenenti a classi e tipologie già registrate e/o autorizzate, ai sensi dell'art. 54 comma 4-bis, i richiedenti devono utilizzare il Mod. 390/01, disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.*
- Q23. Se un'officina deve produrre una sostanza attiva da utilizzare nella produzione per la fase I di un medicinale generico e la sostanza attiva è già prodotta da altre officine per uso commerciale, l'officina può procedere alla produzione con la sola notifica ad AIFA, così come previsto dal decreto "Balduzzi" o invece deve essere richiesta l'autorizzazione/registrazione alla produzione, trattandosi di una sostanza attiva per la produzione sperimentale di un medicinale generico?
- A23. *Trattandosi di una sostanza attiva per la produzione sperimentale di un medicinale generico (impiego in studi di bioequivalenza), tale caso non rientra nel campo di applicazione del decreto Balduzzi, come recepito all'articolo 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006 (produzione a seguito di notifica), in quanto tale decreto si riferisce esclusivamente alla produzione di "nuova" sostanza attiva. In questo caso la ditta deve sottoporre la richiesta di registrazione utilizzando, a seconda dei casi, il modulo Mod. 391/05 e il Mod. 392/05, disponibili sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.*
- Q24. Per la produzione di nuove sostanze attive sterili per sperimentazione clinica di fase II e/o fase III, è necessaria la presentazione di apposita istanza come da modulo 392/05, anche se tali composti vengono prodotti in un'officina farmaceutica i cui impianti, classi e tipologia sono già autorizzati? Quali sono i tempi di rilascio della autorizzazione?
- A24. *Per la produzione di nuove sostanze attive sterili per sperimentazione clinica di fase II e/o fase III e/o studi di bioequivalenza, è necessaria la presentazione di apposita istanza utilizzando il modulo 392/05. Si precisa, invece, che solo le sostanze attive destinate a studi di sperimentazione clinica di Fase I, ai sensi dell'art. 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006, possono essere prodotte in seguito alla presentazione di notifica di attività di produzione (notifica presentata secondo il Mod. 390/01) senza attendere un'autorizzazione espressa da parte di AIFA e, a condizione che:*
- *l'officina farmaceutica sia già autorizzata alla produzione di sostanze attive;*
 - *la nuova sostanza attiva appartenga a classi e tipologie di produzione già autorizzate;*
 - *le attrezzature/impianti coinvolti siano già autorizzati.*

Relativamente alla tempistica di rilascio dell'autorizzazione per la produzione di nuove sostanze attive sterili per sperimentazione clinica di fase II e/o fase III e/o studi di bioequivalenza, questa può essere compresa tra 30 e 90 giorni così come previsto dall'art. 50 comma 5 del D. Lgs. 219/2006.

e. CERTIFICATI GMP E EudraGMDP

- Q25. AIFA rilascia un certificato GMP in seguito alla registrazione della produzione e/o importazione di una sostanza attiva?
- A25. *No. Per ottenere il certificato GMP di una sostanza attiva registrata in assenza di sopralluogo ispettivo, la ditta dovrà presentare apposita istanza all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime utilizzando il modulo che sarà breve disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione Modulistica.*
- Q26. Le sostanze attive non prodotte per un certo periodo di tempo dalla precedente ispezione AIFA, vengono mantenute nel certificato GMP emesso a seguito di nuova ispezione?
- A26. *Nel corso del sopralluogo ispettivo si verifica la produzione effettuata dall'ultima ispezione, pertanto ciò che non viene più prodotto di prassi viene eliminato dall'autorizzazione e/o atto di registrazione. Potranno essere prese in considerazione richieste specifiche di proroga dell'autorizzazione/registrazione debitamente giustificate e condizionate a eventuali commitment richiesti dall'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime.*
- Q27. Quali sono le informazioni che vengono pubblicate in EudraGMDP, tenendo in considerazione che alcune informazioni sono "sensibili" e legate allo stadio di sviluppo di un prodotto o alle tipologie di produzione (custom synthesis)?
- A27. *Sono rese confidenziali (quindi non accessibili al pubblico ma solo alle Autorità regolatorie) le informazioni relative alle sostanze attive destinate alla sperimentazione clinica e alle sostanze attive di importazione che vengono ulteriormente processate dall'officina di importazione. Le sostanze attive importate per essere immesse sul mercato sono invece pubblicate in EudraGMDP.*
- Q28. I certificati GMP rilasciati a seguito di ispezione ai produttori di sostanze attive potranno avere una validità superiore o inferiore ai 3 anni?
- A28. *La frequenza di ispezione è stabilita sulla base di una valutazione del rischio, e la validità del certificato GMP avrà una durata coerente con la frequenza di re-ispezione assegnata e potrà quindi, essere superiore o inferiore a tre anni. Resta ferma la facoltà di AIFA di rivalutare il profilo di rischio a seguito di ispezioni successive alla revisione periodica, con conseguente aggiornamento del certificato GMP, la cui durata potrebbe quindi essere modificata sulla base di eventuali variazioni del profilo di rischio.*

f. ISPEZIONI

- Q29. In quali casi AIFA può effettuare un'ispezione GMP in seguito alla richiesta di registrazione di produzione e/o importazione di sostanza attiva non sterile e/o non di origine biologica?
- A29. *AIFA può decidere di effettuare un'ispezione GMP in base alla valutazione del rischio effettuata durante la fase di esame della pratica di registrazione. Resta comunque fermo il potere di AIFA di effettuare ispezioni anche dopo l'inizio delle attività.*

- Q30. Un produttore extra-UE/SEE di sostanze attive può richiedere di essere ispezionato da AIFA al fine dell'ottenimento del certificato GMP?
- A30. *Sì, un produttore extra-UE/SEE di sostanze attive può fare richiesta all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime di essere ispezionato ai fini dell'ottenimento del certificato GMP da parte di AIFA, tuttavia verrà data priorità alle officine che producono sostanze attive utilizzate per la produzione di medicinali commercializzati in Italia (AIC nazionale, di mutuo riconoscimento o decentrata) o alle officine per le quali non sia disponibile la written confirmation per sostanze attive importate in Italia e destinate ad essere utilizzare per la produzione di medicinali per uso umano.*
- Q31. Con riferimento al Decreto legislativo n. 17 del 19 febbraio 2014, si richiedono chiarimenti relativi al comma 4 dell'articolo 52-bis che recita: “<...>in tal caso l'ispezione è effettuata nei successivi sessanta giorni e l'attività non può essere avviata prima di trenta giorni dall'ispezione stessa.” Si deve intendere che è possibile avviare l'attività 30 giorni dopo l'ispezione indipendentemente dal suo esito?”
- A31. *No, l'avvio delle attività è strettamente legato all'esito dell'ispezione. L'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime, alla fine dell'ispezione, entro trenta giorni, comunica alla ditta la possibilità o meno di avviare le attività oggetto di ispezione con una lettera di consenso all'inizio delle attività da registrare oppure in caso contrario con una lettera di divieto di inizio delle attività da registrare.*
- Q32. Quali sono le norme di riferimento che si applicano a un produttore di sostanze attive e che vengono verificate nel corso dell'ispezione?
- A32. *Nel corso dell'ispezione di un produttore di sostanze attive viene verificata la conformità alle norme di buona fabbricazione (GMP) definite nelle EU GMP Parte II (Basic Requirements for Active substances used as starting materials) e le parti applicabili degli allegati alle EU GMP, in particolare, Annex 1, Annex 2, Annex 6, Annex 7, Annex 11, Annex 13, Annex 15, Annex 19. Inoltre, viene verificata la corrispondenza tra quanto dichiarato nel dossier di registrazione (DMF/ASMF o parte 3.2.S del CTD) e quanto documentato nel batch record e in altri documenti (procedure, specifiche, etc.) che possono essere esaminati nel corso dell'ispezione. Infine viene verificata l'osservanza alle prescrizioni di legge previste per le sostanze attive nel D. Lgs. 219/2006 e successive modificazioni. Se l'ispezione è relativa all'attività di importazione di sostanze attive viene verificato che sia mantenuta la tracciabilità e l'integrità dei dati della supply chain, e che siano soddisfatti i requisiti stabiliti dall'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime.*

g. IMPORTAZIONE, RIPARTIZIONE, DISTRIBUZIONE E BROKERAGGIO DI SOSTANZE ATTIVE

- Q33. I produttori di sostanze attive che effettuano anche attività di distribuzione per qualche sostanza attiva diversa da quelle da essi prodotte e/o importate e per le quali siano autorizzati e/o registrati presso AIFA, devono registrarsi anche come distributori?
- A33. *Sì, chi intende distribuire sostanze attive non prodotte e/o importate dall'officina autorizzata/registrata presso AIFA, secondo quanto previsto dall'art. 108-bis del D. Lgs. 219/2006 dovrà registrare tale attività presso l'Autorità territoriale competente, ope-*

rando in conformità alle Linee guida comunitarie relative alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano del 19 marzo 2015 (2015/C 95/01). Si precisa che in assenza della registrazione alla distribuzione presso l'Autorità territoriale competente l'officina potrà effettuare l'attività di distribuzione limitatamente alle sostanze attive prodotte/importate dall'officina stessa.

Q34. Definizione di tre tipologie di attività nell'importazione di una sostanza attiva: importazione, distribuzione e brokeraggio.

A34. *Le attività di importazione, distribuzione e brokeraggio sono descritte nel documento "Aggiornamento alla guida all'implementazione del D. Lgs. n. 17 del 19 Febbraio 2014, che modifica il D. Lgs. n. 219/2006, in materia di produzione, importazione e controllo di sostanze attive e di eccipienti" pubblicata sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.*

Q35. Quali norme di buona fabbricazione (GMP) si applicano alla fase di ripartizione delle sostanze attive?

A35. *La ripartizione delle sostanze attive è una fase di produzione a tutti gli effetti; il riferimento GMP è rappresentato dalle EU GMP Parte II.*

Q36. Se un'azienda ha più officine di produzione di sostanze attive, è possibile stoccare presso il sito "1" sostanze attive prodotte e rilasciate dal sito "2" (e che quindi non rientrano nell'atto di registrazione/autorizzazione alla produzione del sito "1")?

A36. *Per stoccare e distribuire sostanze attive prodotte da un altro sito è necessario chiedere l'autorizzazione alla distribuzione di sostanze attive, la quale viene rilasciata dall'Autorità competente locale/regionale.*

Q37. Se un'officina è autorizzata/registrata per l'attività di importazione di sostanze attive che vengono ulteriormente processate dall'officina di importazione può cedere ad altri siti la sostanza attiva importata?

A37. *No, in quanto, nella sezione R&C dell'atto di registrazione/autorizzazione è specificato che: "Le sostanze attive importate e indicate come confidenziali vengono ulteriormente processate dall'officina di importazione"; pertanto per essere rilasciate a terzi l'officina dovrà presentare apposita istanza all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime.*

h. WRITTEN CONFIRMATION

Q38. È necessaria la written confirmation per l'importazione da paesi extra-UE/SEE di una sostanza attiva utilizzata essa stessa come materia prima per la produzione di un'altra sostanza attiva?

A38. *La Commissione Europea ha pubblicato al riguardo un documento di Q&A esaustivo da cui si desume che la written confirmation si applica solo all'importazione di sostanze attive che vengono usate direttamente (senza effettuare su di esse alcuna operazione) nel prodotto medicinale. Il produttore del medicinale ne è responsabile e sarà quest'ultimo a richiederla. Quindi la written confirmation non è richiesta se la sostanza*

attiva viene usata dai produttori di sostanze attive per step successivi di produzione.
http://ec.europa.eu/health/files/gmp/qa_importation.pdf

- Q39. Qual è il periodo di validità della written confirmation?
A39. *La validità della written confirmation è stabilita dall'Autorità competente del paese extra-UE/SEE che la emette.*

i. DMF/ASMF

- Q40. Per sostanze attive soggette a regime di registrazione, sussiste ancora l'obbligo di depositare sempre all'AIFA il DMF/ASMF, quando non sia nel contesto di una AIC, ma solo ai fini della produzione? E' ancora valido il decreto del 16 aprile 1996?
A40. *Tale obbligo sussiste in quanto vigente il DM 16 aprile 1996. Il DMF/ASMF deve essere depositato presso l'Ufficio competente AIFA, Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio, per ogni sostanza attiva prodotta, sia autorizzata sia registrata.*
- Q41. In caso di aggiornamento di un DMF/ASMF relativo ad una sostanza attiva già registrata (autorizzata prima dell'entrata in vigore del D. Lgs. n. 17/2014) bisogna inviare ancora l'aggiornamento anche se non sono attive delle procedure di AIC in Italia?
A41. *Sì, come di prassi l'aggiornamento di un DMF/ASMF deve essere inviato all'Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio.*

SEZIONE 2: ATTIVITÀ DI IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE EFFETTUATA DA OFFICINE DI PRODUZIONE DI MEDICINALI

- Q43. La QP del sito che effettua l'attività di importazione deve formalmente rilasciare ogni lotto di sostanza attiva importata?
- A43. *Nel caso in cui la sostanza attiva è importata da titolari di autorizzazione alla produzione di medicinali (MIA) e sarà utilizzata esclusivamente per le attività di produzione svolte dall'officina di importazione o da un terzista designato dall'officina stessa con cui sono stati stipulati accordi tecnici, la QP non dovrà formalmente rilasciare i singoli lotti importati ma la gestione delle sostanze attive importate continuerà a seguire le procedure in vigore presso l'officina di produzione di medicinali (relative ad es. al controllo dei materiali in ingresso, all'approvazione dei lotti sulla base di analisi di QC etc.). Se l'importazione è invece effettuata da titolari di AIC, nelle more dell'applicazione del nuovo regime di registrazione/autorizzazione che è stato prorogato al 1 marzo 2018 (comunicato AIFA del 22/02/2017), le responsabilità per le attività di controllo analitico sui lotti importati e di qualifica del produttore (ad es. audit del fornitore), dovranno essere chiaramente dettagliate all'interno dei quality agreement tra il titolare di AIC e il titolare dell'autorizzazione alla produzione che utilizza la sostanza attiva.*
- Q44. Nel caso in cui un Titolare AIC sia anche Titolare dell'autorizzazione alla produzione di medicinali, quale dei due deve registrarsi come importatore?
- A44. *Nel caso in cui l'importatore sia, relativamente ad una singola sostanza attiva fornita da uno specifico produttore extra-UE/SEE, al contempo titolare di autorizzazione alla produzione di medicinali e titolare AIC dovrà essere presentata una sola istanza in qualità di titolare di autorizzazione alla produzione di medicinali.*
- Q45. Che tipologia di atto viene rilasciato da AIFA all'importatore di sostanze attive che è Titolare di autorizzazione alla produzione di medicinali (MIA)?
- A45. *L'atto emesso da AIFA è un atto registrativo per le sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica o autorizzativo per le sostanze attive sterili e/o di origine biologica; si precisa, infatti, che l'atto emesso da AIFA non è un MIA, in quanto, quest'ultimo si riferisce alle sole attività di produzione e/o importazione di medicinali e non di sostanze attive. L'atto registrativo/autorizzativo, che riporta le informazioni relative alle sostanze attive importate, è redatto secondo il formato EMA "Union Format for Registration of Manufacturer, Importer or Distributor of Active Substance used in Medicinal Products for Human Use" (Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information). Si precisa che tutte le informazioni sulle sostanze attive importate vengono inserite da AIFA come "confidenziali" su EudraGMDP e, pertanto, visibili alle sole Autorità regolatorie.*
- Q46. È richiesta la registrazione/autorizzazione per l'importazione di "API atipici"? Esiste un elenco degli "API atipici"?
- A46. *In relazione agli "API atipici", si informa che non esiste un elenco ufficiale condiviso dalle agenzie regolatorie UE e che la discussione sugli "API atipici" è tutt'ora in corso a livello internazionale. Si precisa, comunque, che ove l'"API atipico" sia importato per essere incorporato come sostanza attiva in un medicinale per uso umano dovrà*

essere incluso nell'istanza di registrazione/autorizzazione, non essendo prevista una differenziazione tra API e "API atipici"; AIFA effettuerà una valutazione esclusivamente caso per caso, tenendo comunque conto che la documentazione fornita potrebbe essere ridotta rispetto a quella da produrre per gli altri API.

- Q47. Una sostanza attiva acquistata da paese extra-UE/SEE per produrre lotti in stabilità nell'ambito di un progetto di technology transfer, sviluppo farmaceutico, verifica della qualità della sostanza attiva, qualifica del produttore o per la produzione di un medicinale che non ha ancora ottenuto l'AIC è soggetta alla registrazione/autorizzazione all'importazione?
- A47. *Tali importazioni non sono soggette ad obbligo di registrazione/autorizzazione all'importazione solo nel caso in cui i lotti vengano in seguito distrutti o comunque non destinati ad uso umano.*
- Q48. Il Titolare AIC che acquista una sostanza attiva extra-UE/SEE e la destina esclusivamente all'officina di produzione del medicinale può essere considerato un broker e quindi non registrarsi come importatore?
- A48. *Si precisa che i broker sono figure di intermediazione che mettono in contatto due società, ma non effettuano operazioni di acquisto e/o deposito, pertanto l'esempio riportato nel quesito non è riconducibile alla figura del broker ma a quella di importatore. I titolari di AIC che effettuano attività di importazione, al momento usufruiscono di una proroga fino al 28/02/2018 dell'obbligo di registrazione/autorizzazione all'importazione (comunicato AIFA del 22/02/2017). Per le importazioni effettuate durante la fase transitoria, e per ogni variazione di quanto già dichiarato, è previsto l'inoltro sia in formato cartaceo che su supporto elettronico del modulo Mod. CIMP B / Importatori titolari di AIC (e la relativa tabella CIMP B) disponibili sul sito web dell'AIFA nella sezione Modulistica. Il titolare AIC può importare una sostanza attiva destinata esclusivamente ad officine di produzione di medicinali e dovrà garantire la supply chain della sostanza attiva importata. Per approfondimenti si rimanda alla Q&A 43.*
- Q49. È necessario presentare istanza di registrazione/autorizzazione per le sostanze attive acquistate da importatori EU/SEE per la specifica sostanza attiva prodotta dallo specifico produttore extra-UE/SEE?
- A49. *In questo caso non dovrà essere presentata istanza, previa verifica da parte dell'acquirente (Titolare AIC, officina di produzione del medicinale, distributore ecc.) che l'importatore EU/SEE risulti effettivamente registrato come tale presso l'Autorità regolatoria competente del Paese EU/SEE in cui opera.*
- Q50. Quali sono i tempi di risposta di AIFA a seguito di presentazione di istanza di autorizzazione/registrazione all'importazione di una sostanza attiva?
- A50. *A tal proposito si precisa che i tempi sono quelli di cui all'art. 52-bis del D. Lgs. 219/2006 e, per ulteriori approfondimenti, si rimanda alle informazioni contenute nel documento "Aggiornamento alla guida all'implementazione del Decreto Legislativo n. 17 del 19 Febbraio 2014, che modifica il D. Lgs. n. 219/2006, in materia di produzione, importazione e controllo di sostanze attive e di eccipienti" pubblicata sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.*

- Q51. Quando è possibile rilasciare i lotti di medicinali ottenuti utilizzando sostanze attive per le quali è stata presentata istanza di autorizzazione/registrazione all'importazione?
- A51. *Nel caso di sostanze attive soggette a regime di autorizzazione, il rilascio dei medicinali ottenuti dai lotti di sostanza attiva importati ai fini della qualifica del produttore della sostanza attiva, nonché l'importazione di ulteriori lotti della sostanza attiva, potranno avvenire solo a seguito dell'emissione dell'atto autorizzativo da parte di AIFA. Nel caso di sostanze attive soggette a regime di registrazione, il rilascio dei medicinali ottenuti dai lotti di sostanza attiva importati ai fini della qualifica del produttore della sostanza attiva, nonché l'importazione di ulteriori lotti della sostanza attiva, potranno avvenire a seguito dell'emissione dell'atto registrativo da parte di AIFA o, in ogni caso, decorsi 60 giorni dalla ricezione in AIFA dell'istanza, salva diversa comunicazione da parte di AIFA ai sensi dell'art. 52-bis del D. Lgs. 219/2006.*
- Q52. Cosa fare in caso di necessità di aggiornamento delle informazioni presentate nell'istanza (es. cambia la ragione sociale del produttore)? Si applicherà la procedura di aggiornamento annuale?
- A52. *Nel caso di aggiornamento delle informazioni contenute nell'atto emesso da AIFA a seguito d'istanza di registrazione/autorizzazione, come ad es. il cambio di ragione sociale di uno dei produttori extra-UE/SEE, tale modifica dovrà essere tempestivamente comunicata all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime per l'emissione di un atto aggiornato. La procedura di aggiornamento annuale si applica, invece, unicamente alle modifiche non essenziali secondo la Determinazione AIFA n. 1608/2016 del 22/12/2016.*
- Q53. I modelli per la presentazione delle istanze per l'importazione di sostanze attive per la produzione di medicinali (es. IMP/A e IMP/R per i titolari di autorizzazione alla produzione di medicinali) richiedono di verificare "la conformità del processo di produzione della sostanza attiva a quanto previsto nel dossier di registrazione". Come bisogna procedere nel caso in cui esistano oggettive difficoltà per l'esecuzione di tale verifica (es. sostanze attive fornite di CEP, per le quali risulta difficile l'ottenimento delle open part dei file regolativi)?
- A53. *Come indicato all'interno dei modelli per la presentazione delle istanze per l'importazione di sostanze attive per i produttori di medicinali, con riferimento a tutte le informazioni richieste, è presente l'indicazione di fornire dettagli e motivazioni nel caso in cui l'azienda importatrice non sia in grado di fornire quanto richiesto; l'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime valuterà caso per caso.*
- Q54. L'art. 52-bis si applica anche nel caso in cui la sostanza attiva venga importata per la produzione di medicinali preparati industrialmente su richiesta scritta del medico (art. 5 del D. Lgs. 219/2006)?
- A54. *Si conferma che l'art. 52-bis si applica anche in questo caso.*
- Q55. Se l'ordine di acquisto di una sostanza attiva è effettuato da un ufficio Corporate situato in un paese UE/SEE diverso dall'Italia, questo agisce da importatore? E nel caso in cui l'ufficio Corporate che acquista la sostanza attiva sia situato in un Paese extra-UE/SEE?

- A55. *Sì, se l'Ufficio Corporate è situato in un paese UE/SEE agisce da importatore, pertanto dovrà registrarsi come tale presso l'Autorità regolatoria competente del Paese EU/SEE in cui opera. Invece, nel caso in cui l'ufficio Corporate che acquista la sostanza attiva sia situato in un Paese extra-UE/SEE, non sarà tale Ufficio a doversi registrare come importatore in UE/SEE, bensì sarà il soggetto situato nel Paese UE/SEE che riceve la sostanza attiva a doversi registrare come importatore.*
- Q56. *L'obbligo di registrazione/autorizzazione per l'importazione di sostanze attive sussiste anche per le sostanze attive utilizzate per sperimentazione clinica?*
- A56. *Sì, se la sostanza attiva importata è utilizzata per la produzione di medicinali ad uso umano per sperimentazione clinica di fase II, III e/o per studi di bioequivalenza. Si precisa che, invece, l'importazione di sostanze attive destinate a sperimentazione clinica di fase I deve essere notificata all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime.*
- Q57. *Una sostanza attiva importata deve essere destinata e ricevuta fisicamente alla sede dell'importatore?*
- A57. *No, la sostanza attiva può essere acquistata dall'importatore e inviata direttamente all'officina di produzione del medicinale.*
- Q58. *Nel caso in cui un operatore situato in Italia acquisti una sostanza attiva da un Paese extra-UE/SEE per venderla, prima dello sdoganamento, ad un secondo operatore (ad esempio il Titolare di autorizzazione alla produzione di medicinali), anch'esso situato in Italia e che sarà responsabile delle operazioni di sdoganamento e conseguente ingresso delle sostanze attive in EU/SEE, quale dei due operatori dovrà registrarsi come importatore presso AIFA?*
- A58. *Avendo il primo operatore effettuato la vendita in fase "ante-sdoganamento" (quindi ancora in territorio extra-UE/SEE) non dovrà registrarsi presso AIFA; sarà il secondo operatore – che risulta proprietario della sostanza attiva al momento del formale ingresso in territorio UE/SEE – a doversi registrare presso AIFA per l'importazione della sostanza attiva.*
- Q59. *Una sostanza attiva importata può essere direttamente spedita ai siti di fabbricazione del medicinale o a un deposito?*
- A59. *Sì.*
- Q60. *Quali parti del Sistema Qualità GMP/GDP sono specificatamente attese ed oggetto di ispezione, in una società commerciale registrata come importatore, non dotata di proprie strutture tecniche, attrezzature e deposito di stoccaggio?*
- A60. *Sono attese e oggetto di ispezioni parti quali, ad esempio, la documentazione del sistema di assicurazione della qualità relativa al controllo della Supply Chain, alla tracciabilità dell'importazione, ai Quality Agreement tra gli attori della filiera, ecc.*
- Q61. *Il provvedimento rilasciato all'importatore riporta l'elenco delle sostanze attive per cui è registrato/autorizzato?*
- A61. *Sì.*

- Q62. Il provvedimento di registrazione/autorizzazione viene aggiornato per ogni nuova sostanza attiva importata?
- A62. *Sì, il provvedimento è aggiornato per ogni importazione di nuova sostanza attiva non precedentemente autorizzata/registrata nonché di una sostanza attiva già registrata/autorizzata ma proveniente da diverso produttore. Si precisa che, in ogni caso, l'importatore dovrà presentare istanza di registrazione/autorizzazione all'importazione.*
- Q63. Relativamente all'obbligo di written confirmation e di controllo qualità dei lotti importati, che impatto hanno gli accordi di mutuo riconoscimento e il riconoscimento come Paese "equivalente" all'EU/SEE?
- A63. *È necessario distinguere tra:*
- Importazione da Paesi considerati "equivalenti" relativamente al sistema di supervisione della produzione di sostanze attive da parte dell'Autorità competente locale (es. USA, Svizzera).
È necessario ottenere la registrazione/autorizzazione per l'importazione di sostanze attive e vi è l'obbligo di eseguire il controllo di qualità sui lotti importati. Per tali paesi non sussiste l'obbligo di written confirmation. La lista aggiornata dei Paesi "equivalenti" per cui non sussiste l'obbligo di written confirmation è disponibile sul sito della Commissione Europea;
http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/index_en.htm
 - Importazione di sostanze attive da Paesi con i quali vigono accordi di mutuo riconoscimento che coprano anche la produzione di sostanze attive (es. Australia).
È necessario ottenere la registrazione/autorizzazione per l'importazione di sostanze attive. Tali accordi esonerano dall'obbligo di eseguire il controllo di qualità sui lotti importati;
 - Importazione da Paesi con i quali non esistono accordi di mutuo riconoscimento o tali accordi riguardano esclusivamente i medicinali ma non le sostanze attive (es. Canada, Giappone).
È necessario ottenere la registrazione/autorizzazione per l'importazione di sostanze attive e vi è l'obbligo di eseguire il controllo di qualità sui lotti importati. È importante precisare che alcuni Paesi extra-UE/SEE possono rispondere a più di un requisito contemporaneamente come ad es. l'Australia con cui vigono accordi di mutuo riconoscimento per le sostanze attive e che è altresì inclusa nella lista dei Paesi considerati "equivalenti" o, al contrario, Paesi come il Brasile con cui non vigono, al momento, accordi di mutuo riconoscimento ma che sono inclusi nella lista dei Paesi considerati "equivalenti".