

AGGIORNAMENTO ALLA GUIDA ALL'IMPLEMENTAZIONE DEL D.LGS. N. 17 DEL 19 FEBBRAIO 2014, CHE MODIFICA IL D. LGS. 219/2006, IN MATERIA DI PRODUZIONE, IMPORTAZIONE E CONTROLLO DI SOSTANZE ATTIVE E DI ECCIPIENTI

- 1. INTRODUZIONE**
- 2. SOSTANZE ATTIVE ED ECCIPIENTI**
- 3. OBBLIGHI DEL PRODUTTORE DI MEDICINALI IN MATERIA DI SOSTANZE ATTIVE**
 - 3.1 OBBLIGHI DEL PRODUTTORE DI MEDICINALI IN MATERIA DI ECCIPIENTI**
- 4. REGIME DI REGISTRAZIONE PER LA PRODUZIONE E IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE**
- 5. REGIME DI AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE E IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE STERILI E/O DI ORIGINE BIOLOGICA**
- 6. SOSTANZE ATTIVE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA**
- 7. COSA PREVEDE IL NUOVO DECRETO IN MATERIA DI ISPEZIONI**
- 8. CONDIZIONI PER IMPORTARE SOSTANZEATTIVE**
- 9. SANZIONI**

1. INTRODUZIONE

Il Decreto Legislativo del 19 febbraio 2014 n. 17 recepisce la Direttiva 2011/62/CE dell'8 giugno 2011 che modifica la Direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale in Europa. Tale decreto, in vigore dal giorno 8 marzo 2014, ha apportato diverse modifiche al Decreto Legislativo del 24 aprile 2006 n. 219.

In data 29 maggio 2014 AIFA ha pubblicato, sul sito istituzionale, una prima guida all'implementazione delle nuove norme su sostanze attive ed eccipienti. A distanza di circa un anno dal recepimento della Direttiva 2011/62/UEAIFA ritiene opportuno emettere un aggiornamento alla guida all'implementazione del D. Lgs. n. 17 del 19 febbraio 2014 per chiarire le procedure attuate dagli uffici competenti in materia di produzione di sostanze attive e di eccipienti.

Di seguito si riportano gli articoli del Decreto Legislativo n. 219 del 2006 che, così come modificati dal D. Lgs. n. 17 del 19 febbraio 2014, hanno introdotto nella disciplina del settore produttivo delle sostanze attive novità di rilievo:

Art. 1 "Definizioni" comma 1 b-bis "sostanza attiva" e comma 1 b-ter "eccipiente"

Art. 50 *“Autorizzazione alla produzione di medicinali”* comma 8

Art. 51 *“Obblighi del produttore adeguamento alle norme di buona fabbricazione”* comma 1 lettere e, e-bis, e-ter, e-quater

Art. 51-bis *“Controlli sulle sostanze attive”*

Art. 52-bis *“Produzione e importazione di sostanze attive”*

Art. 53 *“Accertamenti sulla produzione di medicinali, sostanze attive ed eccipienti”*

Art.54 comma 4-bis (introdotta dall'art. 10, comma 1, del D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, in Legge 8 novembre 2012, n. 189)

Art. 60 *“Linee guida europee”*

Art. 108-bis *“Distribuzione di sostanze attive”*

Art. 146 *“Sospensione e revoca dell'autorizzazione alla produzione”*

Art. 147 *“Sanzioni penali”* comma 1-bis

Art. 148 *“Sanzioni amministrative”* comma 3-bis, 3-ter.

2. SOSTANZE ATTIVE ED ECCIPIENTI

Il legislatore, con il D. Lgs. n.17 del 19 febbraio 2014, ha introdotto le definizioni di sostanza attiva, sostituendo la precedente di materia prima farmacologicamente attiva, e di eccipiente, imponendo nuovi oneri a carico dei produttori sia di sostanze attive sia di medicinali, analizzati nel dettaglio nelle pagine a seguire.

All'art. 1, comma 1 b-bis, è definita come *sostanza attiva: qualsiasi sostanza o miscela di sostanze destinata a essere utilizzata nella produzione di un medicinale e che, se impegnata nella produzione di quest'ultimo, diventa un principio attivo di detto medicinale inteso a esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica al fine di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, ovvero, a stabilire una diagnosi medica.”*

Mentre al comma 1 b-ter dello stesso articolo è definito come *eccipiente: qualsiasi componente di un medicinale diverso dalla sostanza attiva e dal materiale di imballaggio.*

3. OBBLIGHI DEL PRODUTTORE DI MEDICINALI IN MATERIA DI SOSTANZE ATTIVE

Diverse sono le modifiche, relative alle sostanze attive, introdotte dal D. Lgs. n. 17/2014 al Titolo IV *“Produzione e Importazione”* CAPO I.

Sinteticamente occorre premettere che l'Ufficio Autorizzazioni Officine, in ottemperanza al combinato disposto degli artt. 50 e 52 bis, comma 1, del D. Lgs. 219/2006 (ove è sancito che le sostanze attive *“sterili e di origine biologiche [...] sono autorizzate con la stessa modalità di*

autorizzazione previste per la produzione di medicinali”), in caso di istanze di produzione/importazione di sostanze attive sterili e di sostanze attive di origine biologica segue l’iter procedimentale di autorizzazione mentre per le istanze relative alle altre sostanze attive quello di registrazione.

In base all’art. 51, così come novellato dal D. Lgs. n. 17/2014, sono stati introdotti diversi oneri a carico dei produttori di medicinali per quanto concerne l’impiego di sostanze attive.

Infatti, ai sensi della lettera e) del comma 1 del citato articolo, il titolare dell’autorizzazione alla produzione è tenuto, tra l’altro, ad utilizzare solo sostanze attive prodotte secondo le Norme di Buona Fabbricazione e distribuite secondo le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione (*“Linee guida in materia di Buona prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano del 19 marzo 2015”*- 2015/C 95/01 Gazzetta Ufficiale dell’Unione europea del 21/03/2015 -).

La medesima disposizione, unitamente alle lettere e–bis), e–ter) ed e–quater) di nuova introduzione, impone al titolare dell’autorizzazione alla produzione dei medicinali di verificare che il produttore e i distributori di sostanze attive si attengano alle norme di buona fabbricazione e alle linee guida in materia di buona pratica di distribuzione effettuando verifiche presso i siti di produzione e di distribuzione del produttore e dei distributori di sostanze attive. Tale attività di verifica può essere esercitata direttamente dal titolare dell’autorizzazione o tramite un soggetto che agisce per suo conto in base a un contratto.

Il titolare dell’autorizzazione alla produzione dei medicinali, inoltre, è tenuto a verificare che i produttori, gli importatori e i distributori da cui riceve le sostanze attive siano registrati presso l’autorità competente, nonché a verificarne l’autenticità e la qualità. L’elenco delle officine che risultano registrate alla produzione, all’importazione e al controllo di sostanze attive alla data del 30 giugno di ogni anno, è pubblicato sul sito istituzionale AIFA e le informazioni relative ai produttori e agli importatori di sostanze attive sono inserite nella banca dati dell’Unione europea (EUDRA GMDP).

3.1 OBBLIGHI DEL PRODUTTORE DI MEDICINALI IN MATERIA DI ECCIPIENTI

Anche in materia di eccipienti sono state introdotte dall’art. 51 diverse prescrizioni a carico dei produttori di medicinali che sono tenuti a garantire che gli eccipienti siano idonei all’impiego dei medicinali accertando quali siano le norme di buona fabbricazione appropriate, sulla base di una valutazione formale del rischio, garantendone l’applicazione e documentando le misure attuate. Inoltre, l’art. 51 comma 1 e–quater impone di verificarne l’autenticità e la qualità. Di recente pubblicazione è il documento *“Linee guida, del 19 marzo*

2015, sulla valutazione formale del rischio per accertare quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti dei medicinali per uso umano Testo rilevante ai fini del SEE” (2015/C 95/02 Gazzetta Ufficiale dell’Unione europea del 21/03/2015).

Si sottolinea che il D. Lgs. n. 17/2014 non introduce alcun obbligo di registrazione dei produttori di eccipienti; con la precisazione, tuttavia, che il potere ispettivo di AIFA potrà essere esercitato qualora vi siano gravi segnalazioni di non conformità alle norme di buona fabbricazione o se ritenuto opportuno nell’ambito di una valutazione del rischio.

4 REGIME DI REGISTRAZIONE PER LA PRODUZIONE E IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

Le attività di produzione di sostanze attive sono individuate dall’art. 52-*bis* comma 1; nel dettaglio sono:

- a) le fasi di produzione totale e parziale;
- b) l’importazione di una sostanza attiva, anche utilizzata essa stessa come materia prima per la produzione o estrazione di altre sostanze attive, come definito nell’allegato I, parte I, punto 3.2.1.1.b);
- c) le varie operazioni di divisione, confezionamento o presentazione che precedono l’incorporazione della materia prima nel medicinale, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un distributore all’ingrosso di sostanze attive.

L’art. 52-*bis*, come sopra accennato, delimita l’ambito applicativo del regime di registrazione alla produzione di sostanze attive utilizzate come materie prime farmacologicamente attive, ad eccezione di quelle sterili e di origine biologica, che invece sono autorizzate con la stessa modalità di autorizzazione previste per la produzione di medicinali.

In particolare, sancisce al comma 3, che i produttori e gli importatori di sostanze attive stabiliti in Italia devono registrare la loro attività presso l’AIFA, precisando le informazioni minime che il modulo di registrazione deve comprendere:

- a) il nome o la ragione sociale, la sede legale e l’indirizzo dell’officina di produzione;
- b) le sostanze attive da produrre o importare;
- c) la documentazione inerente ai particolari relativi ai locali e alle attrezzature tecniche per la loro attività;
- d) il nominativo e il curriculum vitae della persona qualificata.

Il modulo di registrazione deve essere inviato all’AIFA almeno sessanta giorni prima dell’inizio dell’attività; l’AIFA, in base alla valutazione del rischio, entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di registrazione può:

- decidere che l'attività potrà essere registrata solo a seguito di ispezione, dandone comunicazione al richiedente entro il medesimo termine;
- richiedere anche ulteriore documentazione, sempre entro 60 giorni dal ricevimento del modulo di registrazione;
- ritenere non necessaria un'ispezione, in tal caso entro 60 giorni AIFA registra la nuova produzione/importazione.

Resta comunque fermo il potere dell'AIFA di effettuare ispezioni anche dopo l'avvio dell'attività.

A seguito di istanza di registrazione per la produzione/importazione di una nuova sostanza attiva, utilizzando la modulistica di seguito indicata in dettaglio, l'Ufficio Autorizzazioni Officine qualora non ritenga necessario richiedere un'ispezione, entro 60 giorni invia alla ditta una attestazione di avvenuta registrazione della produzione/importazione della nuova sostanza attiva. Invece, nel caso in cui, entro 60 giorni, sia richiesta o svolta un'ispezione, l'attività non potrà essere avviata prima di trenta giorni dall'ispezione stessa. Se le deviazioni riscontrate non impattano sulla produzione/importazione delle nuove sostanze attive la cui registrazione è oggetto dell'ispezione, dopo 30 giorni dall'ispezione la ditta potrà cominciare l'attività senza dover attendere la chiusura del follow-up ispettivo; invece se le deviazioni riscontrate influenzano le attività inerenti le nuove sostanze attive la cui registrazione è oggetto dell'ispezione, la ditta non potrà cominciare l'attività fino a chiusura positiva del follow-up ispettivo.

In base alle deviazioni riscontrate nel corso dell'ispezione, l'Ufficio Autorizzazioni Officine, entro 30 giorni dall'ispezione, comunica alla ditta ispezionata se può cominciare le nuove attività o se deve attendere la chiusura del follow-up; l'atto di registrazione aggiornato e il certificato GMP sono emessi solo a conclusione dell'iter di follow-up.

Viene, inoltre, sancito l'obbligo per i produttori e gli importatori di sostanze attive stabiliti in Italia, soggetti a regime di registrazione, di trasmettere annualmente all'AIFA un elenco delle modifiche non essenziali seguendo le disposizioni dettate dall'apposita *Determinazione AIFA del 02/03/2015 N. 206/15* (G.U. n. 63 del 17/03/2015) utilizzando il modulo Mod.391/11 pubblicato sul sito istituzionale AIFA al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/17354/>

Nello specifico dovranno essere comunicate, entro il 30 aprile di ogni anno, le 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 Determinazione si applica anche ai produttori e/o importatori di sostanze attive non sterili e di sostanze attive non di origine biologica che non hanno ancora effettuato la

registrazione delle loro attività stante la disposizione transitoria di cui all'art. 52-*bis*, comma 9, in quanto in possesso di certificato GMP in corso di validità.

Invece, tale Determinazione non si applica ai produttori e/o importatori di sostanze attive sterili e/o di origine biologica i quali devono fare riferimento alla *“Determinazione n. 72 del 23 gennaio 2013 concernente la Revisione della Determinazione 29 luglio 2011 recante individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine chimiche e farmaceutiche, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219”*

(<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/12434/>).

Qualsiasi modifica essenziale che possa incidere sulla qualità o sulla sicurezza delle sostanze attive prodotte, importate o distribuite deve essere immediatamente notificata. In caso di modifiche essenziali, infatti, l'AIFA entro sessanta giorni dal ricevimento del modulo di notifica (vedi Modulo Mod. 391/06) effettua una valutazione del rischio in base alla quale può decidere di chiedere documentazione a supporto della modifica, di effettuare un'ispezione o di esprimere un parere favorevole alla modifica essenziale.

La GMP compliance delle attività registrate in assenza di ispezione verrà verificata nel corso dell'ispezione successiva con l'emissione di un parere a conclusione del follow-up ispettivo.

Per le officine di produzione e/o importazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica, già autorizzate da AIFA alla data del giorno 8 marzo 2014, trova applicazione la disposizione transitoria di cui al comma 9 dell'art. 52-*bis*, e pertanto tali officine entro 60 giorni dalla scadenza di validità del certificato GMP dovranno registrare la loro attività ai sensi di quanto previsto dall'articolo stesso utilizzando il modulo Mod. 391/04.

In base a quanto esposto si delineano le seguenti fattispecie, per ciascuna di esse è indicata la codifica del relativo modello scaricabile dal sito istituzionale AIFA, nella sezione *Modulistica* dell'Ufficio Autorizzazioni Officine:

- Registrazione nuova officina farmaceutica per la produzione e/o importazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica (vedi modulo Mod. 391/01);
- Registrazione della produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica (vedi modulo Mod. 391/02);
- Registrazione dell'importazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica(vedi modulo Mod. 391/03);
- Registrazione della produzione e/o importazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica a scadenza del certificato GMP (vedi modulo Mod. 391/04);
- Registrazione della produzione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica per sperimentazione clinica di fase II, fase III e/o per studi di bioequivalenza (vedi modulo Mod. 391/05);

- Notifica delle modifiche essenziali dell'officina di produzione e/o importazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica (vedi modulo Mod. 391/06);
- Trasmissione dell'elenco annuale delle modifiche non essenziali delle officine di produzione/importazione di sostanze attive (vedi modulo Mod. 391/11).

5 REGIME DI AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE E IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE STERILI E/O DI ORIGINE BIOLOGICA

Le sostanze attive sterili e/o di origine biologica, in base al medesimo articolo 52-*bis*, devono essere autorizzate con la stessa modalità di autorizzazione prevista per la produzione di medicinali e secondo la normativa previgente all'entrata in vigore del D. Lgs. n. 17/2014 e in base all'iter istruttorio già in essere precedentemente.

Quindi secondo quanto disposto dall'art. 50 dello stesso Decreto per le sostanze attive sterili e/o di origine biologica si delineano i seguenti casi:

- Attivazione nuova officina farmaceutica per la produzione e/o importazione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica (vedi modulo Mod. 392/01);
- Estensione dell'autorizzazione all'importazione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica (vedi modulo Mod. 392/02);
- Estensione dell'autorizzazione alla produzione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica (vedi modulo Mod. 392/03);
- Autorizzazione per l'attivazione di una nuova linea di produzione e/o nuovi reparti e/o nuovi equipment per la produzione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica (vedi modulo Mod. 392/04);
- Estensione dell'autorizzazione alla produzione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica per sperimentazione clinica di fase II, fase III e/o per studi di bioequivalenza (vedi modulo Mod. 392/05);
- Comunicazione delle modifiche non essenziali *“Determinazione n. 72 del 23 gennaio 2013 concernente la Revisione della Determinazione 29 luglio 2011 recante individuazione delle modifiche «non essenziali» delle officine chimiche e farmaceutiche, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis, del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219”*.

6 SOSTANZE ATTIVE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

L'art. 10, comma 1, del Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158 (c.d. decreto Balduzzi), convertito, con modificazioni, in L. 8 novembre 2012, n. 189), ha introdotto, al comma 4-bis dell'art. 54, del D. Lgs. n. 219/2006, una semplificazione procedurale relativa alla produzione di sostanze attive destinate ai medicinali sperimentali da utilizzare in sperimentazioni cliniche di fase I. La disposizione citata, infatti, prevede che quando la produzione di una specifica materia prima farmacologicamente attiva destinata ai medicinali sperimentali avvenga nel rispetto delle norme di buona fabbricazione e in un'officina/linea produttiva autorizzata da AIFA alla produzione di sostanze attive, è sufficiente la sola notifica da parte del titolare dell'officina stessa senza attendere, quindi, un'autorizzazione espressa da parte di AIFA. La stessa norma dispone, inoltre, che AIFA trasmetta al Ministero della Salute e pubblichi sul proprio sito istituzionale una relazione sugli effetti derivanti dall'applicazione della disposizione alla data del 31/12/2014; tale relazione è stata trasmessa ed è scaricabile al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/17405/> .

Per inoltrare tali tipologie di notifiche è necessario utilizzare il modulo Mod. 390/01 *“Notifica di produzione di sostanze attive per sperimentazione clinica di fase I appartenenti a classi e tipologie registrate o autorizzate e che si intende produrre in impianti precedentemente attivati”*.

Invece per la produzione di sostanze attive per sperimentazione clinica successive alla fase I e per gli studi di bioequivalenza la modulistica da utilizzare è il modulo Mod. 391/05 per le istanze di registrazione di sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica, mentre per le istanze di autorizzazione di sostanze attive sterili e/o di origine biologica il modulo Mod. 392/05.

7 COSA PREVEDE IL NUOVO DECRETO IN MATERIA DI ISPEZIONI

Sulla base della normativa vigente prima dell'entrata in vigore del D. Lgs. n. 17/2014 l'Italia ha implementato un sistema di autorizzazione obbligatoria per produttori e importatori di sostanze attive, rilasciata o rinnovata a seguito di ispezione che ha avuto come implicazioni:

- ispezioni routinarie triennali (revisione generale), di controllo della conformità alle GMP, delle officine di produzione/importazione di sostanze attive;
- ispezioni di autorizzazione ulteriori, richieste dall'Ufficio Autorizzazione Officine, nell'ambito dell'estensione dell'autorizzazione alla produzione o per autorizzare

nuovi reparti di produzione/laboratori di controllo di qualità, oppure se richieste da altri Uffici AIFA o da altre Agenzie Regolatorie.

Ispezioni di officine di produzione extra-UE sono state effettuate se richieste dal produttore, su decisione dell'AIFA, se richieste dell'EDQM o se richieste dell'EMA.

Con l'entrata in vigore del D. Lgs. n. 17/2014, sono state introdotte novità di rilievo alla gestione del sistema di supervisione.

L'art. 53 del D. Lgs. n. 219/2006, così come modificato dal D. Lgs. n. 17/2014, si riferisce in modo specifico alle competenze dell'AIFA in materia di ispezioni di sostanze attive:

- comma 1 a): *“AIFA può procedere a ispezioni negli stabilimenti e nei locali dove si effettuano la produzione, l'importazione, il controllo e immagazzinamento dei medicinali, delle sostanze attive e, ove necessario, degli eccipienti, nonché dei laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla produzione dell'esecuzione dei controlli a norma dell'art. 30 comma 2;”*

- comma 1, c) 1-ter: *“L'AIFA dispone di un sistema di supervisione, che include le ispezioni, effettuate con frequenza appropriata in funzione dei rischi, anche senza preavviso, presso i locali dei produttori, degli importatori o, se del caso dei distributori di sostanze attive, stabiliti sul territorio nazionale e un follow-up efficace di tali ispezioni. L'AIFA, se ritiene che sussistano motivi per sospettare che non sono rispettate le disposizioni previste dal presente decreto, inclusi i principi e gli orientamenti sulle norme di buona fabbricazione, di cui agli articoli 51, comma 1, lettera e), e 60, nonché le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione (GDP) delle sostanze attive di cui all'art. 51, comma 1, e all'art. 100, comma 1, può procedere a ispezioni presso i locali di:*

- a) produttori e, se del caso, di distributori di sostanze attive stabiliti in paesi terzi;*
- b) produttori o importatori di eccipienti”.*

Resta invariata la possibilità per l'AIFA di effettuare ispezioni su richiesta di un produttore di sostanze attive.

In ottemperanza a quanto sopra indicato l'Unità Ispezioni Materie Prime, allo scopo di stabilire un programma di ispezioni, sta effettuando una mappatura del rischio nell'ambito della pianificazione delle ispezioni di revisione periodica. Scopo della mappatura è quello di stabilire, tramite opportuna valutazione dei rischi, una frequenza di ispezione sulla base della quale definire la validità del certificato GMP; tale validità avrà, infatti, una durata coerente con la frequenza di re-ispezione assegnata. 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.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/node/17962/>

Per ciò che concerne le ispezioni di produttori extra-UE, queste saranno svolte principalmente presso i siti di produzione di sostanze attive utilizzate per medicinali commercializzati in Italia (AIC nazionale, di mutuo riconoscimento o decentrata).

La necessità di ispezione sarà principalmente identificata in sede di valutazione delle istanze di rilascio o di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tale necessità potrà anche derivare dall'eventuale mancanza di *written confirmation* per sostanze attive la cui importazione è rilevante per assicurare la disponibilità di medicinali.

A tale scopo saranno implementate procedure specifiche di collaborazione tra i diversi Uffici dell'AIFA. Ispezioni di produttori extra-UE saranno comunque effettuate nell'ambito del programma ispettivo dell'EDQM o dell'EMA o di altre collaborazioni internazionali e, occasionalmente, se richieste dal produttore e se ritenuto rilevante dall'AIFA ai fini della tutela della salute.

In base alle nuove disposizioni normative, oltre ai produttori e importatori di sostanze attive stabiliti su territorio nazionale e ai produttori di sostanze attive extra-UE, l'AIFA potrà estendere il proprio ambito di azione anche ai distributori di sostanze attive situati in paesi extra-UE, se sono sospettate situazioni di non conformità alle GDP secondo specifiche modalità operative, individuate e condivise con il Ministero della Salute.

Si precisa che con il termine distribuzione si indica l'attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare sostanze attive già presenti in UE in quanto o prodotte in uno Stato Membro o importate da un importatore registrato presso l'Autorità competente.

L'art. 108-bis definisce le modalità di registrazione di tale attività presso l'autorità territoriale competente.

Chi effettua tale attività dovrà operare in conformità alle *Linee guida relative alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano del 19 marzo 2015*.

Le sostanze attive, la cui attività (produzione e/o importazione) è registrata/autorizzata da AIFA, potranno essere anche distribuite, dalla stessa officina che le ha prodotte/importate, sulla base dell'autorizzazione/registrazione rilasciata da AIFA a condizione che l'attività di distribuzione di sostanze attive sia limitata esclusivamente a quelle prodotte/importate dall'officina stessa.

A tal proposito è opportuno richiamare l'attenzione sul combinato disposto degli artt. 99, comma 1, 100, comma 3 e 108-bis del D. Lgs. 219/2006 da cui ne discende, come sopra anticipato, che le sostanze attive la cui attività (produzione e/o importazione) è

registrata/autorizzata potranno essere anche distribuite sulla base dell'autorizzazione/registrazione rilasciata da AIFA ai sensi dell'art. 50 e 52-bis del D. Lgs. 219/2006.

Inoltre l'AIFA potrà ispezionare produttori o importatori di eccipienti situati nel territorio nazionale qualora si ravvisino violazioni alle norme di buona fabbricazione. Le ispezioni saranno effettuate, se ritenute rilevanti in base ad una valutazione del rischio, in fase di autorizzazione o rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, su segnalazione di altri Uffici dell'AIFA o su eventuale richiesta del produttore/importatore.

Va segnalato che la linea guida europea GMP Parte II non è di per sé applicabile alla produzione di eccipienti e, per tale motivo, è stato elaborato dal GMDP Inspector Working Group dell'EMA, su richiesta della Commissione Europea, un documento che definisce le linee guida sul risk assessment da effettuare per accertare che siano adottate le norme di buona fabbricazione appropriate per la produzione dell'eccipiente, da utilizzare come riferimento sia dai produttori di medicinali che dagli ispettori: *"Linee guida, del 19 marzo 2015, sulla valutazione formale del rischio per accertare quali siano le buone prassi di fabbricazione appropriate per gli eccipienti dei medicinali per uso umano Testo rilevante ai fini del SEE"* (2015/C 95/02 Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 21/03/2015).

8. CONDIZIONI PER IMPORTARE SOSTANZEATTIVE

Nell'art. 51-bis, comma 2, del D. Lgs. n. 219/2006, così come modificato dal D. Lgs. n. 17/2014, si precisa che le sostanze attive sono importate solo se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

-a) sono state prodotte secondo le norme di buona fabbricazione, ai sensi dell'articolo 60, comma 1;

-b) sono accompagnate da una dichiarazione dell'autorità competente del paese terzo esportatore che fa salvi gli obblighi di cui agli articoli 8 e 51, comma 1, lettera e), attestante che:

1) gli standard, previsti da norme di buona fabbricazione, applicabili agli impianti che producono la sostanza attiva esportata, sono almeno equivalenti a quelli stabiliti dal comma 1 dell'articolo 60;

2) gli impianti di produzione interessati sono soggetti a controlli periodici, rigorosi e trasparenti e a un'applicazione efficace delle norme di buona fabbricazione, comprese ispezioni ripetute e senza preavviso, tali da assicurare una tutela della salute pubblica almeno equivalente a quella prevista nell'Unione europea".

La dichiarazione di cui al comma 2 a) è la cosiddetta "*written confirmation*".

Al comma 3 viene stabilito che, in caso di constatazione di non conformità alle condizioni di cui al comma 2, le relative informazioni sono trasmesse tempestivamente dal paese terzo esportatore all'Unione europea. Al regime così delineato sono previste delle deroghe.

Anzitutto, le prescrizioni di cui al comma 2, lettera b), non si applicano se il paese esportatore figura nell'elenco di cui all'articolo 111-ter della direttiva 2001/83/CE.

Inoltre, "*eccezionalmente e ove necessario per assicurare la disponibilità di medicinali, se un impianto di produzione di una sostanza attiva destinata all'esportazione è stato ispezionato da uno Stato membro o da uno Stato terzo con il quale vige un accordo di mutuo riconoscimento relativo alle ispezioni [...] ed è risultato conforme ai principi e agli orientamenti sulle norme di buona fabbricazione di cui all'articolo 60, comma 1, l'AIFA può derogare alle prescrizioni di cui al comma 2, lettera b), per un periodo non superiore alla validità del certificato di norme di buona fabbricazione*". Tale deroga viene comunicata alla Commissione Europea.

Con l'entrata in vigore del D. Lgs. n. 17/2014 decade pertanto la deroga all'obbligo di *written confirmation*, conferita dall'art.44 del cosiddetto "decreto del fare" (L. 9 agosto 2013, n. 98); le sostanze attive importate da officine italiane, per essere utilizzate nella produzione di medicinali per uso umano, devono essere accompagnate dalla *written confirmation* rilasciata dall'Autorità del Paese di esportazione.

Non si applica l'obbligo di *written confirmation* a sostanze attive provenienti da Paesi riconosciuti equivalenti all'Europa (sinora USA, Australia, Svizzera, Giappone); per sostanze attive provenienti da siti che non dispongono di *written confirmation*, ma che detengono un certificato GMP europeo valido, l'AIFA, come comunicato alla Commissione Europea dalla Direzione Generale AIFA nel giugno del 2013, se necessario per assicurare la disponibilità di medicinali, applicherà la deroga prevista dal comma 5 dell'art. 51-bis, consentendo l'importazione per un periodo non superiore alla validità del certificato GMP.

Nonostante la presenza di *written confirmation*, non si può in ogni caso importare da siti di produzione extra-UE che abbiano ricevuto uno "*Statement of non-compliance with GMP*" (pubblicato in Eudra GMDP al link: <http://eudragmdp.ema.europa.eu>); per approfondimenti fare riferimento al documento "*Importation of active substances for medicinal products for human use Questions & Answers, Version 5.0*", European Commission, Health and Consumers Directorate-General, pubblicato al link: http://ec.europa.eu/health/human-use/quality/index_en.htm.

Si chiarisce che con il termine **importazione** si intende l'attività di acquisto da paesi extra-UE e da paesi extra-UE con i quali vigono accordi di mutuo riconoscimento; mentre per

intermediazione di sostanze attive si intende l'attività di negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica senza acquisto e/o vendita; tale attività non è soggetta né ad autorizzazione né a registrazione da parte di AIFA.

Chi effettua attività di importazione dovrà operare in conformità alle *Linee guida relative alla buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano del 19 marzo 2015*(2015/C 95/01 Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 21/03/2015) e alle *EU GMP Parte II* per le attività della Quality Unit, in particolare per il rilascio delle sostanze attive importate e per controlli di qualità, ove applicabile.

A tal proposito giova precisare che se la sostanza attiva importata è destinata esclusivamente ad officine di produzione, sia di medicinali sia di sostanze attive, gli importatori dovranno garantire, per il tramite della persona qualificata, un controllo documentale a garanzia della sicurezza e qualità della sostanza attiva e la corretta tracciabilità della sostanza attiva stessa. In tal caso l'attività di importazione verrà autorizzata/registrata riportando tale limitazione nella sezione R&C dell'atto.

Diversamente, qualora l'attività di importazione sia destinata anche a soggetti diversi dalle officine di produzione di medicinali e sostanze attive, l'importatore, oltre a quanto sopra indicato, dovrà inoltre garantire, per il tramite della persona qualificata: la qualifica dei produttori da cui importa, i controlli di qualità e il rilascio dei lotti; nel relativo atto di autorizzazione / registrazione non verrà riportata alcuna limitazione.

9 SANZIONI

Sul versante sanzionatorio, con la modifica dell'art. 146 del D. Lgs. n. 219/2006 si attribuisce all'AIFA il potere di sospendere o revocare l'autorizzazione alla produzione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste anche nel caso di inosservanza di una delle condizioni previste dal nuovo articolo 52-*bis*, commi 1, 2 e 3. Di interesse anche la disposizione dell'art. 147 c. 1-*bis* in virtù della quale, salvo che il fatto costituisca più grave reato, il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di produzione, distribuzione, importazione ed esportazione di sostanze attive senza aver ottemperato alle disposizioni di cui all'articolo 52-*bis*, commi 1, 2 e 3, è punito con la reclusione da sei mesi ad un anno e con la multa da euro diecimila a euro centomila. Infine, ai sensi dell'art. 148, c.3-*bis*, salvo che il fatto costituisca reato, i produttori e gli importatori di eccipienti che non ottemperano alle disposizioni del decreto e in particolare dell'articolo 51, comma 1, lettere e) ed e-*quater*), nonché dell'articolo 60, comma 2, sono soggetti alla sanzione amministrativa da euro diecimila a euro cinquantamila; mentre a norma del comma 3-*ter*, salvo che il fatto

costituisca reato, i produttori, gli importatori e i distributori di sostanze attive, nonché i broker di medicinali che non ottemperano alle disposizioni di cui all'articolo 52-*bis*, comma 5, articolo 108-*bis*, comma 5, nonché all'articolo 112-*ter*, comma 4, sono soggetti alla sanzione amministrativa da euro tremila a euro diciottomila.