

Documento di
Questions & Answers
relativo ai procedimenti
di autorizzazione
e registrazione per la
produzione/importazione
delle sostanze attive
dell'Ufficio Ispezioni
e Autorizzazioni
GMP Materie Prime

23/12/2021



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

INDICE

INTRODUZIONE	3
Q&A ATTIVITÀ DI PRODUZIONE E/O IMPORTAZIONE 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	7
D. SOSTANZE ATTIVE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	8
E. IMPORTAZIONE, RIPARTIZIONE, DISTRIBUZIONE E BROKERAGGIO DI SOSTANZE ATTIVE	10
F. CERTIFICATI GMP E EUDRAGMDP	16
G. ISPEZIONI	17
H. WRITTEN CONFIRMATION	18
I. ASMF/IMPD	19
J. QUALITY UNIT	19
K. PRODUZIONE E IMPORTAZIONE DI GAS MEDICINALI (SOSTANZA ATTIVA)	19

INTRODUZIONE

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 per la produzione e importazione di sostanze attive adottati dall'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime in ottemperanza a quanto previsto dal Decreto Lgs. n. 219/2006.

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

<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

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".

Q&A ATTIVITÀ DI PRODUZIONE E/O IMPORTAZIONE 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. Il richiedente dovrà inviare istanza di attivazione compilando il Mod. 392/01 (regime di autorizzazione) o il Mod. 391/01 (regime di registrazione) ed inviando la documentazione elencata nei moduli.*

B. REGISTRAZIONE E AUTORIZZAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE

- Q2. Quali sono le sostanze attive la cui produzione/importazione è soggetta a regime autorizzativo?
- A2. *Alla luce della modifica dell'art. 52-bis comma 1 del D.Lgs. 219/2006 (introdotta con l'entrata in vigore della Legge europea 2018), le sostanze attive sottoposte a regime autorizzativo sono le sostanze attive sterili, le sostanze biologiche e le sostanze derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali.*
Per sostanze attive biologiche sono da intendersi tutte quelle sostanze attive prodotte, o estratte, da una fonte biologica e che richiedono per la loro caratterizzazione e per la determinazione della loro qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione ed il loro controllo.
Sono soggette ad autorizzazione da parte dell'Ufficio GMPAPI anche le sostanze attive componenti i vaccini e gli emoderivati e gli anticorpi monoclonali.
In merito si richiamano i comunicati pubblicati sul portale istituzionale AIFA e disponibili al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-in-merito-all-attivita-di-certificazione-del-lotto-di-sostanze-attive-per-il-mercato>
- Q3. Un'officina che produce, anche attraverso un processo continuo, sostanze attive biologiche e i relativi medicinali, deve essere in possesso di un'autorizzazione alla produzione di sostanze attive rilasciate dall'Ufficio GMPAPI?
- A3. *Sì, salvo casi specifici che verranno valutati caso per caso dagli uffici competenti.*
- Q4. Le soluzioni in bulk di drug substance di biologici sono classificate come intermedi di medicinali o come sostanze attive?
- A4. *Le bulk drug substance biologiche (es API+ stabilizzanti/adiuvanti) descritte nella parte 3.2.S. del CTD, sono sostanze attive e pertanto sono soggette a regime di autorizzazione rilasciate dall'ufficio GMPAPI.*
- Q5. Un'officina farmaceutica autorizzata alla produzione/importazione di sostanze attive sterili e/o biologiche e/o derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali e che intende produrre e/o importare una nuova sostanza attiva non sterile e/o non biologica

- e/o non derivante da tessuti, organi, liquidi umani e animali deve richiedere l'autorizzazione o la registrazione?
- A5. *Un'officina farmaceutica autorizzata alla produzione/importazione di sostanze attive sterili e/o biologiche e/o derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali che intende produrre e/o importare una nuova sostanza attiva non sterile e/o non biologica e/o non derivante da tessuti, organi, liquidi umani e animali deve richiedere la registrazione dell'attività di produzione e/o importazione della nuova sostanza attiva anche in caso di sostanze attive utilizzate per sperimentazione clinica (fase III e studi di bioequivalenza), utilizzando l'apposita modulistica reperibile sul sito istituzionale di AIFA.*
- Q6. 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?
- A6. *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 in caso di richiesta da parte di AIFA.*
- Q7. Dopo quanto tempo dalla richiesta di registrazione può essere iniziata l'attività di produzione di sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali?
- A7. *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 oggetto dell'istanza di registrazione, ovvero iniziare l'attività di rilascio lotti.*
- Q8. Quali sono i tempi di risposta di AIFA a seguito di presentazione di istanza di autorizzazione/registrazione alla produzione/importazione di una sostanza attiva?
- A8. *I tempi di valutazione sono quelli di cui all'art. 52-bis in combinato disposto con l'art. 50 del D. Lgs. 219/2006. Per ulteriori approfondimenti, si rimanda alle informazioni contenute nel documento "Procedimenti Ufficio GMPAPI" pubblicato sul sito istituzionale di AIFA al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/tipologie-di-procedimenti>*
- Q9. È possibile spedire o cedere a terzi (inclusi produttori di medicinali) lotti di sostanze attive ancora in attesa di autorizzazione/registrazione da parte di AIFA (prima che le stesse ottengano l'autorizzazione da parte di AIFA o nei casi in cui si tratti di sostanza attiva soggetta a regime registrativo, prima che decorrano i termini previsti dalla normativa vigente per l'inizio attività)?
- A9. *La spedizione o cessione a qualsiasi titolo di lotti di sostanze attive sia per uso umano che per uso sperimentale (fase III e/o studi di bioequivalenza), in attesa di autorizzazione/registrazione da parte di AIFA, ovvero prima di aver ottenuto l'autorizzazione o nei casi in cui è prevista la registrazione, prima della decorrenza dei termini previsti dalla normativa vigente per l'inizio attività, non è attuabile in nessun caso, in quanto non rispetta i requisiti di legge e comporta l'applicazione delle sanzioni previste dalla normativa vigente. Il quadro normativo di riferimento è l'art.52-bis, commi 1, 4, 5 del D. Lgs. 219/2006.*
- In merito si richiama il comunicato pubblicato sul sito istituzionale AIFA al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-in-merito-alle-attivita-di-produzione-importazione-di-sostanze-attive-ivi-comprese-quelle-componenti-vaccini-e-emoderivati>*

- Q10. È prevista la procedura di registrazione anche per i produttori di eccipienti?
- A10. *No. Ai sensi dell'art. 53 del D. Lgs. n. 219/2006, AIFA può procedere a ispezionare gli stabilimenti e i locali dove si effettuano la produzione e/o l'importazione degli eccipienti.*
- Q11. La produzione di sostanze attive grezze finalizzate sia a ulteriore trasformazione presso la medesima officina sia alla cessione tal quale ad officine terze necessita di registrazione/autorizzazione? tra siti di produzione dello stesso gruppo deve essere oggetto di registrazione/autorizzazione?
- A11. *La produzione delle sostanze attive grezze se finalizzata, anche, al rilascio delle stesse tal quali ad officine terze, inclusi i siti di produzione dello stesso gruppo, è soggetta agli obblighi prescritti ex lege di registrazione e/o di autorizzazione.*
- Q12. È richiesta la registrazione di una sostanza attiva importata utilizzata essa stessa come materia prima per la produzione di un'altra sostanza attiva?
- A12. *Sì, è richiesta la registrazione.*
- Q13. La produzione delle sostanze attive in fase di Ricerca e Sviluppo, non destinate all'utilizzo sull'uomo, è soggetta alla procedura di registrazione o autorizzazione?
- A13. *No, la produzione di sostanze attive utilizzate in Ricerca e Sviluppo non è soggetta a registrazione o autorizzazione se esclusivamente dedicate a Ricerca e Sviluppo e non utilizzate per produzioni destinate ad uso umano (sperimentali o commerciali).*
- Q14. Con riferimento al Decreto legislativo n. 17 del 19 febbraio 2014, si richiedono chiarimenti relativi al comma 5 dell'articolo 52 bis che 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?
- A14. *No, l'istruttoria totale prevede 60 giorni, da cui vengono esclusi i tempi di attesa della documentazione richiesta.*
- Q15. Quale regime si applica alla produzione di sostanze attive destinate all'esportazione verso paesi extra-UE/SEE?
- A15. *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.*
- Q16. Quale istanza va presentata da un'officina di produzione di sostanze attive che intende importare da paesi extra-UE/SEE miscele di sostanze attive?
- A16. *Per l'importazione di miscele di sostanze attive è necessario che l'officina sia autorizzata all'importazione di miscela di prodotto finito in bulk, pertanto il richiedente deve chiedere l'attivazione come officina di produzione di medicinali a meno che la miscela*

non rientri nella definizione di API mix come riportato nel documento “Quality Working Party questions and answers on API mix” reperibile al seguente link: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-working-party-questions-answers-api-mix>

- Q17. 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 utilizzare per procedere alla registrazione/autorizzazione della fase di micronizzazione?
- A17. *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 terzista che effettua tale step di produzione. Resta inteso che il sito presso il quale è effettuata la micronizzazione deve essere autorizzato/registrato ad effettuare tale attività e che i rapporti tra le parti devono essere regolati da GMP Agreement.*
- Q18. Quale tipologia di atto viene rilasciata per la produzione/importazione di sostanze attive?
- A18. *L'atto emesso da AIFA è un atto registrativo per le sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali o autorizzativo per le sostanze attive sterili e/o biologiche e/o derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali. 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 presenti nell'atto di registrazione/autorizzazione all'importazione di sostanze attive e reperibili nella sezione “APIREG” di EudraGMDP, vengono trasmesse da AIFA come “confidenziali” e, pertanto, visibili alle sole Autorità regolatorie.*

C. MODIFICHE ESSENZIALI E MODIFICHE NON ESSENZIALI

- Q19. Quale procedura bisogna seguire in caso di “modifiche essenziali” e “non essenziali” per le officine farmaceutiche di produzione di sostanze attive sterili e/o biologiche e/o derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali?
- A19. *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, l'apposita modulistica disponibile sul sito istituzionale di AIFA. Per tali modifiche l'officina, una volta depositata l'istanza, dovrà attendere l'autorizzazione di AIFA.*
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 l'apposita modulistica di comunicazione delle “modifiche non essenziali” per officine soggette a regime autorizzativo disponibile sul sito istituzionale di AIFA. Ciascuna modifica oggetto dell'istanza potrà essere resa operativa nel sito produttivo dal ricevimento da parte di AIFA della suddetta istanza, ferma restando la potestà dell'AIFA di richiedere la regolarizzazione, riclassificazione della modifica o il completamento dell'istanza, assegnando un termine ed indicando le cause di irregolarità o

di incompletezza. In caso di mancata ottemperanza a quanto richiesto, l'AIFA può sospendere l'operatività delle modifiche oggetto dell'istanza, sino al completamento degli accertamenti, anche ispettivi, da parte dell'Agenzia stessa.

- Q20. Quale procedura bisogna seguire in caso di “modifiche essenziali” e “non essenziali” per le officine di produzione di sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali?
- A20. *Per la notifica di “modifiche essenziali” di stabilimenti di produzione di sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali secondo quanto stabilito dall'art. 52-bis, comma 7 del D. Lgs. 219/2006, il richiedente dovrà utilizzare l'apposita modulistica disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA. Per tali modifiche, 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 rendere operativa la modifica. Per le modifiche non essenziali, le officine di produzione e/o importazione di sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali, in accordo all'art. 4 della Determinazione AIFA n. 1608/2016 del 22/12/2016, 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'apposito modulo di trasmissione dell'elenco annuale delle modifiche “non essenziali” delle officine di produzione/importazione di sostanze attive soggette a regime registrativo, disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA.*
- Q21. Per la “modifica essenziale” di installazione nuovo equipment o attivazione nuovo reparto/linea per sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali, l'istanza va presentata dopo aver eseguito la convalida del processo di un prodotto o dopo la chiusura delle qualifiche?
- A21. *Nel caso di installazione nuovo equipment equivalente ad equipment già in uso per la produzione di una sostanza attiva per cui l'officina è già registrata, l'istanza può essere inviata una volta terminate le attività di qualifica (IQ/OQ/PQ), mentre nel caso di attivazione nuovo reparto/linea l'istanza va presentata dopo aver eseguito la convalida di processo. In entrambi i casi l'istanza va presentata utilizzando il Mod. 391/06, disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA, compilando le sezioni pertinenti.*
- Q22. Le modifiche “non essenziali”, comunicate all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime possono essere verificate nel corso dell'ispezione?
- A22. *Sì, certamente. Tutte le modifiche sia essenziali che non essenziali oggetto di valutazione da parte dell'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime sono oggetto di verifica nel corso di ispezione.*

D. SOSTANZE ATTIVE PER SPERIMENTAZIONE CLINICA

- Q23. Cosa è necessario fare per attivare un nuovo impianto di produzione di sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali destinate alla sperimentazione clinica presso officine di produzione/importazione di sostanze attive già autorizzate e/o registrate da AIFA?

- A23. *Un nuovo impianto destinato alla produzione in GMP di sostanze attive per uso sperimentale deve essere oggetto di registrazione di modifica essenziale, in ottemperanza al D. Lgs. 219/2006 e s.m.i., art. 52 bis. La modulistica da utilizzare è disponibile sul sito web dell'AIFA nella sezione modulistica.*
- Q24. Quando è sufficiente presentare una notifica in accordo all'art. 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006 per la produzione di sostanze attive per sperimentazione clinica di fase I e fase II?
- A24. *Le sostanze attive destinate a studi di sperimentazione clinica di Fase I/II possono essere prodotte in seguito alla presentazione di notifica di attività di produzione, ai sensi dell'art. 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006, senza attendere un'autorizzazione/registrazione espressa da parte di AIFA e, a condizione che:*
- *l'officina farmaceutica sia già autorizzata/registrata alla produzione di sostanze attive;*
 - *la nuova sostanza attiva appartenga a tipologie di produzione (requisito speciale e fasi di produzione) già autorizzate/registrate;*
 - *le attrezzature/impianti coinvolti siano già valutati favorevolmente/autorizzati per sostanze attive la cui valutazione del rischio ne consenta la produzione in impianti multipurpose*
 - *le attività siano condotte nel rispetto delle norme di buona fabbricazione.*
- Le officine per tale notifica devono utilizzare l'apposita modulistica disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA. Nel caso in cui non siano soddisfatte le condizioni sopra elencate, l'officina è tenuta a presentare istanza di registrazione/autorizzazione ai sensi dell'art. 52bis del D. Lgs. 219/2006.*
- Q25. Per l'importazione di sostanze attive per sperimentazione clinica di fase I e fase II è necessario presentare una notifica ai sensi dell'art. 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006?
- A25. *Sì, le officine che intendono importare sostanze attive per sperimentazione clinica di fase I e fase II devono presentare notifica ad AIFA utilizzando l'apposita modulistica disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA.*
- Q26. Se un'officina deve produrre una sostanza attiva da utilizzare nella produzione di un medicinale generico destinato a studi di bioequivalenza, visto che lo studio clinico è disegnato come Fase I, l'officina può procedere alla produzione con la sola notifica ad AIFA, ai sensi dell'art 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006 o invece deve essere richiesta l'autorizzazione/registrazione alla produzione?
- A26. *No, trattandosi di una sostanza attiva destinata alla produzione di un medicinale generico, tale caso non rientra nel campo di applicazione dell'articolo 54 comma 4-bis del D. Lgs. 219/2006 (produzione a seguito di notifica). In questo caso la ditta deve sottoporre l'istanza di registrazione/autorizzazione utilizzando l'apposita modulistica disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA.*
- Q27. Per la produzione di nuove sostanze attive per sperimentazione clinica di fase III e/o studi di bioequivalenza, è necessaria la presentazione di apposita istanza di registrazione/autorizzazione, anche se tali composti vengono prodotti in un'officina farmaceutica i cui impianti e tipologia sono già autorizzati? Quali sono i tempi di rilascio della autorizzazione/registrazione?
- A27. *Per la produzione di nuove sostanze attive per sperimentazione clinica di fase III e/o*

studi di bioequivalenza, è necessaria la presentazione di istanza di registrazione/autorizzazione utilizzando l'apposita modulistica disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA. Relativamente alla tempistica di rilascio dell'autorizzazione per la produzione di nuove sostanze attive sterili e/o biologiche e/o derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali per sperimentazione clinica di 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, mentre per la registrazione della produzione di sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali la tempistica di valutazione è di 60 giorni come previsto dall'art 52 bis comma 4 del D. Lgs. 219/2006.

- Q28. Nel caso in cui un'officina abbia notificato ad AIFA l'importazione di una sostanza attiva destinata a studi di fase clinica I/II e successivamente voglia utilizzare la sostanza attiva per la produzione di medicinali destinati a sperimentazione clinica di fase III dovrà presentare istanza ad AIFA?
- A28. *Sì, un'officina che importa una sostanza attiva utilizzata per produrre medicinali destinati a fasi di sperimentazione clinica III, che necessitano cioè di adempimenti normativi differenti da quelli previsti per il primo utilizzo (fase I e II), dovrà presentare ad AIFA istanza di autorizzazione/registrazione per l'importazione. Si precisa, inoltre, che il medicinale prodotto a partire dalla sostanza attiva importata non potrà essere utilizzato per studi di fase III fino a quando la ditta non avrà ottenuto la registrazione dell'importazione dell'API per sperimentazione clinica di fase III.*

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

- Q29. L'importazione di sostanze attive prodotte in paesi con i quali vigono accordi di mutuo riconoscimento (es. Svizzera), deve essere autorizzata/registrata?
- A29. *Sì, l'importazione da paesi con i quali vigono accordi di mutuo riconoscimento è soggetta ad autorizzazione/registrazione. Per approfondimenti vedere Q&A 64.*
- Q30. 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?
- A30. *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, operando 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.*
- Q31. Se un'azienda ha più officine di produzione di sostanze attive, è possibile stoccare per successiva distribuzione 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")?
- A31. *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.*

- Q32. L'attività di intermediazione di sostanze attive è soggetta ad autorizzazione/registrazione ai sensi dell'art. 52 bis del D. Lgs. n. 219/2006?
- A32. *L'attività di intermediazione di sostanze attive, intesa quale attività di negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica senza acquisto e/o vendita, non è soggetta né ad autorizzazione né a registrazione da parte di AIFA.*
- Q33. Se un'officina è autorizzata/registrata per l'attività di importazione di sostanze attive che vengono ulteriormente lavorate dall'officina di importazione, può cedere ad altri siti la sostanza attiva importata?
- A33. *No, in quanto, nella sezione R&C dell'atto di registrazione/autorizzazione è specificato che: "Le sostanze attive importate e indicate come confidenziali sono ulteriormente lavorate dall'officina di importazione"; pertanto, per essere rilasciate a terzi l'officina dovrà presentare apposita istanza all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime utilizzando il Mod. "Istanza di modifica delle condizioni in base alle quali è stata autorizzata/registrata l'importazione di sostanze attive", disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA, al fine di aggiornare l'indicazione in R&C.*
- Q34. L'importazione da parte dei produttori di sostanze attive/medicinali/titolari AIC sul territorio nazionale di sostanze attive destinate a essere utilizzate esclusivamente per prove tecniche è subordinato all'autorizzazione/registrazione dell'attività di importazione di sostanze attive?
- A34. *No. L'importazione di sostanze attive destinate a essere utilizzate esclusivamente per prove tecniche, è soggetta esclusivamente all'obbligo di notifica tramite il sistema NSIS al competente Ufficio USMAF del Ministero della Salute. Tramite l'applicativo NSIS l'importatore è tenuto a dichiarare che la sostanza attiva importata è utilizzata per prove tecniche e che la sostanza o gli eventuali prodotti da essa ottenuti non saranno in alcun modo destinati all'uso umano.*
Le sostanze attive importate, nella cui dichiarazione sia indicata come destinazione d'uso "prove tecniche", non potranno essere utilizzate per la produzione di lotti GMP di convalida destinati a successiva presentazione ad AIFA di istanze di autorizzazione/registrazione della produzione, né per produrre dati utili ai fini della registrazione AIC. Per maggiori dettagli fare riferimento al comunicato pubblicato sul sito istituzionale AIFA in data 17/02/2021, al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-in-merito-all-importazione-di-sostanze-attive-active-pharmaceutical-ingredients-api-da-paesi-terzi>
- Q35. L'importazione da parte dei produttori di sostanze attive/medicinali/titolari AIC sul territorio nazionale di sostanze attive per analisi finalizzate alla qualifica del produttore extra-UE è subordinato all'autorizzazione/registrazione dell'attività di importazione di sostanze attive?
- A35. *No. L'importazione di sostanze attive per la qualifica analitica del produttore extra-UE, ovvero in quantità sufficiente per l'analisi di 3 lotti, finalizzata alla presentazione di successiva istanza di autorizzazione/registrazione dell'importazione medesima presso AIFA, è soggetta all'obbligo di notifica tramite il sistema NSIS al competente Ufficio USMAF del Ministero della Salute. L'importatore è tenuto a notificare l'importazione tramite il sistema NSIS al competente Ufficio USMAF del Ministero della Salute, mediante la funzionalità di "notifica per prove tecniche", nelle more dell'adeguamento del sistema informatico, dovranno pertanto essere seguite le "Indicazioni per la notifica di importazione di materie prime farmacologicamente attive"*

per qualifica del produttore tramite il sistema NSIS-USMAF", disponibili nel comunicato pubblicato sul sito istituzionale AIFA in data 17/02/2021 al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-in-merito-all-importazione-di-sostanze-attive-active-pharmaceutical-ingredients-api-da-paesi-terzi>

Q36. L'importazione da parte dei produttori di sostanze attive/medicinali/titolari AIC sul territorio nazionale di sostanze attive in conto lavorazione, il cui prodotto di lavorazione è destinato a essere ri-esportato in Paesi Terzi, è subordinato all'autorizzazione/registrazione dell'attività di importazione di sostanze attive?

A36. *Nel caso di importazione temporanea di sostanze attive da sottoporre ad ulteriore lavorazione conto-terzi, l'importatore (officina contoterzista italiana di produzione di sostanze attive o di medicinali o titolare di AIC) è esentato dall'obbligo di registrazione/autorizzazione delle attività di importazione di sostanze attive presso AIFA, solo ove siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:*

- *l'importazione sia stata effettuata avvalendosi del regime doganale di perfezionamento attivo;*
- *l'officina italiana non diventi mai proprietaria della sostanza attiva, di cui deve rimanere proprietaria la società extra-UE/EAA;*
- *sia chiaramente definito, fin dal momento dell'ingresso in Italia, che si tratta di un'importazione di sostanza attiva in conto-lavorazione;*
- *quanto sopra riportato sia definito nei contratti tra l'officina italiana e il committente/cliente extra-UE.*

Resta inteso che nel caso in cui, dopo aver attivato la procedura di perfezionamento attivo, la destinazione della sostanza attiva/semilavorato/medicinale ottenuto a seguito di lavorazione effettuata a partire dalla sostanza attiva importata, sia destinata anche al mercato EU/EAA, l'officina dovrà procedere alla registrazione/autorizzazione dell'importazione presso AIFA. Si richiama il comunicato pubblicato sul sito istituzionale AIFA in data 17/02/2021 al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-in-merito-all-importazione-di-sostanze-attive-active-pharmaceutical-ingredients-api-da-paesi-terzi>

Q37. Che cosa si intende per regime doganale di Perfezionamento attivo (TPA)?

A37. *Il Perfezionamento attivo è un regime doganale che consente di importare temporaneamente merci non unionali da sottoporre a lavorazione, riesportando le sostanze o i prodotti finiti da questi ottenuti fuori dal territorio dell'Unione Europea, senza essere tenuti al pagamento dei diritti doganali sulla materia prima importata temporaneamente. Qualora l'officina contoterzista italiana di produzione di sostanze attive o di medicinali o titolare di AIC, si avvalga del regime doganale di perfezionamento attivo dovrà essere in possesso:*

- *di autorizzazione preventiva al perfezionamento attivo rilasciata dall'Autorità doganale competente;*
- *della dichiarazione doganale da cui si evinca il regime di temporanea importazione;*
- *della dichiarazione di esportazione totale extra-UE del semilavorato/medicinale ottenuto a seguito di lavorazione effettuata a partire dalla sostanza attiva importata.*

Q38. Le officine di produzione di medicinali e titolari di AIC che effettuano l'attività di importazione devono formalmente rilasciare ogni lotto di sostanza attiva importata?

- A38. *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 quality agreement, 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 (ad es. attività di qualifica del produttore extra-UE che comprenda audit e qualifica analitica, controllo dei materiali in ingresso e approvazione dei lotti sulla base di analisi di QC etc.).*
Se l'importazione è invece effettuata da titolari di AIC, le responsabilità per le attività di controllo analitico sui lotti importati e di qualifica del produttore (ad es. audit del fornitore e qualifica analitica), 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.
- Q39. Il Titolare AIC che acquista una sostanza attiva extra-UE/SEE e la destina esclusivamente all'officina di produzione del medicinale deve registrarsi/essere autorizzato come importatore?
- A39. *Sì, il titolare AIC può importare una sostanza attiva destinata esclusivamente ad officine di produzione di medicinali garantendo la supply chain della sostanza attiva importata; per tale attività, deve registrarsi/essere autorizzato come importatore ai sensi dell'art. 52 bis del D.lgs 219/2006 utilizzando apposita modulistica disponibile sul sito istituzionale AIFA nella sezione Modulistica.*
- Q40. Nel caso in cui un Titolare AIC sia anche Titolare dell'autorizzazione alla produzione di medicinali, quale dei due deve registrarsi/essere autorizzato come importatore?
- A40. *Nel caso in cui l'importatore sia al contempo titolare di autorizzazione alla produzione di medicinali e titolare AIC, dovrà richiedere l'autorizzazione/registrazione per l'importazione della sostanza attiva in qualità di titolare di autorizzazione alla produzione di medicinali.*
- Q41. Che tipologia di atto viene rilasciato da AIFA all'importatore di sostanze attive che è Titolare di autorizzazione alla produzione di medicinali (MIA) o Titolare di AIC?
- A41. *L'atto emesso da AIFA è un atto registrativo per le sostanze attive non sterili e/o non biologiche e/o non derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali o autorizzativo per le sostanze attive sterili e/o biologiche e/o derivanti da tessuti, organi, liquidi umani e animali. Per i produttori di medicinali o titolari AIC, l'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime non emette certificati GMP relativi all'attività di importazione di sostanze attive.*
- Q42. È richiesta la registrazione/autorizzazione per l'importazione di "API atipici"? Esiste un elenco degli "API atipici"?
- A42. *In relazione agli "API atipici", si informa che non esiste un elenco ufficiale condiviso dalle agenzie regolatorie UE, pertanto, è in capo all'officina richiedente la dimostrazione che la sostanza attiva oggetto di richiesta di importazione ricada nel caso di specie. Si precisa, comunque che non essendo prevista una differenziazione tra API e "API atipici", laddove l'"API atipico" sia importato per essere incorporato come sostanza attiva in un medicinale per uso umano, l'importatore dovrà registrare/autorizzare l'attività presso AIFA.*

- Q43. 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?
- A43. *In questo caso non dovrà essere presentata istanza, previa verifica da parte dell'acquirente (Titolare AIC, officina di produzione di sostanza attiva e/o medicinale, distributore ecc.) che l'importatore EU/SEE risulti effettivamente registrato per l'importazione della specifica sostanza attiva prodotta dallo specifico produttore extra-UE/SEE presso l'Autorità regolatoria competente del Paese EU/SEE in cui opera.*
- Q44. Cosa fare in caso di necessità di aggiornamento delle informazioni presentate nell'istanza di importazione (es. cambio ragione sociale del produttore extra-UE e/o indirizzo per variazioni toponomastiche e/o scopo dell'importazione)?
- A44. *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, il cambio toponomastico dell'indirizzo di un'officina di produzione extra-UE, oppure la modifica dello scopo dell'importazione (es. cessione limitata della sostanza attiva importata ad officine di produzione di medicinali/sostanze attive), dovrà essere presentata istanza di modifica delle condizioni in base alle quali è stata autorizzata/registrata l'importazione di sostanze attive, utilizzando l'apposita modulistica pubblicata sul sito istituzionale AIFA.*
- Q45. In caso di cambio di indirizzo del produttore extra-UE di una sostanza attiva, per cui è stata già registrata/autorizzata l'importazione presso AIFA, quale tipologia di istanza deve essere presentata?
- A45. *In caso di cambio amministrativo (cambio toponomastico) dell'indirizzo del produttore extra-UE già registrato/autorizzato, deve essere presentata istanza di modifica delle condizioni in base alle quali è stata autorizzata/registrata l'importazione di sostanze attive, mentre se si tratta di un cambio di locazione del sito produttivo presso un nuovo indirizzo deve essere presentata un'istanza di registrazione/autorizzazione dell'importazione al fine di includere il nuovo sito di produzione extra-UE ed eliminare il precedente.*
- Q46. I modelli per la presentazione delle istanze per l'importazione di sostanze attive per la 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 difficoltà per l'esecuzione di tale verifica?
- A46. *Per l'ottenimento dell'autorizzazione/registrazione dell'importazione di sostanze attive i produttori di medicinali, qualora siano responsabili della qualifica del produttore extra-UE, dovranno garantire che nell'ambito dell'audit sia stata verificata la conformità del processo di produzione della sostanza attiva a quanto previsto nel dossier di registrazione.*
- Q47. 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)?
- A47. *Si conferma che l'art. 52-bis si applica anche in questo caso.*
- Q48. Se l'importazione della sostanza attiva è effettuato da un ufficio Corporate situato in un paese UE/SEE diverso dall'Italia, questo agisce da importatore?

- A48. *Se l'Ufficio Corporate è situato in un paese UE/SEE potrà registrarsi come importatore presso l'Autorità regolatoria competente del Paese EU/SEE in cui opera, viceversa sarà il soggetto che riceve in Italia e utilizza la sostanza attiva importata a doversi registrare/essere autorizzato come importatore presso AIFA.*
- Q49. *L'obbligo di registrazione/autorizzazione per l'importazione di sostanze attive sussiste anche per le sostanze attive utilizzate per sperimentazione clinica?*
- A49. *Sì, se la sostanza attiva importata è utilizzata per la produzione di medicinali ad uso umano per sperimentazione clinica di fase III e/o per studi di bioequivalenza. Si precisa che, invece, l'importazione di sostanze attive destinate a sperimentazione clinica di fase I e fase II deve essere notificata all'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime. La relativa modulistica è disponibile sul sito istituzionale AIFA.*
- Q50. *Una sostanza attiva importata deve essere destinata e ricevuta fisicamente alla sede dell'importatore o può essere spedita direttamente ai siti di fabbricazione del medicinale?*
- A50. *La sostanza attiva può essere acquistata dall'importatore e inviata direttamente all'officina di produzione della sostanza attiva/ medicinale. Sarà responsabilità del produttore effettuare i controlli sulla sostanza attiva importata.*
- Q51. *Quando è possibile rilasciare i lotti di medicinali o di sostanza attiva ottenuti dai lotti di sostanze attive (rispettivamente per utilizzo tal quale della SA importata all'interno dei medicinali o per ulteriore trasformazione della SA importata) 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 delle sostanze attive/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 delle sostanze attive/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. In merito si richiama il comunicato pubblicato sul sito istituzionale AIFA in data 17/12/2018 al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/precisazioni-in-merito-all-attivit -di-certificazione-del-lotto-di-sostanze-attive-per-il-mercato>*
- Q52. *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?*
- A52. *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.*

- Q53. Il provvedimento di registrazione/autorizzazione viene aggiornato per ogni nuova sostanza attiva importata?
- A53. *Sì, il provvedimento deve essere 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 extra-UE/SEE, a seguito di presentazione di istanza di registrazione/autorizzazione da parte dell'importazione.*
- Q54. L'importazione di sostanze attive da parte del Regno Unito (UK) è soggetta ad obbligo di registrazione/autorizzazione?
- A54. *Sì, il Regno Unito, avendo in data 31 gennaio 2020 lasciato formalmente l'Unione europea (UE), è diventato un Paese extra UE/SEE. Pertanto, a partire dal 1° gennaio 2021, l'importazione di sostanze attive dal Regno Unito, ad esclusione dell'Irlanda del Nord, è soggetta all'obbligo di registrazione/autorizzazione. La modulistica applicabile è quella disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA. In merito si richiama il comunicato pubblicato sul sito istituzionale AIFA in data 01/04/2021 al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/-/gestione-delle-importazioni-di-sostanze-attive-prodotte-importate-dal-regno-unito-per-le-officine-di-produzione-importazione-di-sostanze-attive>*
- Q55. Quali norme di buona fabbricazione (GMP) si applicano alla fase di ripartizione delle sostanze attive?
- A55. *La ripartizione delle sostanze attive è una fase di produzione a tutti gli effetti; il riferimento GMP è rappresentato dalle EU GMP Parte II.*

F. CERTIFICATI GMP E EUDRAGMDP

- Q56. AIFA rilascia un certificato GMP in seguito alla registrazione della produzione e/o importazione di una sostanza attiva?
- A56. *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 l'apposita modulistica disponibile sul sito istituzionale dell'AIFA.*
- Q57. 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?
- A57. *Nel corso del sopralluogo ispettivo di revisione generale si verifica la produzione effettuata dall'ultima ispezione di revisione generale, 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.*
- Q58. 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)?
- A58. *Sono rese confidenziali (quindi non accessibili al pubblico ma solo alle Autorità regolatorie) le informazioni relative alle sostanze attive destinate alla sperimentazione cli-*

nica e le informazioni relative al produttore extra-UE delle sostanze attive importate per essere ulteriormente processate dall'officina di importazione. Le sostanze attive importate per essere immesse sul mercato sono invece visibili nei Certificati GMP presenti nel layout pubblico di EudraGMDP.

- Q59. I certificati GMP rilasciati a seguito di ispezione ai produttori di sostanze attive potranno avere una validità superiore o inferiore ai 3 anni?
- A59. *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 ai 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.*

G. ISPEZIONI

- Q60. 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 biologica e/o non derivante da tessuti, organi, liquidi umani e animali?
- A60. *AIFA può decidere di effettuare un'ispezione GMP in base alla valutazione del rischio effettuata durante l'istruttoria tecnica dell'istanza di registrazione. Resta comunque fermo il potere di AIFA di effettuare ispezioni anche dopo l'inizio delle attività.*
- Q61. Un produttore extra-UE/SEE di sostanze attive può richiedere di essere ispezionato da AIFA al fine dell'ottenimento del certificato GMP?
- A61. *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). Per la richiesta di ispezione è disponibile l'apposita modulistica sul sito istituzionale AIFA.*
- Q62. Con riferimento al D. Lgs. 219/2006 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?"
- A62. *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.*
- Q63. Quali sono le norme di riferimento che si applicano a un produttore di sostanze attive e che vengono verificate nel corso dell'ispezione?
- A63. *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 14, Annex 15, Annex 19. Inoltre, viene verificata la corrispondenza tra quanto dichiarato nel dossier di registrazione (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. Viene inoltre verificato che il SMF riporti una descrizione veritiera e completa della realtà aziendale in accordo a quanto previsto da EU GMP part III "Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File". 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 in materia di importazione.

H. WRITTEN CONFIRMATION

Q64. 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?

A64. 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.**
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 (https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals/importation_activesubstances_it);
- **IMPORTAZIONE DI SOSTANZE ATTIVE DA PAESI CON I QUALI VIGONO ACCORDI DI MUTUO RICONOSCIMENTO CHE COPRONO ANCHE LA PRODUZIONE E IL CONTROLLO DI SOSTANZE ATTIVE.**
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, fermo restando la qualifica analitica iniziale e periodica del produttore extra-UE;
- **IMPORTAZIONE DA PAESI CON I QUALI NON ESISTONO ACCORDI DI MUTUO RICONOSCIMENTO O TALI ACCORDI RIGUARDANO ESCLUSIVAMENTE I MEDICINALI MA NON LE SOSTANZE ATTIVE.**
È necessario ottenere la registrazione/autorizzazione per l'importazione di sostanze attive e vi è obbligo di eseguire il controllo di qualità sui lotti importati.

Q65. 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?

A65. *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. (https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/gmp/qa_importation.pdf).*

Q66. Qual è il periodo di validità della written confirmation?

A66. *La validità della written confirmation è stabilita dall'Autorità competente del paese extra-UE/SEE che la emette.*

I. ASMF/IMPD

Q67. Per sostanze attive soggette a regime di registrazione, sussiste ancora l'obbligo di depositare all'AIFA l'ASMF, quando non sia nel contesto di una AIC, ma solo ai fini della produzione? È ancora valido il decreto del 16 aprile 1996?

A67. *Tale obbligo sussiste in quanto vigente il DM 16 aprile 1996. L'ASMF deve essere depositato presso l'Ufficio competente AIFA, Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio, per ogni sostanza attiva prodotta, sia autorizzata sia registrata.*

Q68. In caso di aggiornamento di un ASMF relativo ad una sostanza attiva già registrata bisogna inviare l'aggiornamento anche se non sono attive delle procedure di AIC in Italia?

A68. *Sì, come di prassi l'aggiornamento di un ASMF deve essere inviato all'Ufficio Autorizzazione all'immissione in commercio.*

Q69. Per le sostanze attive utilizzate per la produzione di medicinali per sperimentazione clinica è necessario il deposito dell'ASMF?

Q69. *No, per la registrazione/autorizzazione della produzione di sostanze attive destinate a sperimentazione clinica non è previsto l'obbligo di deposito dell'ASMF presso AIFA; tuttavia nel caso di sostanze attive impiegate in medicinali per sperimentazioni cliniche, per le quali è disponibile l'IMPD, si dovrà indicare nell'istanza di registrazione/autorizzazione la versione dell'IMPD e se è prevista la presentazione di un emendamento allo studio clinico.*

J. QUALITY UNIT

Q70. In che modo il Regolamento delegato n. 1252/2014 sulle GMP impatta sul D. Lgs. 219/2006 relativamente al rilascio dei lotti ad oggi responsabilità della QP, in quanto l'art. 11 "immissione in commercio" recita: "Una sostanza attiva può essere immessa in commercio solo una volta che sia stata destinata alla vendita dall'unità qualità".

A70. *Si precisa che il Regolamento delegato n. 1252/2014 fa riferimento a quanto già previsto dalle EU GMP Parte II che prevedono che il rilascio dei lotti sia effettuato dalla "Quality Unit". Disponendo il D. Lgs. 219/2006 che il rilascio dei lotti sia effettuato da parte della QP, ne consegue che la stessa debba essere incardinata all'interno della "Quality Unit" dell'officina di produzione. Infine, si chiarisce che "l'unità qualità" di cui all'art. 11 del Regolamento delegato 1252/2014 è da intendersi come la "Quality Unit" di cui alle EU GMP Parte II.*

K. PRODUZIONE E IMPORTAZIONE DI GAS MEDICINALI (SOSTANZA ATTIVA)

Q71. La produzione primaria di gas medicinali e l'importazione di gas medicinali (sostanza attiva) sono soggette a regime di registrazione?

A71. *Sì, in ottemperanza all'art. 52-bis del d.lgs. n.219/2006, che prevede l'obbligo di regi-*

strazione per le sostanze attive non sterili e/o non biologiche; anche l'attività di produzione/importazione di gas medicinali (limitatamente alla produzione primaria) sono soggette a regime di registrazione.

- Q72. Quale è la modulistica da utilizzare per la registrazione dell'attività di produzione primaria di gas medicinali e per l'importazione di gas medicinali (sostanza attiva)?
- A72. *La richiesta di registrazione dell'attività di produzione primaria/importazione di sostanze attive in forma di gas medicinali deve essere effettuata utilizzando la modulistica disponibile sul sito istituzionale AIFA, nella sezione "Registrazione per la produzione/importazione di sostanze attive (anche per sperimentazione clinica)" Mod.391/02 e Mod.391/03; per la presentazione delle modifiche essenziali e non essenziali si deve far riferimento alle sezioni: "Modifiche non essenziali" Mod.392/11, Mod.391/11 e "Modifiche essenziali" Mod.391/6.*
- Q73. La produzione/importazione e ripartizione di CO₂ è soggetta a obbligo di registrazione?
- A73. *Sì, l'anidride carbonica è da considerarsi sostanza attiva e, pertanto, le attività di produzione/importazione, compresa la ripartizione, sono soggette a regime di registrazione.*
- Q74. La produzione/importazione e ripartizione di Azoto F.U. è soggetta a obbligo di registrazione?
- A74. *No, l'Azoto F.U. è da considerarsi un eccipiente e come tale non è soggetto a regime di registrazione. Si precisa che durante la conversione delle autorizzazioni MIA per ottemperare al processo di adeguamento all'art.52-bis del d. lgs.219/2006, l'ufficio GMPAPI ha provveduto a indicare nella sezione "Restrizioni & Chiarimenti" dell'atto di registrazione, che la produzione dell'eccipiente Azoto F.U. avviene secondo standard paragonabili alle EU-GMP, solo per quelle officine che erano già in possesso di autorizzazione alla produzione di Azoto F.U. nel precedente MIA.*
- Q75. La fornitura di Gas medicinale tramite cisterne mobili a strutture sanitarie deve essere autorizzata da AIFA?
- A75. *Sì, la fornitura di Gas medicinale tramite cisterne mobili a strutture sanitarie è soggetta a regime di autorizzazione ed è di competenza dell'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Medicinali. Tuttavia, si precisa che per le sole officine di produzione primaria di gas medicinali che effettuano anche il riempimento di serbatoi fissi ospedalieri, l'Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni GMP Materie Prime, oltre ad essere responsabile per la produzione/importazione delle sostanze attive, verifica e autorizza anche la conformità alle GMP per il riempimento di serbatoi fissi ospedalieri ed emette, nel caso specifico, una determinazione ibrida di registrazione/autorizzazione.*