



Ministero della Salute

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

Schema di decreto ministeriale recante: "Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le Province autonome e le Aziende produttrici di medicinali emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale".

IL MINISTRO DELLA SALUTE

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

- l'articolo 1, che prevede quale finalità della legge medesima il raggiungimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati;
- l'articolo 2, che include la produzione di farmaci emoderivati, tra le attività trasfusionali, fondate sulla donazione volontaria, periodica, responsabile, anonima e gratuita del sangue umano e dei suoi componenti;
- l'articolo 5, che include tra i livelli essenziali di assistenza sanitaria la lavorazione del plasma per la produzione di farmaci emoderivati e l'invio del plasma stesso ai centri e aziende produttori di emoderivati, convenzionati secondo le modalità di cui all'articolo 15 della legge medesima;
- l'articolo 11, comma 1, che prevede che l'autosufficienza di sangue e derivati costituisce un interesse nazionale sovrazionale e sovraziendale non frazionabile per il cui raggiungimento è richiesto il concorso delle regioni e delle aziende sanitarie;
- l'articolo 15, comma 1, che prevede che il Ministro della salute, sentita la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale e previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, predisponga uno schema tipo di convenzione, in conformità del quale le regioni, singolarmente o consorziandosi fra loro, stipulano convenzioni con i centri e le aziende, autorizzate ai sensi del comma 5 del medesimo articolo 15, per la lavorazione del plasma raccolto in Italia;

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

VISTO il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante "Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti", ed in particolare l'articolo 26 relativo alla produzione di medicinali derivati dal sangue o dal plasma;

VISTO il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante "Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di

rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi”;

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

VISTO il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante “Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE” e successive modificazioni e integrazioni, ed in particolare l’articolo 136, che prevede disposizioni per l’autosufficienza comunitaria in materia di sangue e plasma umani;

VISTO il decreto del Ministro della salute 24 settembre 2004, recante “Disposizioni sulle documentazioni da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali ad uso umano in attuazione della direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003”;

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

TENUTO CONTO delle disposizioni normative e documenti emanati da Organismi comunitari in materia di plasma destinato alla lavorazione industriale e di convenzioni da stipulare con le aziende fornitrici del servizio di produzione dei medicinali emoderivati [Linea guida EMA (European Medicines Agency) “Guideline on the scientific data requirements for a plasma master file (PMF) - Revision 1” e Allegato 14 alle “Linee Guida europee sulle buone pratiche di fabbricazione (GMPs) per i prodotti medicinali per uso umano e veterinario”];

RITENUTO di definire lo schema-tipo di convenzione al quale sono tenute a conformarsi le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano e le Aziende produttrici di emoderivati per la lavorazione del plasma raccolto sul territorio nazionale, ai sensi del predetto art. 15, comma 1, della Legge 21 ottobre 2005, n. 219;

SENTITO il parere della Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale espresso nella seduta del 3 novembre 2011;

ACQUISITA l’intesa della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del ;

DECRETA

Art. 1.

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

formalizzano il rapporto tra Regioni e Province autonome e centri o aziende di frazionamento e di produzione di medicinali derivati da sangue o plasma raccolto sul territorio nazionale.

2. All'attuazione del presente decreto si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Il presente decreto viene trasmesso agli Organi di controllo e viene pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

IL MINISTRO

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

1) Premesse

1. Nel seguito, si intende per "committente" la Regione/Provincia autonoma o associazione di Regioni/Province autonome che conferisce o conferiscono il plasma prodotto nel proprio territorio a centri ed aziende autorizzati, individuati come "fornitori del servizio", per la trasformazione industriale del plasma e per la produzione di medicinali emoderivati.
2. Il contratto con il fornitore del servizio si deve considerare una modalità di "lavorazione in conto terzi" (*contract manufacturing*) e si configura come "convenzione per la produzione di medicinali emoderivati".
3. L'acquisizione del servizio viene attuata mediante procedura di gara conforme alla normativa vigente.
4. Il servizio messo a gara comprende le seguenti prestazioni, che devono essere fornite nel rispetto delle disposizioni normative vigenti:
 - per la fase di pre-lavorazione:
 - il ritiro e lo stoccaggio del plasma;
 - i controlli fisici e documentali;
 - il trasferimento del plasma nell'impianto di lavorazione;
 - per la fase di trasformazione del plasma e produzione dei medicinali emoderivati:
 - processi di lavorazione e condizionamento esclusivi per il committente, ovvero processi non esclusivi, previo accordo con il committente stesso;
 - la produzione almeno dei seguenti medicinali emoderivati: albumina, concentrati di fattore VIII, immunoglobuline aspecifiche per impiego endovenoso;
 - acquisizione del certificato di controllo di Stato (*batch release*) per i prodotti finiti;
 - per la fase di distribuzione dei medicinali emoderivati:
 - la disponibilità di stoccaggio dei prodotti finiti;
 - la consegna/spedizione dei prodotti finiti alle strutture di stoccaggio, distribuzione ed utilizzo individuate dal committente;
 - per la sicurezza del prodotto:
 - la tracciabilità delle unità di plasma avviate alla trasformazione, in modo da poter correlare ogni singola unità di plasma alla fase di lavorazione ed ai prodotti finiti in qualsiasi momento del ciclo produttivo e retrospettivamente;
 - la applicazione di almeno due *step*/metodi di inattivazione/rimozione virale per ogni prodotto medicinale emoderivato;
5. La durata del servizio messo a gara, in relazione alla tipologia e peculiarità dello specifico processo produttivo industriale richiesto, non può avere durata inferiore a tre anni.

6. La valutazione della qualità delle offerte, con modalità da definire nei capitolati di gara, deve tenere conto dei seguenti elementi:
- volume del lotto minimo e massimo di plasma lavorabile, tipologia dei prodotti ottenibili e rese industriali offerte;
 - tempi di produzione e consegna;
 - grado di flessibilità dei piani di produzione industriale in relazione alle esigenze del committente;
 - programma di investimenti in ricerca e sviluppo con riferimento allo specifico ambito, nel periodo di validità della convenzione;
 - disponibilità alla collaborazione con il committente, per il miglioramento continuo delle attività maggiormente influenti sulla qualità dei prodotti e dei servizi;
 - tipologia dei prodotti che vengono messi a disposizione dalla trasformazione del plasma conferito;
 - servizi logistici offerti con riferimento a tutte le fasi del processo, dal ritiro del plasma alla distribuzione dei prodotti finiti;
 - la disponibilità di tecnologie e procedure informatiche atte a garantire la gestione informatizzata della tracciabilità del processo;
 - sede dell'impianto nonché origine, finalità produttive e descrizione delle diverse tipologie di plasma immesse in lavorazione sulle apparecchiature e sugli impianti.

2) Contenuti essenziali della convenzione.

1) Generalità

1. Oggetto della convenzione è la lavorazione industriale (ossia la trasformazione), da parte dei centri ed aziende autorizzate ["fornitori del servizio"], del plasma prodotto dai servizi trasfusionali delle Regioni e Province Autonome ["committente"] ai fini della produzione di medicinali emoderivati.
2. La produzione di medicinali emoderivati è definita in un piano di produzione qualitativo nel quale, a fronte dell'impegno del committente a rendere disponibile per la lavorazione la quantità di plasma necessario, il fornitore del servizio si impegna a produrre la quantità e la qualità dei medicinali emoderivati richiesti dal committente nei tempi e nelle modalità concordati.

2) Vincoli delle parti

1. Il fornitore del servizio di trasformazione industriale non può utilizzare il plasma, le frazioni intermedie o i prodotti finiti e la materia prima residuale, compresi gli scarti, per finalità diverse da quelle previste dalla convenzione, senza un preventivo accordo con il committente.
2. Il committente o l'aggregazione di più committenti restano proprietari a pieno titolo del plasma inviato alla lavorazione industriale, di tutte le specialità farmaceutiche derivate da tale plasma, nonché della materia prima residuale, compresi gli scarti.

3) Obblighi del committente

1. Obblighi per la qualità e sicurezza del plasma fornito:

- Il Committente assicura per la raccolta, produzione, validazione, conservazione e certificazione del plasma destinato alla trasformazione in medicinali emoderivati, il rispetto dei requisiti di qualità, sicurezza, etichettatura e tracciabilità definiti dalla normativa vigente e, in relazione ai metodi di produzione ed alle procedure utilizzate per il congelamento e la conservazione, la conformità del plasma ai requisiti previsti dalla Farmacopea Europea, versione vigente, nonché ad eventuali requisiti ulteriori definiti di concerto con il fornitore del servizio.

2. Obblighi concernenti la quantità del plasma:

- Il committente assicura al fornitore del servizio la disponibilità dei volumi annui del plasma (suddivisi per tipologia qualitativa secondo la Farmacopea Europea, versione vigente) previsti dal piano di produzione dei medicinali emoderivati concordato con il fornitore del servizio. Tali volumi potranno essere oggetto di revisione periodica con conseguente variazione dei piani di produzione.

3. Vincoli sulle informazioni:

- Il Committente assicura la riservatezza da parte del proprio personale dipendente verso la divulgazione di informazioni concernenti tecnologie/metodologie industriali e aspetti amministrativi del fornitore del servizio che, essendo riservate, possano ledere la competitività aziendale, fatti salvi i diritti dei terzi in materia di trasparenza ed accesso agli atti amministrativi.

4) *Obblighi generali del fornitore del servizio*

1. Vincoli contrattuali:

- Fatta salva la sicurezza dei prodotti, nel rispetto della normativa nazionale e comunitaria vigente, è ammissibile il sub-appalto per le fasi di pre-lavorazione, trasformazione e distribuzione, soltanto previo accordo contrattuale con il committente, che si riserva di verificare il rispetto dei requisiti normativi, sanitari ed amministrativi.

2. Qualificazioni produttive:

- Il fornitore del servizio garantisce le potenzialità produttive, le caratteristiche dei propri processi produttivi e la qualità e sicurezza idonei per ogni tipologia di prodotto richiesto.
- Il fornitore del servizio certifica nel piano di produzione il volume del lotto minimo e massimo di plasma lavorabile, la tipologia dei prodotti ottenibili e le rese nonché indica la data di messa a disposizione di ogni lotto di prodotto, alimentando il necessario flusso informativo verso le Strutture Regionali di coordinamento per le attività trasfusionali delle Regioni e Province Autonome.
- Il fornitore del servizio è tenuto a garantire la totale tracciabilità, assicurando in qualsiasi momento la associazione documentabile della singola donazione ai relativi step produttivi ed al singolo prodotto

3. Produzione con ciclo separato e controlli:

- Il plasma conferito dal committente, anche in caso di sub-appalto, deve essere lavorato con ciclo autonomo, in un processo produttivo a parte, separato da lavorazioni di altro plasma di diversa provenienza in modo da non permettere miscele o contaminazioni. Ogni rischio di contaminazione del plasma fornito dal committente con materiale di diversa provenienza e/o lavorazione, anche se di origine

italiana, deve essere escluso con l'applicazione di procedure documentate e verificabili.

4. Esclusività di restituzione degli emoderivati:

- Tutte le specialità farmaceutiche ottenute dal plasma fornito dal committente, rilasciate in conformità alla normativa vigente, devono essere restituite al committente nel rispetto della tipologia, quantità e tempistica concordata, fatte salve le quote di prodotto strettamente necessarie per l'invio ai controlli di qualità e/o ai controlli di stato.
- Il fornitore del servizio comunica alle Strutture Regionali di coordinamento per le attività trasfusionali interessate, con periodicità definita, il grado di allineamento delle attività produttive al piano di produzione e le eventuali variazioni nei tempi di avvio alla lavorazione, nella composizione e volumi dei lotti, nonché nelle quantità previste e nei tempi in cui si rendono disponibili i farmaci derivati dalla prima trasformazione e dai successivi semilavorati, risultanti dalla lavorazione di ciascun lotto di plasma, fatto salvo il buon esito del rilascio del certificato *di batch release* da parte delle Autorità sanitarie competenti. Nel caso di problematicità relative agli impianti di produzione o altre situazioni tali da produrre una riduzione della disponibilità dei prodotti finiti, il fornitore del servizio ne dà immediata comunicazione alle Strutture Regionali di coordinamento e assicura la fornitura di prodotti commerciali equivalenti, informandone anche il Centro nazionale sangue.
- Il fornitore del servizio tiene a disposizione del committente una documentazione dedicata ai medicinali prodotti dal plasma fornito dal committente stesso, ai fini della valutazione periodica della qualità dei medicinali e della completa tracciabilità dei prodotti esportati, importati e restituiti al committente.
- Il fornitore del servizio accompagna ciascuna spedizione, nel caso di esportazione e importazione, con una dichiarazione di conformità del plasma o dei relativi prodotti intermedi o dei medicinali emoderivati all'autorizzazione all'immissione in commercio di riferimento e alla convenzione di cui è titolare.

5. Vincoli sulla riservatezza:

- Il fornitore del servizio, compresi terzi collaboranti, è obbligato al rispetto della normativa sulla privacy in merito all'uso delle informazioni relative alle strutture trasfusionali e a qualsiasi altro dato che giunga alla sua attenzione.

5) *Obblighi ulteriori del fornitore del servizio*

1. In relazione alle attività per la produzione di medicinali emoderivati, il fornitore del servizio:

- garantisce le operazioni di ritiro e trasporto del plasma dai servizi trasfusionali fino all'impianto di trasformazione, compresi eventuali magazzini di transito, con spese, oneri di gestione e responsabilità a proprio carico. Dette operazioni devono prevedere la documentazione del rispetto dei requisiti previsti dalla normativa vigente;
- sostiene i costi per i materiali di confezionamento e imballaggio del plasma, che devono essere forniti alle strutture trasfusionali in quantità, qualità e periodicità concordate e definite, a prescindere dal tipo di vettore impiegato;
- garantisce, ove richiesto, l'attività di magazzinaggio di transito o temporaneo deposito dei medicinali emoderivati sino al momento della loro distribuzione ed effettiva consegna e/o la loro distribuzione presso le strutture ospedaliere di utilizzo e, altresì, la consegna/distribuzione in caso di urgenza ed emergenza;

- si impegna ad utilizzare le informazioni relative alle eventuali non conformità rilevate nel ciclo di produzione, al fine di migliorare in continuo i processi di produzione, stoccaggio temporaneo e consegna/distribuzione dei medicinali emoderivati.
2. I rapporti e gli ordini di consegna utilizzano le correnti modalità informative. Il fornitore del servizio fornisce alle Strutture Regionali di coordinamento, con cadenza concordata, il consuntivo dei prodotti distribuiti alle Aziende sanitarie, nonché dei prodotti giacenti in conto deposito.
 3. Il fornitore del servizio, ove richiesto dal committente, rende disponibili tecnologie e procedure informatiche atte a garantire la gestione informatizzata della tracciabilità del processo, dal ritiro del plasma alla distribuzione dei prodotti finiti, fino alla consegna/distribuzione degli stessi, anche mediante collegamenti in rete con le Strutture Regionali di coordinamento interessate.

6) Collaborazione tra il committente ed il fornitore del servizio per il miglioramento della qualità

1. Il committente può prevedere forme di collaborazione con il fornitore del servizio per il miglioramento continuo delle attività maggiormente influenti sulla qualità e sicurezza dei prodotti e dei servizi, con particolare riferimento:
 - alle attività trasfusionali per le funzioni di raccolta e di produzione del plasma;
 - al monitoraggio della qualità e della rispondenza delle unità di plasma conferite e della relativa documentazione alle specifiche normative e contrattuali definite;
 - agli aspetti gestionali del processo;
 - alla promozione dell'appropriatezza di utilizzo dei medicinali emoderivati ed alle attività di ricerca e sviluppo di nuovi prodotti e/o indicazioni cliniche, con particolare riferimento alle malattie rare;
 - al supporto ad accordi, programmi, progetti per la gestione delle eccedenze.

7) Facoltà del committente

1. Il committente può procedere, attraverso soggetti appositamente individuati, alle verifiche tecniche e amministrative del rispetto delle condizioni contrattuali e dei programmi di attività, anche mediante visite di verifica presso gli stabilimenti del fornitore del servizio e di eventuali sub-appaltatori.

8) Periodo di validità della convenzione

1. Il periodo di validità della convenzione è di durata almeno triennale. Anche a convenzione scaduta, il fornitore del servizio ha, comunque, l'obbligo di continuare il servizio, alle condizioni in essere, sino all'effettivo espletamento di una nuova procedura di gara.

9) Inadempienze

1. Il committente adotta espliciti criteri per il superamento delle controversie, utilizzando regolazioni arbitrali e prevedendo penali, in caso di:
 - ritardato ritiro del plasma;
 - danneggiamento della materia prima;
 - ritardata consegna dei prodotti finiti;

- deterioramento dei prodotti finiti per cause imputabili al fornitore;
 - perdita o non corretta conservazione dei prodotti finiti durante il trasporto;
 - minori rese e anomalie della qualità dei prodotti finiti;
 - carenza/ritardo di documentazione e di trasmissione di informazioni.
2. Le penali previste tengono conto delle varie possibilità di risarcimento o di rivalsa, fino alla risoluzione del contratto.
 3. Il committente definisce le circostanze di blocco delle attività svolte dal fornitore del servizio riconducibili a definite cause di forza maggiore e le modalità di ricorso all'invocazione di tale criterio.
 4. Il committente definisce i criteri per la risoluzione bonaria delle controversie, prevedendo l'istituzione di un collegio arbitrale con compiti definiti, anche in ordine agli oneri del confronto.

10) Controversie e foro competente

1. Per ogni e qualsiasi controversia che dovesse sorgere dall'interpretazione e dall'esecuzione della convenzione e che non sia possibile risolvere in via bonaria, il Foro competente sarà quello dove ha sede il committente.