

D.M. 16 gennaio 2015 ⁽¹⁾.

Aggiornato al 29/10/2015

Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva. ⁽²⁾

(1) Pubblicato nella Gazz. Uff. 9 marzo 2015, n. 56.

(2) Emanato dal Ministero della salute.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il *decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219*, recante “Attuazione della *direttiva 2001/83/CE* (e successive direttive di modifica) relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della *direttiva 2003/94/CE*” e in particolare l'*art. 3, comma 1, lettera f-bis*), secondo periodo, come introdotto dall'*art. 1, comma 1, lettera a)*, del *decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 42*, recante “Attuazione dell'*art. 1, paragrafi 1, 5 e 12 della direttiva 2012/26/UE*, che modifica la *direttiva 2001/83/CE*, per quanto riguarda la farmacovigilanza”;

Visto il *decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16*, recante “Attuazione delle *direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE*, che attuano la *direttiva 2004/23/CE* per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umane, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umane”;

Visto il *decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191*, recante “Attuazione della *direttiva 2004/23/CE* sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e di cellule”;

Visto il *regolamento (CE) n. 1394/2007 del 13 novembre 2007*, del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della *direttiva 2001/83/CE* e del *regolamento (CE) n. 726/2004* e in particolare l'*art. 28*;

Visto il *decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211*, recante “Attuazione della *direttiva 2001/20/CE* relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”;

Visto il *decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196*, recante “Codice in materia di protezione dei dati personali” e successive modifiche;

Visto il *decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439*, recante “Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali”;

Visto il *decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*, recante “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'*art. 1 della L. 23 ottobre 1992*”;

Vista la *legge 30 novembre 1998, n. 419*, recante “Delega al Governo per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale e per l'adozione di un testo unico in materia di organizzazione e funzionamento del Servizio sanitario nazionale. Modifiche al *d.lgs. 30 dicembre 1992, n. 502*”;

Visto l'*art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269*, convertito, con modificazioni, dalla *legge 24 novembre 2003, n. 326*;

Visto il *decreto del Ministro della sanità 27 febbraio 2001*, recante “Disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 7 marzo 2001, n. 55;

Visto il *decreto del Ministro della salute 8 maggio 2003*, recante “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 28 luglio 2003, n. 173;

Visto il *decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006*, e successive modifiche, recante “Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 9 marzo 2007, n. 57;

Visto il *decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 24 dicembre 2008*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 30 dicembre 2008, n. 303, che ha prorogato fino all'entrata in vigore dei provvedimenti di attuazione dell'ultimo comma dell'*art. 3 della direttiva 2001/83/CE*, come modificato dall'*art. 28*, numero 2), del richiamato *regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio n. 1394 del 2007*, le disposizioni del citato *decreto ministeriale 5 dicembre 2006*, sulla produzione di medicinali per terapia genica e terapia cellulare somatica da usare esclusivamente per le finalità di cui all'*art. 1*, commi 2 e 4 dello stesso decreto;

Visto il *decreto del Ministro della salute 18 maggio 2010*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 12 luglio 2010, n. 160, recante “Attuazione della *direttiva 2009/120/CE* della Commissione del 14 settembre 2009 che modifica la *direttiva 2001/83/CE* per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate”, che definisce i medicinali di terapia genica e i medicinali di terapia cellulare somatica;

Visto il *decreto del Ministro della salute 21 dicembre 2012*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 63 del 15 marzo 2013, recante “Aggiornamento degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed a utilità di soggetti interessati”;

Vista le *determinazioni del direttore generale dell'AIFA 21 giugno 2007*, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 2 luglio 2007, n. 151, e 6 agosto 2007, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 14 agosto 2007, n. 188;

Visto il documento del Garante per la protezione dei dati personali recante “Linee guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali”, adottato in data 24 luglio 2008, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 14 agosto 2008, n. 190;

Sentita l'Agenzia italiana del farmaco;

Decreta:

Art. 1. *Ambito della disciplina e definizioni*

1. Il presente decreto stabilisce le specifiche tecniche per il rilascio dell'autorizzazione da parte dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) per la produzione e l'utilizzazione di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva, ai sensi dell'*art. 3, comma 1, lettera f-bis*), del *decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219* e successive modificazioni.

2. Per “medicinali per terapie avanzate” si intendono i medicinali come definiti nell'*art. 2 del regolamento (CE) n. 1394/2007*, recante modifica della *direttiva 2001/83/CE* e del *regolamento (CE) n. 726/2004*, e richiamati nell'*allegato 1, parte IV, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219*, sostituito dall'*allegato del decreto del Ministro della salute 18 maggio 2010*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 12 luglio 2010, n. 160.

3. Ai fini del presente decreto, per “preparazione su base non ripetitiva” si intende la preparazione non routinaria realizzata, anche per un ciclo di somministrazioni, conformemente agli specifici requisiti di qualità previsti dai successivi articoli 2 e 4, da utilizzare esclusivamente in un ospedale pubblico, clinica universitaria o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico siti nel territorio nazionale, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente.

4. Il presente decreto non disciplina l'impiego terapeutico di medicinali per terapie avanzate sottoposti a sperimentazione clinica, che resta consentito alle condizioni previste dal *decreto ministeriale 8 maggio 2003*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 173, del 28 luglio 2003, e successive modificazioni.

5. Per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, quali materiale di partenza dei medicinali per terapie avanzate si applicano le disposizioni del *decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191* e del *decreto legislativo 25 gennaio 2010 n. 16*.

Art. 2. *Autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva*

1. L'autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva è rilasciata dall'Agenzia italiana del farmaco (di seguito AIFA) alla struttura che produce, esclusivamente sul territorio nazionale, lo specifico medicinale per terapie avanzate previa presentazione dei seguenti documenti:

- a) domanda contenente gli elementi di cui agli allegati 1 e 2;
- b) dossier del Medicinale per Terapia Avanzata (di seguito indicato come DMTA) contenente le informazioni specificate nell'allegato 1;
- c) copia della ricevuta di avvenuto versamento corrispondente al 50% della tariffa “Attivazione di officine di medicinali e di omeopatici” prevista nell'*allegato 1, parte 2 “Autorizzazione officine”*, del *decreto del Ministro della salute 21 dicembre 2012*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 63 del

15 marzo 2013, recante “Aggiornamento degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed a utilità di soggetti interessati”.

2. La documentazione di cui al comma 1 è valutata dall'AIFA entro il termine di sessanta giorni dalla data di ricevimento. Tale termine è sospeso in caso di richiesta di integrazioni documentali fino al ricevimento della documentazione integrativa richiesta. Se la valutazione della documentazione ha esito favorevole l'AIFA, entro i successivi sessanta giorni, verifica, se del caso mediante sopralluogo ispettivo, la conformità della struttura, dei processi e delle procedure ai principi delle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali.

3. L'autorizzazione alla produzione è rilasciata all'esito positivo della procedura di cui al comma 2. Il richiedente è tenuto a notificare all'AIFA eventuali modifiche rilevanti relative al sito produttivo o al DMTA.

4. La struttura in possesso, alla data di entrata in vigore del presente decreto, di un'autorizzazione GMP alla produzione di un medicinale per terapie avanzate, è esentata dal richiedere all'AIFA il rilascio di un'ulteriore autorizzazione alla produzione ai sensi dei commi 1, 2 e 3, purché il prodotto finale sia ottenuto mediante lo stesso processo produttivo e con analoghi requisiti di qualità. In tale caso, la produzione può essere avviata, per singoli pazienti, previa presentazione all'AIFA del DMTA di cui al comma 1, lettera b).

5. Resta fermo che i medicinali per terapie avanzate a uso non ripetitivo devono essere prodotti in conformità ai principi delle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali.

6. I prodotti medicinali per terapie avanzate autorizzati devono essere confezionati in conformità ai requisiti definiti per i prodotti medicinali. Il materiale di confezionamento deve recare le etichette in conformità ai requisiti definiti nell'*Allegato III del Regolamento n. 1394/2007/CE*.

7. Ai sensi delle vigenti disposizioni di legge, sono a carico del richiedente le spese sostenute per il rilascio dell'autorizzazione alla produzione e per l'ispezione al sito produttivo, di cui al presente articolo.

Art. 3. Autorizzazione all'utilizzazione di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva

1. I medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva possono essere impiegati esclusivamente negli IRCCS, nelle aziende di cui all'*art. 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419*, nonché nelle aziende e presidi ospedalieri di cui all'*art. 4 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*, e successive modificazioni, su singoli pazienti, in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute.

2. L'autorizzazione all'impiego del medicinale è rilasciata dall'AIFA, su conforme parere della Commissione di cui all'*art. 7 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439*. La Commissione può essere a tal fine integrata da esperti in campo biologico e clinico, di volta in volta scelti dal Presidente della Commissione sulla base di profili tecnici di prevalente rilevanza e

può convocare un esperto indicato dalla struttura sanitaria richiedente l'autorizzazione. La partecipazione degli esperti ai lavori della Commissione è a titolo gratuito. L'autorizzazione è rilasciata entro il termine massimo di trenta giorni dalla presentazione della domanda da parte del rappresentante legale della struttura sanitaria ove sia già stata rilasciata l'autorizzazione alla produzione di cui all'art. 2, ovvero entro il termine di cui all'art. 2, comma 2, qualora la domanda di autorizzazione all'utilizzazione sia presentata contestualmente alla domanda di autorizzazione alla produzione. In caso di richiesta di integrazioni documentali il predetto termine è sospeso fino al ricevimento della documentazione integrativa.

3. La domanda di autorizzazione, da inviare all'AIFA, deve essere corredata da copia del DMTA, dal protocollo di trattamento proposto, dal parere favorevole del comitato etico, esclusivamente per i profili di competenza, e da documentazione idonea a consentire una congrua valutazione del rapporto tra i rischi prevedibili e i benefici ipotizzabili del trattamento proposto. In particolare, devono essere riportati tutti i dati di sicurezza ed efficacia provenienti da sperimentazioni cliniche eventualmente disponibili e il fondamento razionale del trattamento proposto, con specifico riferimento alle caratteristiche biologiche delle popolazioni cellulari impiegate, al meccanismo d'azione ipotizzato e alla congruità della via di somministrazione in relazione alla eziologia, patogenesi e storia naturale della patologia per la quale è richiesto l'impiego del medicinale.

4. Per l'utilizzazione di un medicinale con indicazione diversa da quella già autorizzata è necessario il rilascio di una nuova autorizzazione ai sensi del presente articolo.

Art. 4. Obblighi del produttore

1. Il rilascio dell'autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate ai sensi del presente decreto comporta il rispetto dei seguenti obblighi a carico del produttore:

- a) preparare il medicinale per terapie avanzate in conformità all'autorizzazione rilasciata da parte dell'AIFA;
- b) utilizzare per la produzione del medicinale per terapie avanzate materiali di partenza conformi alle normative di qualità e sicurezza vigenti in materia;
- c) assicurare i requisiti di tracciabilità del prodotto e del paziente trattato per un periodo di trenta anni, ai sensi dell'*art. 15 del Regolamento 1394/2007/CE*;
- d) fornire i medicinali prodotti in accordo con l'autorizzazione solo a fronte di una prescrizione medica individuale per impieghi clinici come indicato al precedente art. 1, comma 3, destinati a un determinato paziente, previo rilascio dell'autorizzazione di cui all'art. 3;
- e) segnalare all'AIFA immediatamente ogni difetto grave e entro quindici giorni ogni altro difetto, attraverso la persona qualificata responsabile del rilascio del prodotto o il responsabile dell'assicurazione della qualità designato o il responsabile di farmacovigilanza, utilizzando il modello A allegato al *decreto del Ministro della sanità 27 febbraio 2001*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 7 marzo 2001, n. 55. Per difetto grave si intende ogni incidente o errore di fabbricazione del prodotto. Tutti i difetti gravi e non gravi sono riportati nel rapporto annuale di produzione;

- f) segnalare all'AIFA attraverso il responsabile di farmacovigilanza della struttura ogni evento avverso, compresa l'assenza di efficacia, correlato alla somministrazione del prodotto, tramite l'apposita scheda di segnalazione eventi avversi terapie avanzate costituente l'allegato 3 al presente decreto. Qualora l'evento sia correlato ad un incidente o errore di fabbricazione il responsabile di farmacovigilanza acquisisce anche il parere e la documentazione predisposta e inviata dalla persona qualificata o responsabile dell'assicurazione della qualità di cui alla lettera e);
- g) comunicare all'AIFA, entro il mese di gennaio di ogni anno, il numero dei lotti di ciascun medicinale per terapie avanzate prodotto ai sensi del presente decreto nell'anno precedente.

Art. 5. Obblighi del medico prescrittore e del medico utilizzatore

1. La prescrizione e il trattamento con il medicinale comportano, oltre alla responsabilità professionale, il rispetto dei seguenti obblighi a carico del medico:

- a) prescrivere e utilizzare medicinali per terapie avanzate fabbricati in strutture autorizzate dall'AIFA;
- b) impiegare il medicinale conformemente a quanto previsto dagli articoli 2 e 3;
- c) somministrare il medicinale solo dopo il rilascio del consenso informato del paziente da trattare o del suo tutore;
- d) somministrare il medicinale nel rispetto dei principi della buona pratica clinica e secondo il protocollo approvato dal Comitato etico;
- e) assicurare i requisiti di tracciabilità del prodotto e del paziente trattato per un periodo di trenta anni, ai sensi dell'*art. 15 del Regolamento n. 1394/2007/CE*;
- f) segnalare all'AIFA ogni evento avverso, inclusa l'assenza di efficacia, mediante l'invio, da parte del Responsabile di farmacovigilanza della struttura ospedaliera, dell'apposita scheda di segnalazione eventi avversi terapie avanzate, costituente l'allegato 3 al presente decreto. L'invio della scheda deve essere effettuato al più presto e, comunque, entro dieci giorni dalla conoscenza dell'evento per le segnalazioni di eventi avversi gravi; negli altri casi, l'invio deve essere effettuato entro il termine massimo di novanta giorni.

Art. 6. Disposizioni specifiche per i centri che producono medicinali per terapie cellulare somatica destinati agli impieghi clinicamente e scientificamente consolidati

1. I centri che, avendo trasmesso all'AIFA l'autocertificazione di cui all'*art. 2*, comma 1, lettera f), del *decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 57 del 9 marzo 2007, producono medicinali per terapie cellulare somatica destinati agli impieghi clinicamente e scientificamente consolidati elencati nei provvedimenti adottati dal direttore generale dell'AIFA ai sensi dell'*art. 1*, comma 3, dello stesso decreto ministeriale, possono continuare la loro attività qualora presentino domanda di autorizzazione alla produzione ai sensi del presente decreto entro il termine di dodici mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

2. La domanda di cui al comma 1 deve contenere gli elementi di cui agli allegati 1 e 2; alla domanda deve essere allegato il DMTA contenente le informazioni specificate nell'allegato 1.

3. L'autorizzazione è rilasciata dall'AIFA nel rispetto della procedura di cui all'art. 2. In caso di esito non favorevole della domanda, il centro interessato è tenuto a sospendere immediatamente l'attività di produzione.

Art. 7. Monitoraggio

1. L'AIFA e l'Istituto superiore di sanità raccolgono e valutano, senza oneri aggiuntivi per le finanze pubbliche, i dati clinici sull'esito e sugli eventi avversi dei trattamenti effettuati con i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva.

2. Al fine di consentire l'attuazione del disposto di cui al comma 1, le strutture sanitarie in cui vengono impiegati medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva trasmettono all'AIFA e all'Istituto superiore di sanità, entro trenta giorni da ciascun trattamento e dalla conclusione della terapia, con modalità che non consentono l'individuazione dei pazienti, i dati contenuti nelle cartelle cliniche, a eccezione del nominativo del paziente, e ogni altro elemento utile alla valutazione degli esiti. Le stesse strutture forniscono tempestivamente eventuali ulteriori informazioni di rilevanza clinica richieste, anche nel corso del trattamento.

3. La trasmissione da parte delle strutture sanitarie dei dati deve avvenire con modalità tali da garantire la riservatezza dell'identità dei pazienti e nel rispetto delle linee-guida per i trattamenti dei dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali adottate dal Garante per la protezione dei dati personali, ove applicabili. Sono fatte salve in ogni caso le misure di sicurezza previste dall'*allegato B al decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196*.

Art. 8. Sospensione e revoca

1. Il mancato rispetto anche di uno degli obblighi previsti dagli articoli 2, 3, 4 e 5 comporta l'adozione da parte dell'AIFA del provvedimento di sospensione o di revoca dell'autorizzazione alla produzione e di divieto di utilizzazione del medicinale.

2. Prima dell'adozione dei provvedimenti di cui al comma 1, l'interessato è invitato dall'AIFA a presentare le proprie controdeduzioni, fatti salvi i casi d'urgenza.

3. L'AIFA verifica, in qualsiasi momento, anche mediante sopralluoghi tecnici, il rispetto delle disposizioni di cui al presente decreto.

Art. 9. Disposizioni finali

1. Con decreto del Ministro della salute, da pubblicare nella Gazzetta Ufficiale, sono approvati aggiornamenti tecnici agli allegati al presente decreto.

2. E' abrogato il *decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006*, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 57 del 9 marzo 2007, e successive modifiche.

Art. 10. *Entrata in vigore*

1. Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Allegato 1

1. Medicinali di terapia cellulare somatica e medicinali di ingegneria tissutale

La sostanza attiva del medicinale è rappresentata da cellule e/o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale.

Il dossier deve contenere almeno:

- 1.1 descrizione del medicinale (sostanza attiva e prodotto finito), della sua indicazione clinica, del meccanismo di azione;
- 1.2 informazioni relative al materiale di partenza, al suo approvvigionamento e controllo;
- 1.3 informazioni relative alle materie prime e ai materiali che vengono in contatto con il prodotto e relativi risultati analitici a fronte di specifiche definite;
- 1.4 informazioni relative all'adeguatezza dei materiali impiegati (in particolare sicurezza virale o rischio TSE per materiale di origine animale);
- 1.5 compatibilità dei componenti non cellulari (supporti, matrici, biomateriali, biomolecole, dispositivi o altre componenti) per prodotti combinati e relativi risultati analitici a fronte di specifiche definite;
- 1.6 specifiche di qualità per il rilascio della sostanza attiva;
- 1.7 specifiche di qualità per il rilascio del prodotto finito;
- 1.8 descrizione del processo di produzione inclusi i controlli di processo e la convalida del processo in asepsi;
- 1.9 informazioni sulle misure in atto per prevenire l'entrata nel processo di virus esogeni;
- 1.10 controlli critici del processo (controlli microbiologici e/o virali, controllo di crescita cellulare);
- 1.11 risk-assessment del prodotto (ad esempio possibilità di trasmissione di infezioni, immunogenicità, tumorigenicità, perdita di funzionalità cellulare, virus contenuti in prodotti per terapia cellulare in grado di replicarsi, integrazione del genoma retro/lenti virale);
- 1.12 informazioni sulle condizioni di conservazione previste prima della somministrazione al paziente, incluso eventuale trasporto, con evidenza della stabilità del prodotto.

Per confermare le specifiche di qualità della sostanza attiva e del prodotto finito attivo devono essere forniti i risultati analitici relativi a tre lotti.

Tali specifiche di qualità devono contenere i seguenti parametri:

- identità (caratteristiche chimico- fisiche e funzionali);
- sterilità/endotossine/micoplasmi;
- impurezze relative ai materiali di partenza;
- impurezze relative al processo;
- potenza;
- vitalità cellulare;
- cariologia, l'eventuale mancanza deve essere adeguatamente giustificata;
- tumorigenicità e stabilità cellulare, l'eventuale mancanza deve essere adeguatamente giustificata;
- quantità per dose.

Deve essere fornita un'adeguata descrizione di tutti i metodi analitici utilizzati per l'analisi del medicinale ed evidenza che siano stati convalidati.

Se il prodotto è conservato prima della somministrazione al paziente, devono essere fornite evidenze della stabilità del prodotto nelle condizioni di stoccaggio previste.

2. Medicinali di terapia genica

I medicinali per terapia genica possono contenere:

- sequenze di acido nucleico ricombinante o virus o microrganismi geneticamente modificati (la sostanza attiva consiste di una o più sequenze di acido nucleico o di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati);
- cellule geneticamente modificate (la sostanza attiva consiste di cellule geneticamente modificate da sequenze di acido nucleico ricombinante o virus o microrganismi geneticamente modificati).

Per materie prime si intendono tutti i componenti da cui il prodotto per terapia genica è ottenuto (virus primario, plasmidi di trasfezione, cellule di packaging, vettore, plasmidi, cellule batteriche ospite, cellule umane o animali oggetto della modificazione genetica).

Il dossier deve contenere almeno:

2.1 descrizione del medicinale (sostanza attiva e finito), della sua indicazione clinica, del meccanismo di azione;

2.2 informazioni relative ai materiali di partenza(es. virus primario, MVB/WVB, plasmidi, cellule di packaging, vettore, cellule batteriche ospiti, cellule umane oggetto della modificazione genetica), al loro approvvigionamento e controllo;

- 2.3 informazioni relative ai materiali che vengono in contatto con il prodotto;
- 2.4 informazioni relative all'adeguatezza dei materiali impiegati (in particolare sicurezza virale o rischio TSE per materiale di origine animale);
- 2.5 specifiche di qualità per il rilascio del vettore usato per la modificazione genetica nel caso di cellule umane geneticamente modificate;
- 2.6 specifiche di qualità per il rilascio della sostanza attiva;
- 2.7 specifiche di qualità per il rilascio del prodotto finito;
- 2.8 descrizione del processo di produzione inclusi i controlli di processo e la convalida del processo in asepsi;
- 2.9 informazioni sulle misure in atto per prevenire l'entrata nel processo di virus esogeni
- 2.10 risk-assessment del prodotto (ad esempio rischio conseguente all'integrazione nel genoma delle cellule riceventi);
- 2.11 informazioni sulle condizioni di conservazione previste prima della somministrazione al paziente, incluso eventuale trasporto, con evidenza della stabilità del prodotto;
- 2.12 nel caso di cellule umane geneticamente modificate, tutte le informazioni previste al punto 1.

Per confermare le specifiche qualità della sostanza attiva e del prodotto finito attivo devono essere forniti i risultati analitici relativi a tre lotti, salva deroga preventivamente autorizzata.

Le specifiche di qualità devono contenere i seguenti parametri:

- identità (vettore e transgene);
- sterilità/endotossine/micoplasmi;
- impurezze relative ai materiali di partenza, inclusi, se del caso, il vettore replicativo e il rapporto tra particelle totali e particelle infettive;
- impurezze relative al processo;
- potenza, attività biologica del prodotto del transgene;
- quantità per dose.

Deve essere fornita un'adeguata descrizione di tutti i metodi analitici utilizzati per l'analisi del medicinale ed evidenza che siano stati convalidati.

Per l'elaborazione del dossier può essere fatto riferimento anche allo schema previsto dal modulo 3 del CTD per prodotti per terapie avanzate e riportato in allegato al decreto del Ministero della Salute del 18 maggio 2010 che modifica la parte IV dell'*allegato I* del *decreto legislativo 219/2006*

(ovvero l'allegato alla *Direttiva 2009/120/CE* del 14 settembre 2009 che modifica la *Direttiva 2001/83* per ciò che concerne i medicinali per terapie avanzate).

Ulteriori linee guida a cui fare riferimento sono rappresentate dai seguenti documenti emessi dall'Agenzia Europea dei Medicinali:

- Concept paper on the development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83 applied to advanced therapy medicinal product (EMA/CHMP/CPWP/708420/2009)
- Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/486831/2008/corr)
- Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006)

Allegato 2

La preparazione di medicinali per terapia avanzata di cui al presente decreto deve essere effettuata presso una struttura che sia conforme ai principi di buona pratica di fabbricazione dei medicinali (GMP) e soggetta al rilascio dell'autorizzazione preventiva alla produzione da parte dell'AIFA.

Allo scopo di ottenere l'autorizzazione alla produzione, la struttura (laboratorio/ospedale/azienda) che intende produrre tali medicinali deve presentare all'AIFA specifica istanza di autorizzazione sottoscritta dal rappresentante legale e contenente le seguenti informazioni:

a) identificazione della categoria di prodotto per terapia avanzata di cui si chiede il rilascio dell'autorizzazione (medicinale per terapia genica, medicinale per terapia cellulare somatica, prodotto di ingegneria tissutale);

b) riassunto delle caratteristiche del prodotto e della sua sicurezza (in conformità al dossier contenente i requisiti di qualità prodotto-specifici di cui all'allegato 1);

c) dati identificativi della struttura di produzione; in particolare, in applicazione del *decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1996*, pubblicato sulla Gazzetta ufficiale 27 marzo 1996, n. 73:

- dati amministrativi, ubicazione e planimetria;
- autorizzazioni in essere;

servizi generali, impianti di acqua, gas compressi, vapore e ogni altra utenza, impianto di condizionamento;

- organigramma di tutto il personale professionale e tecnico;
- identificazione delle persone responsabili del processo di produzione e del controllo qualità e loro qualifiche e mansioni;

- identificazione della Persona Qualificata responsabile del rilascio del prodotto per il successivo impiego, che deve possedere i requisiti di cui all'*articolo 52 del decreto legislativo n. 219/2006* ed identificazione del Responsabile di farmacovigilanza della struttura con i relativi recapiti;

- elenco delle attrezzature di produzione;

- descrizione sintetica del metodo di produzione e dei controlli di processo (il processo di produzione per categoria di prodotto è descritto più estesamente nel dossier relativo alla qualità di cui ai punti 1.8 e 1.10 dell'allegato 1);

- elenco della strumentazione in dotazione al Controllo di Qualità;

d) descrizione generale del sistema di assicurazione di qualità; elenco delle procedure e dei metodi analitici impiegati;

f) ricevuta di pagamento effettuata secondo le modalità descritte nel sito web dell'AIFA nel menù "servizi online - sistema di versamento tariffe" per l'autorizzazione delle officine alla produzione di medicinali

L'autorizzazione alla produzione è rilasciata a seguito di un sopralluogo ispettivo che verifichi la conformità della struttura, dei processi e delle procedure a quanto previsto dalle EU GMP ⁽³⁾.

La struttura che abbia già ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate, sia a scopo industriale che per sperimentazione clinica, può essere autorizzata alla produzione di medicinali per terapie avanzate di cui alla presente decreto, per la stessa tipologia di prodotto già autorizzato, anche in assenza di una nuova ispezione, previa presentazione del dossier sulla qualità, da inoltrare ai sensi dell'articolo 2, comma 1, lettera b), del presente decreto.

La produzione potrà avere luogo solo dopo che l'AIFA avrà rilasciato parere favorevole all'istanza di estensione dell'autorizzazione.

(3) Eudralex Vol. 4, GMP Part I.

Allegato 3 (omissis)