

OGGETTO: NUOVE DISPOSIZIONI IN MATERIA DI AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE ED ALL'IMPIEGO E MONITORAGGIO DELLE TERAPIE AVANZATE PREPARATE SU BASE NON RIPETITIVA.

AIFA intende informare tutti gli operatori di settore che in data 24/03/2015 è entrato in vigore il Decreto 16 gennaio 2015 del Ministero della Salute recante “*Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva*”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 56 del 09/03/2015, adottato in applicazione dell’art. 3, comma 1, lettera f-bis) del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, in conformità delle previsioni di cui all’art. 28 del Regolamento (CE) n. 1394/2007. Tale Decreto abroga il precedente Decreto del Ministro della Salute “Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione i detti medicinali” del 5 dicembre 2006.

Il Decreto Ministeriale: A) stabilisce le specifiche tecniche per il rilascio dell’autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva, B) introduce l’obbligo di autorizzazione all’impiego di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva a partire dal 24/03/2015 e C) stabilisce le modalità di monitoraggio dei dati clinici sull’esito e sugli eventi avversi dei trattamenti effettuati con i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva.

A) Autorizzazione alla produzione

L’autorizzazione alla **produzione** di tali medicinali è rilasciata da AIFA, in conformità alla procedura indicata all’art. 2 del Decreto, alle strutture che intendono produrre esclusivamente sul territorio nazionale ed in particolare:

- alle strutture che attualmente non sono in possesso dell’autorizzazione alla produzione e che intendono presentare domanda ai sensi dell’art.2, comma 1;

- alle strutture che sono già in possesso di autorizzazione GMP alla produzione di un medicinale per terapie avanzate, di cui all'art.2, comma 4, purché il prodotto finale sia ottenuto mediante lo stesso processo produttivo e con analoghi requisiti di qualità e previa presentazione all'AIFA del Dossier del Medicinale per Terapia Avanzata (DMTA). Tali strutture, a partire dalla data di entrata in vigore del DM, sono tenute ad inviare ad AIFA il DMTA di cui al comma 1, lettera b) dell'art. 2, al fine di poter avviare la produzione per singoli pazienti;
- alle strutture, indicate all'art.6, che hanno trasmesso all'AIFA l'autocertificazione di cui all'art.2, comma 1, lett. f), del Decreto 5 dicembre 2006 del Ministero della Salute, "*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*" (G.U. n.57 del 9-3-2007), che possono continuare l'attività di produzione di medicinali per terapie cellulare somatica destinati agli impieghi clinicamente e scientificamente consolidati, purché entro 12 mesi presentino all'AIFA domanda di autorizzazione con allegato il DMTA.

I produttori sono tenuti a comunicare ad AIFA il numero di lotti di ciascun medicinale per terapie avanzate prodotto nell'anno precedente entro il mese di gennaio di ogni anno.

B) Autorizzazione all'impiego

L'autorizzazione all'**impiego** nelle strutture indicate all'art. 3, comma 1, dei medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva che soddisfino contemporaneamente le condizioni di mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongano il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute, è obbligatoria ed è rilasciata da AIFA su parere conforme della *Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I*, di cui all'art.7 del D.P.R. n. 439 del 21/09/2001.

Al fine di ottenere il rilascio dell'autorizzazione all'impiego il rappresentante legale della struttura sanitaria presso la quale avverrà la somministrazione del medicinale, è tenuto a presentare ad AIFA domanda di autorizzazione, copia del DMTA, del protocollo di trattamento proposto, del parere favorevole del comitato etico competente dell'ospedale pubblico, clinica universitaria o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico coinvolto

nell'impiego, e della documentazione idonea a consentire una congrua valutazione del rapporto tra rischi prevedibili e benefici ipotizzabili.

C) Monitoraggio dati clinici

Il **monitoraggio** relativo ai trattamenti effettuati con i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva è obbligatorio e viene effettuato dall'AIFA e dall'ISS che raccolgono e valutano i dati clinici sull'esito e sugli eventuali eventi avversi dei trattamenti effettuati per ciascun paziente. Le strutture sanitarie in cui vengono impiegati tali medicinali sono tenute a trasmettere all'AIFA e all'ISS, entro 30 giorni da ciascun trattamento e dalla conclusione della terapia, i dati contenuti nelle cartelle cliniche ed ogni altro elemento utile alla valutazione degli esiti, comprensivi anche delle segnalazioni di eventi avversi.

L'obbligo di monitoraggio si applica anche, per ciascun paziente, ai trattamenti effettuati con i medicinali per terapia cellulare somatica preparati su base non ripetitiva destinati agli impieghi clinicamente e scientificamente consolidati elencati nei provvedimenti adottati dal direttore generale dell'AIFA ai sensi dell'art. 1, comma 3.

Gli operatori sanitari ed i produttori sono altresì tenuti alla segnalazione di tutti gli eventi avversi (gravi e non gravi) da medicinali per terapia avanzata preparati su base non ripetitiva di cui vengono a conoscenza, tramite la compilazione della "scheda di segnalazione di eventi avversi terapie avanzate", di cui all'allegato 3 del Decreto, nonché alla trasmissione della scheda al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura sanitaria di appartenenza, rispettivamente entro 10 o 90 giorni, dalla conoscenza dell'evento avverso, a seconda che si tratti di eventi avversi gravi o non gravi. Sarà cura del Responsabile di Farmacovigilanza trasmettere prontamente la scheda all'AIFA alla casella di posta elettronica ADR.MTA@aifa.gov.it.

Al fine di implementare le procedure relative all'autorizzazione alla produzione, impiego e monitoraggio dei medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva si richiede ai centri produttori ed utilizzatori l'invio ad AIFA delle seguenti informazioni:

- 1) Denominazione della sede legale e della struttura di produzione, indicando provvedimento di autorizzazione AIFA oppure il riferimento all'autocertificazione di cui all'art 2, comma 4, lettera f), del D.M. 5 dicembre 2006);
- 2) il/i nome/i del/dei centro/i di impiego presso il/i quale/i il medicinale viene somministrato;
- 3) Numero di lotti prodotti nel 2014 e dal 1 gennaio al 31 maggio 2015;

- 4) Elenco Trattamenti di terapia avanzata su base nominale attualmente in corso presso ciascun centro con descrizione di indicazione e schema terapeutico;
- 5) Elenco dei Trattamenti di terapia avanzata preparata su base non ripetitiva in base ad usi consolidati attualmente in corso con descrizione di ciascuna indicazione, schema terapeutico e relativo numero di lotti.

Le sopra indicate informazioni dovranno essere inserite in un file excel (di cui si allega il modello da utilizzare) e inviate, esclusivamente in formato elettronico, **entro il 31 luglio 2015** ai seguenti indirizzi di posta elettronica:

infouao@aifa.gov.it

sperimentazione.clinica@aifa.gov.it

Le medesime informazioni dovranno essere altresì inviate in formato pdf sottoscritto dai Legali Rappresentanti delle strutture presso le quali è avvenuta la produzione e/o l'impiego del medicinale.

Con successiva linea guida, pubblicata sul proprio sito istituzionale, l'Agenzia indicherà la documentazione da presentare per le differenti domande di autorizzazione o segnalazione, i modelli di domanda e la modalità di presentazione delle stesse, comprensivi delle relative tariffe da versare, nonché le modalità per comunicare i dati relativi al monitoraggio.