



Starting e raw materials di origine biologica,
emoderivati e emocomponenti utilizzati nelle Terapie
Avanzate

Raffaella Sardelli – Ispettore Senior GMP

4th NOTA Annual Meeting 26-27 marzo 2026 - Torino

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	☒	☐	☐	☐ obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	☒	☐	☐	☐ facoltativo
2. Consulenza per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
3. Consulente strategico per una società	☒	☐	☐	☐ facoltativo
4. Interessi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	☒	☐	☐	☐ facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	☒	☐	☐	☐ facoltativo
7. Sperimentatore	☒	☐	☐	☐ facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	☒	☐	☐	☐ facoltativo
9. Interessi Familiari	☐	☒	☐	☐ facoltativo
10. Gravi ragioni di convenienza	☒	☐	☐	☐ facoltativo

* **RAFFAELLA SARDELLI**, secondo il Regolamento per la prevenzione e gestione dei conflitti di interessi all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato con Delibera CdA n.9 del 12 febbraio 2025.

N.B. <Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Gli starting materials per ATMP come vengono definiti?



Cellular material (autologous, allogenic, cell bank)
Expansion/ differentiation of cells using peptides, proteins, nucleic acids



Viral vectors for *in vivo* or *in vitro* application (e.g. AAV, lentivirus + CAR, retroviral vectors)



Plasmid DNA, mRNA, siRNA



Tutti i materiali da cui viene fabbricato o estratto il principio attivo:

- componenti utilizzati per ottenere le cellule geneticamente modificate, (starting material materiali per produrre il vettore, il vettore)
- cellule umane o animali

Starting materials

- Donazione, approvvigionamento e analisi dei tessuti/cellule utilizzati come materia prima da centri ematici e centri tissutali autorizzati in accordo alle Direttive 2002/98/EC, 2004/23/EC, 2006/17/EC, 2012/39/UE  Regulation (EU) 2024/1938
- accordo tecnico tra il produttore di ATMP e blood/tissue establishment

Principali requisiti di un agreement:

- specifiche attese definite e livello di conformità alle GMP richiesto (es. sistema di gestione della qualità, documentazione, materie prime, banche cellulari, produzione, specifiche, prove e dei controlli, stoccaggio, etc..);
- verifica della control strategy applicata (es. qualifica dei fornitori, testing applicati) se adeguata a controllare o mitigare i rischi identificati;
- audits eseguiti ai produttori di raw materials/starting materials;

Per gli starting materials, il produttore dell'ATMP dovrebbe applicare un approccio basato sul rischio per identificare quali principi delle GMP siano più rilevanti per garantire la qualità delle materie prime, tenendo conto dei rischi pertinenti per la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto finito.

Esempi di raw materials

DMEM

Foetal Bovine Serum (FBS)

Bovine Foetal Albumin (BSA)

Collagenase

Trypsin

DMSO (Dimethyl sulfoxide)

PBS (Phosphate Buffer Solution)

Cytokines

Growth factors

Antibiotics

Sterile Water for Injections...

Esempi di starting materials

Midollo osseo

Sangue periferico

Biopsia cartilaginea, muscolare,
epiteliale ecc

Cellule di sangue periferico

Materie prime di origine biologica

Importanza delle materie prime

Le materie prime sono fondamentali per il controllo qualità negli ATMP, essendo reagenti essenziali non presenti nel prodotto finale.

Analisi del rischio e qualità

L'uso di materiali di grado ricerca richiede un'analisi del rischio che valuta impurità, variabilità e affidabilità della catena di approvvigionamento.

Documentazione e tracciabilità biologica

Le materie prime biologiche necessitano di documentazione rigorosa, con tracciabilità completa fino al donatore per materiali umani.

Alternative non animali e sicurezza

Si preferiscono materiali non di derivazione animale per ridurre rischi da agenti avventizi, garantendo purezza microbiologica e bassi livelli di endotossine.

Starting material requisiti

Tipologie di materiali di partenza

Gli starting materials includono cellule primarie, linee cellulari MCB/WCB e componenti per terapia genica come plasmidi e vettori virali.

Caratterizzazione e documentazione

È fondamentale documentare la fonte cellulare, trattamenti, marcatori fenotipici/genotipici e stabilità per assicurare qualità e sicurezza.

Conformità normativa UE

La conformità alle normative UE è obbligatoria per donazioni allogeniche e pool cellulari per minimizzare rischi e garantire sicurezza.

Stabilità e qualità dei cell stock

La gestione di MCB/WCB richiede caratterizzazione continua per mantenere stabilità genetica e qualità costante dei materiali.

Seed banks, vettori, plasmidi e materiali complessi

Controlli sulle virus seed banks

Le virus seed banks sono sottoposte a test genetici, immunologici e di integrità genomica per garantire sicurezza e qualità.

Valutazione di plasmidi e vettori

Plasmidi e vettori RNA/DNA vengono controllati per sequenza, integrità, purezza, sterilità e livelli di endotossine.

Test su sistemi cellulari di produzione

Le packaging cell lines sono valutate per stabilità genetica, copie integrate ed espressione delle sequenze introdotte.

Requisiti per materiali complessi

Scaffold, matrici e dispositivi combinati devono rispettare normative UE e dimostrare sicurezza e idoneità d'uso.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 February 2021

EMA/246400/2021

Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division

Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs

Esempi di criticità nella produzione di un vettore virale:

- Metodi di purificazione inadeguati con rischio di contaminazione virale o da micoplasmi;
- Cross contamination con altri vettori o altro materiale genetico e bassa integrità genomica del vettore;
- Contaminanti del vettore virali, come il DNA residuo (plasmide e DNA della cellula ospite dalle cellule produttrici), potrebbero influenzare efficienza della trasduzione delle cellule bersaglio, generando una variabilità da lotto a lotto e potrebbero porre problemi di sicurezza;
- DNA residuo di linee cellulari potenzialmente tumorigeniche (come la HEK293 spesso utilizzata come linea di produzione dei lentivirus), potrebbe rappresentare un problema di sicurezza nella trasduzione di cellule di pazienti (o di donatori).
- Processo di produzione inadeguato con rischio di cross contamination durante il processo di produzione a causa della mancanza di metodi di produzione adeguati e di convalida della pulizia.

Che cosa si intende per principi GMP?

Alcuni requisiti della Part IV possono essere rilevanti per gli starting materials.

Principali differenze:

- non tutti gli aspetti GMP descritti nella parte IV della Guida GMP sono obbligatori
- non sono richieste né ispezioni periodiche né certificazioni GMP da parte delle autorità competenti.

I produttori di ATMP hanno la responsabilità di verificare che siano implementati requisiti GMP adeguati per la produzione/testing degli starting material

Quando si applicano i principi delle GMP per gli starting material utilizzati per la produzione di ATMP?

Example Products	Application of GMP to manufacturing steps is shown in dark grey GMP Principles should be applied where shown in light grey				
	starting material - active substance - finished product →				
In vivo gene therapy: mRNA	<u>Plasmid</u> , manufacturing and linearization	In vitro transcription		mRNA manufacturing and purification	Formulation, filling
In vivo gene therapy: non-viral vector (e.g. naked DNA)	<u>Plasmid</u> manufacturing	Establishment of <u>bacterial bank</u> (MCB, WCB)		DNA Manufacturing fermentation and purification	Formulation, filling
In vivo gene therapy: viral vectors	<u>Plasmid</u> manufacturing	Establishment of a <u>cell bank</u> (MCB, WCB) and virus seeds when applicable		Vector Manufacturing and purification	Formulation, filling
Ex-vivo: genetically modified cells ³	Donation, procurement and testing of <u>tissues / cells</u> ¹	Establishment of a <u>cell bank</u> (MCB, WCB) for plasmid and/or vector expansion and viral seeds when applicable	<u>Plasmid</u> manufacturing, <u>Vector</u> manufacturing	Genetically modified cells manufacturing	Formulation, filling

In the table above, the ATMP starting materials are underlined and the ATMP active substances appear in bold.

The construction of the plasmid by in silico and molecular biological methods occurs before the plasmid manufacturing and is considered research and development. Therefore it is not under the scope of the current Q&A.

EMA CONSIDERATION

- è responsabilità del produttore del prodotto finito effettuare audit ai produttori di vettori virali come parte della supplier validation
- product/process-related inspections possono essere richieste da EMA durante l'assessment della MA di un ATMP (*serious concern* nella valutazione del dossier di MA)
- EMA non richiede un'ispezione GMP di pre-approval su base routinaria per siti di produzione di starting material (es viral vector)

IWG ha deciso di richiedere alle *Companies* di essere ispezionate su base volontaria, in attesa di modifiche normative

Highlights

Raw Materials

- compliance con Ph.Eur. 5.2.12 general chapter on *raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal products*
- grado farmaceutico
- se disponibile solo *research grade: valutazione del rischio*
- definizione delle specifiche (produzione, testing and control, gestione e distribuzione):
 - ✓ quality requirements to ensure suitability for the intended use
 - ✓ acceptance criteria
- raw material di origine biologica (viral and microbial safety): valutazione del rischio di contaminazione nella supply chain

STARTING AND RAW MATERIALS – Principi generali

Come evitare la contaminazione?

Uso di antibiotici

Può essere necessario ridurre il bioburden associato con tessuti e cellule



Quando vengono usati antibiotici deve essere assicurato:

- devono essere rimossi prima possibile
- non devono essere presenti nel prodotto finito, a meno che non sia specificatamente previsto dalla MA o dalla clinical trial authorization
- antibiotici o antimicrobici non devono interferire con il test di sterilità

STARTING AND RAW MATERIALS

Raw Materials /Starting Materials

Deve essere valutato il rischio di contaminazione di prodotti di origine biologica durante il loro passaggio nella supply chain.

Particolare attenzione sul rischio di contaminazione da:

- Agenti virali/microbici
- Transmissible Spongiform Encephalopathy ("TSE") (*)
- Mycoplasma: rischio di probabile contaminazione associato all'inefficacia dei filtri o altri materiali che possono venire a contatto diretto con il prodotto (supplier di raw material deve certificare che prodotti mycoplasma free) (es.terreni utilizzati nel media fill e lubrificanti degli equipment).

(*) Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf

Risk based approach

Raw Materials/Starting materials

- La qualità degli starting e dei raw materials è un fattore fondamentale nella produzione degli ATMPs e che siano della qualità richiesta dall'uso cui sono destinati
- Deve essere posta particolare attenzione alla gestione dei rischi di contaminazione (particolare enfasi sulla sicurezza TSE, virale e microbica dei materiali biologici lungo l'intera catena distributiva), e alla gestione dei rischi di variabilità dei materiali di partenza
- l'applicazione del risk assessment alla produzione dei raw materials e degli starting materials è essenziale per gestire gli eventuali rischi per la qualità, sicurezza ed efficacia sul prodotto medicinale (es. possibile utilizzo di materiali non di grado farmaceutico (R&D))

Starting materials - Processing degli starting materials

La qualità di un ATMP è dipendente dalla qualità degli starting materials

Cellule e tessuti di origine umana devono essere prelevati in conformità con i requisiti previsti dalle Direttive 2004/23/EC o 2002/98/EC ➡ Regulation (EU) 2024/1938:

- NO audits aggiuntivi effettuati da produttori ATMP
- Agreement tra produttori ATMP e blood/tissue establishment.

Le successive fasi di processing/manufacturing devono essere effettuate in GMP environment.

I fattori di rischio da prendere in considerazione dovrebbero includere:

- potenziale contaminazione virale/TSE/batterica e contaminazione incrociata con altri vettori o altro materiale genetico
- replicazione virus competenti (in caso di replication-deficient viral vector).
- rischi di contaminazioni microbiologica/endotossinica
- presenza di potenziali impurezze (processo/materie prime)
- eventuali impurezze da altri processi
- garanzia di sterilità per materiali dichiarati sterili
- assenza di attrezzature e/o strutture dedicate ad esempio DNA residuo (es DNA residuo da linee cellulari potenzialmente tumorigeniche ecc.)
- environmental control and storage/transportation
- stabilità

Come prevenire cross-contamination

- Predisposizione di QRM per valutare e controllare i rischi di contaminazione crociata
- Rischi di contaminazione crociata valutati tenendo conto:
 - ✓ caratteristiche del prodotto (es. caratteristiche biologiche dei materiali di partenza, possibilità della resistenza degli agenti microbici alle tecniche di purificazione)
 - ✓ processo di fabbricazione (es. fasi di processo che possono permettere crescita contaminanti microbici)
- Risultato del QRM è la base per determinare:
 - ✓ flusso processo produttivo
 - ✓ valutazione di:
 - ☐ locali e attrezzature dedicati
 - ☐ utilizzo sistemi monouso
 - ✓ procedure di pulizia adattate a: caratteristiche specifiche prodotto/processo; valutazione dei rischi per determinare procedure di pulizia e decontaminazione necessarie, compresa la frequenza delle stesse.

STARTING/RAW MATERIALS – Principi generali

Particolare attenzione:

- evitare contaminazione
- minimizzare il più possibile la variabilità degli starting e raw materials:
 - ✓ accurata *blood/tissue centre qualification strategy*
 - ✓ anamnesi del donatore, farmaci (noti per influenzare la composizione del sottoinsieme cellulare) fenotipo, capacità funzionali, sesso, etnia, età e indice di massa corporea

Specifiche correlate al prodotto devono essere basate su:

- Pharmacopoeia monographs
- Marketing authorisation or clinical trial authorisation

Starting materials

Quando i risultati dei test richiesti per il rilascio dello starting material richiedono tempo (ad es sterility test), può essere permesso processare gli starting materials prima che i test siano disponibili:

- Valutazione del rischio di introdurre un potenziale materiale infetto
- Rilascio del prodotto finito solo se i risultati dei test sono conformi



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
UFFICIO 7 – Trapianti, sangue ed emocomponenti
UFFICIO 3 – Coordinamento USMAF-SASN
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Oggetto: Indicazioni per l'esportazione e l'importazione di cellule di origine umana destinate ad essere utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate autorizzati o somministrati nell'ambito di sperimentazioni cliniche o di programmi di uso compassionevole.

Circolare del 21/12/2022 (prot 0050959--DGPRES-MDS-P)

Decreto 10 ottobre 2012 «Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo»

Criteri e modalità per l'esportazione e l'importazione di cellule e tessuti di origine umana destinati ad applicazioni sull'uomo

D.lgs 6 novembre 2007, n. 191

Esportazione e importazione di cellule e tessuti a scopo di trapianto per un ricevente identificato effettuata da "istituto dei tessuti" (art. 3, comma 1, lettera q,): conformità a norme di qualità e sicurezza e garantisce tracciabilità in ogni fase del percorso dal donatore al ricevente e viceversa (art. 8 del d.lgs 6 novembre 2007, n. 191 e art. 14 d.lgs 25 gennaio 2010, n. 16)

Nulla osta a esportazione o importazione di cellule umane rilasciato da **USMAF** territorialmente competente, (artt. 3 e 4 decreto 10 ottobre 2012) previa presentazione specifica istanza

USMAF

L'USMAF verifica conformità della richiesta, risponde alla struttura entro tre giorni lavorativi, salvo urgenza documentata.

L'USMAF, tramite gli uffici centrali del Ministero della Salute, notifica esportazione/importazione al CNT (due volte anno):

- ❖ Esportazione e importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate con AIC
- ❖ Esportazione e importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate in ambito di sperimentazioni cliniche
- ❖ Esportazione e importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate nell'ambito di programmi di uso compassionevole



Official Journal
of the European Union

EN
L series

2024/1938

17.7.2024

REGULATION (EU) 2024/1938 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 13 June 2024

**on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application
and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC**

(Text with EEA relevance)

Regulation (EU) 2024/1938 dated 13 June 2024

Definizioni

Sostanza di origine umana o «SoHO»: qualsiasi sostanza raccolta dal corpo umano, indipendentemente dal fatto che contenga o meno cellule e che tali cellule siano vive o meno, comprese preparazioni di SoHO risultanti dalla processazione di detta sostanza Il Regolamento EU 2024/1938 aggiorna definizioni e standard per materiali di origine umana nelle GMP ATMP.

Articolo 2 (Ambito di applicazione) applicabile alle SoHO utilizzate nella produzione di medicinali

Nel caso delle SoHO raccolte ai fini della fabbricazione di medicinali, medicinali per terapie avanzate, o prodotti medici in fase di sperimentazione, si applicano le disposizioni di cui al presente regolamento (i. registrazione di donatori; ii) anamnesi; iii) controllo dei donatori; iv) raccolta; viii) rilascio); vii) stoccaggio; ix) distribuzione; x) importazione; xi) esportazione fino alla distribuzione/cessione al produttore del medicinale.

Sfide normative nell'allineamento SoHO → GMP

Differenze tra standard SoHO e GMP

gli standard SoHO garantiscono sicurezza biologica mentre GMP richiede controlli più rigorosi e tracciabilità estesa

Criticità operative chiave

mancata qualificazione fornitori, assenza Chain of Identity e validazione processi insufficienti creano rischi importanti

Integrazione e compliance

difficoltà nell'integrare infrastrutture SoHO con requisiti GMP ambientali e documentali

Cooperazione tra istituzioni

serve collaborazione tra sanità e industria farmaceutica per un allineamento regolatorio efficace e sicuro

Requisiti GMP applicabili agli starting materials biologici

Framework GMP basato sul rischio

Le GMP per gli starting materials richiedono un approccio risk-based per garantire sicurezza e affidabilità del processo produttivo

Requisiti essenziali EMA

EMA richiede Quality Management, responsabilità chiare, monitoraggio, gestione cambiamenti e verifiche periodiche

Screening degli starting materials

I produttori devono eseguire screening completi per assenza di patogeni, contaminanti ambientali e cross-contaminazioni

Documentazione e trasparenza

La normativa richiede registrazioni dettagliate e trasparenti per ogni fase della filiera di produzione degli ATMPs

Impatto delle innovazioni biologiche sui rischi delle materie prime

Rischi legati al gene editing

le tecnologie di gene editing offrono opportunità terapeutiche ma presentano rischi come instabilità genomica e effetti off-target imprevedibili

Complessità del microbiota

l'uso del microbiota come materia prima comporta rischi di disbiosi e trasferimento involontario di geni resistenti agli antibiotici

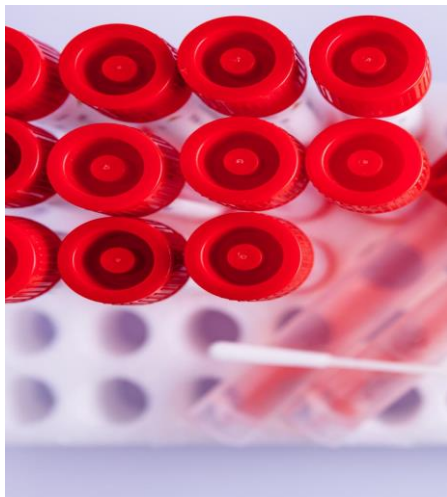
Validazione delle piattaforme digitali

le piattaforme automatizzate di manipolazione cellulare richiedono rigorosa validazione di software, sensori e parametri di processo

Aggiornamento dei protocolli di screening

l'emergere di nuovi patogeni e la mobilità globale richiedono protocolli di screening aggiornati e adattabili rapidamente

Emoderivati ed emocomponenti: rischi specifici



Rischi di compatibilità immunologica

mismatches ABO e HLA possono causare gravi reazioni emolitiche e sindromi immunitarie come la passenger lymphocyte syndrome

Contaminazione e tossicità

l'uso di crioprotettivi come DMSO richiede gestione accurata per prevenire tossicità e contaminazioni biologiche

Controlli di qualità e standardizzazione

controlli su sterilità, endotossine e viabilità cellulare garantiscono sicurezza, mentre la standardizzazione assicura stabilità dei lotti

Tracciabilità e follow-up

la tracciabilità completa e il follow-up post-trattamento a lungo termine sono essenziali per la sicurezza del paziente

Tracciabilità, biovigilanza e qualità



Tracciabilità del materiale biologico

sistema robusto per identificazione univoca garantisce tracciabilità lungo tutta la filiera, dal donatore al destinatario

Biovigilanza e segnalazioni

segnalazioni tempestive di eventi avversi e mantenimento dati per almeno 30 anni assicurano sicurezza e controllo

Garanzia di qualità dei processi

QMS, audit, SOP aggiornate e validazione delle fasi critiche assicurano alta qualità e prevenzione delle non conformità

Sicurezza e conformità normativa

Documentazione conforme GDPR con sistemi di sicurezza informatica e piani di emergenza per gestire rischi e guasti

Criticità nelle materie prime di origine biologica

Rischi infettivi e selezione donatore

la selezione del donatore è cruciale per evitare rischi infettivi, genetici e immunologici attraverso anamnesi e verifiche accurate

Contaminazioni e ambiente controllato

materie prime biologiche richiedono ambienti controllati e procedure validate per evitare contaminazioni microbiche o chimiche

Variabilità biologica e sicurezza

la variabilità intrinseca dei materiali biologici influenza stabilità e potenza, necessitando valutazioni specifiche di sicurezza

Gestione rischi e tecnologie avanzate

l'uso di strumenti come FMEA previene errori nei processi complessi di tessuti ingegnerizzati e crioconservazione

Revisione Parte IV e nuove tecnologie

Modernizzazione regolatoria GMP

la revisione della Parte IV aggiorna le linee guida GMP per integrare innovazioni tecnologiche e cambiamenti normativi

Gestione qualità e rischio

l'integrazione dei principi ICH Q9 e Q10 rafforza la qualità e la gestione del rischio nei processi produttivi avanzati

Strategia di controllo contaminazione

la CCS richiede un approccio olistico al controllo della biocontaminazione con tecnologie automatizzate e sistemi puliti

Tecnologie emergenti e materiali di partenza

nuove tecnologie rapide e definizioni aggiornate per materiali umani migliorano sicurezza e tracciabilità in ATMP

DEVIAZIONI RICORRENTI

Qualifica fornitori

- Non è disponibile un Quality Agreement con il fornitore dei plasmidi/vettori utilizzati per la produzione dei medicinali per terapia genica. Il fornitore non risulta qualificato/ispezionato e non è disponibile alcuna documentazione attestante che i plasmidi/vettori sono stati prodotti in accordo ai principi delle GMP. Inoltre, nei certificati di analisi non sono riportate né la data di validità né le condizioni di conservazione.
- Il fornitore delle sacche sterili per la crioconservazione del prodotto finito non è stato qualificato. Da una verifica del certificato di analisi del fornitore è emerso che *le sacche non vengono certificate come sterili ma esclusivamente come sottoposte a ciclo di irraggiamento e non è previsto nelle specifiche di accettazione di eseguire il test di sterilità.*

Raw material

- ✓ i terreni di coltura delle cellule vengono addizionati con antibiotici (penicillina e streptomicina) senza che sia disponibile un razionale a giustificazione e senza che tale aggiunta sia descritta nell'IMPD
- ✓ nella preparazione delle aliquote di citochine per il lotto di convalida del prodotto finito, la scadenza assegnata alle aliquote è diversa da quella assegnata nello studio di stabilità
- ✓ raw materials usati nel processo produttivo non di grado farmaceutico e non sottoposti a controlli analitici di accettazione
- ✓ è previsto l'utilizzo di antibiotici (penicillina, streptomicina e gentamicina) per il trattamento iniziale del prelievo bioptico del paziente:
 - il rischio dell'impiego dell'antibiotico betalattamico non è stato valutato in considerazione del fatto che le attività produttive avvengono in locali non dedicati;
 - la penicillina e la streptomicina utilizzate non sono di uso farmaceutico;
 - non è stato previsto di eseguire la ricerca di eventuali residui di antibiotico nel prodotto finito.

Starting material

- non è presente un risk assessment per valutare il rischio biologico e la sicurezza virale in relazione all'utilizzo di diverse materie prime di origine biologica
- nel caso della gestione di materiale infetto non sono previste specifiche procedure di cleaning/sanitizzazione
- non è presente un risk assesment per la gestione dei materiali in entrata nell'officina, con particolare riferimento alla definizione dei test da eseguire per la loro approvazione in aggiunta al controllo documentale

Tracciabilità donatore/ricevente

- nei documenti della Struttura Ospedaliera che riportano le analisi sul sangue donato (emocromo e sierologia) non è indicato il codice del donatore, che invece è presente su un altro documento di accompagnamento della sacca donata non archiviato nel BR; pertanto, poiché le informazioni sopra dette sono riportate su due documenti diversi, non è assicurata la tracciabilità della materia prima correlata al lotto del prodotto finito

(Cross-) contamination

- la produzione di medicinali di terapia genica, con uso di materiali potenzialmente infetti, viene eseguita nelle stesse aree produttive dove si manipolano materiali non infetti
- non sono presenti procedure di pulizia/disinfezione validate in presenza di rischi di manipolazioni di materiali infetti
- lo stesso operatore ha manipolato, sotto la stessa cappa e durante lo stesso turno, differenti lotti facendo unicamente una sanitizzazione iniziale della cappa (assenza di adeguate procedure di changeover)
- le procedure di pulizia/sanitizzazione delle aree classificate non sempre risultano adeguate (es. validazioni non complete, disinfettanti scaduti o non qualificati, tempi di contatto dei sanitizzanti e sporicidi non sono stati validati o non sono tracciati)

ATMP Conclusioni I

Maggiori rischi in una produzione ATMP

- ☐ contaminazione microbiologica (batteri, funghi, virus, TSE)
- ☐ cross contamination tra diversi prodotti
- ☐ cross contamination tra diversi lotti dello stesso prodotto
- ☐ tracciabilità donatore/ricevente
- ☐ qualità starting material/raw material
- ☐ OOS e somministrazione del prodotto al paziente
- ☐ utilizzo di antibiotici

ATMP Conclusioni II

- ❑ rappresentano una nuova classe di farmaci biologici nell'ambito della medicina "personalizzata" e di "precisione". Punti critici: qualità, sicurezza, efficacia e valutazione rischio/beneficio
- ❑ l'EMA/EC hanno avviato diversi progetti per modificare/migliorare la legislazione farmaceutica. L'Italia partecipa attivamente ed efficacemente ai Gruppi di Lavoro Nazionali e Internazionali che hanno come oggetto l'industrializzazione degli ATMP
- ❑ gli enti regolatori devono prepararsi ad affrontare l'ATMP wave incrementando le risorse



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 January 2025
EMA/CAT/22473/2025
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements
for investigational advanced therapy medicinal products
in clinical trials



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 February 2026

EMA/CAT/224381/2019_Rev.1

Inspections, Human Medicines, Pharmacovigilance and Committees Division

Questions and answers on the use of out-of-specification batches of authorised cell/tissue-based advanced therapy medicinal products



Grazie per l'attenzione

CONTATTI

Raffaella Sardelli

t: +390659784017

e: r.sardelli@aifa.gov.it

w: www.aifa.gov.it

aifa.gov.it

