

# **Requisiti di Qualità farmaceutica per la produzione di prodotti per terapia cellulare somatica già consolidati nella pratica clinica approvati dall'ISS ai sensi dell'articolo 2, comma 1 lettera e) del DM 5 dicembre 2006 .**

(Documento prodotto dall'Istituto Superiore di Sanità in data 02-03-2008)

## **Riferimento Normativo**

Il DM 5 dicembre 2006 *“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”* prevede, all'articolo 2, che siano autorizzate le produzioni di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati come elencati da specifico provvedimento AIFA (Determina del 21-6-2007 e della sua rettifica del 6-8-2007 ) o nei casi di mancanza di valida alternativa terapeutica , come precisato nel richiamato D.M., purché in presenza di una serie di requisiti (v. art. 2 del D.M. 5/12/06 ), tra i quali quelli di qualità farmaceutica.

## **Finalità del Documento**

Il presente documento descrive i requisiti generici di qualità farmaceutica che costituiscono uno dei vari requisiti di cui debbono essere in possesso le strutture pubbliche, o ad esse equiparate, e gli IRCCS che vengono autorizzati dal DM 5 dicembre 2006 a produrre i medicinali per terapia cellulare somatica, nei limiti elencati nel medesimo richiamato decreto.

***“I principi del presente documento costituiscono i requisiti che debbono essere posseduti ai sensi del D.M. 5 dicembre 2006; i dettagli del documento costituiscono una linea guida di riferimento per il conseguimento dei relativi principi che può essere ottenuto anche con altre idonee misure. Si fa tuttavia presente che, orientativamente nell'autunno 2008, i dettagli del presente documento, quelli delle GMP nonché quelli di altri documenti EMEA sulle terapie cellulari in via di adozione, diverranno, anche per le strutture non industriali o pubbliche, obbligatori per la preparazione di medicinali per terapia cellulare”***

## **Premessa Tecnica**

Le cellule e i tessuti umani possono essere trapiantati senza manipolazione o dopo una manipolazione minima. Come definito nel Regolamento europeo 2007/1394/EC (*“Regulation of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004”*) si sono prodotti medicinali i prodotti cellulari che hanno subito una lavorazione *“sostanziale”* (detta anche manipolazione estensiva), oppure *“non sostanziale”* (cosiddetti prodotti non estensivamente manipolati) ma usati in modo *“eterologo o non omologo”*.

I rischi legati alla somministrazione di un prodotto medicinale a base di cellule sono sostanzialmente diversi da quelli legati ad un prodotto medicinale a base di sostanze chimiche.

Una caratteristica specifica di un prodotto per terapia cellulare somatica è la sua unicità, infatti per quanto oggetto di un processo di produzione industriale (ripetitivo) ogni singola preparazione deriva da un prelievo e rappresenta, nella quasi totalità dei casi, un oggetto unico che si configura più come un trapianto che come un lotto di una produzione industriale. In particolare, molto spesso esso non può essere sostituito con un altro lotto o un'altra preparazione. Questa specificità donatore/ricevente e la sua possibile non sostituibilità porta a dover effettuare una valutazione di rischio/beneficio per la singola preparazione. Per queste tipologie di prodotti medicinali i due principali tipi di rischio (di reazione avversa) sono i rischi immunogenici e quelli derivanti da agenti infettivi.

La possibile presenza di agenti avventizi di varia natura rientra nelle caratteristiche delle cellule ed è legata alla storia biologica del singolo donatore. Mentre nel caso di donazioni autologhe, il principio a cui far riferimento è quello di non somministrare in modo involontario alcunché che non sia già presente nel soggetto al momento della donazione, per le donazioni allogeniche, il rischio di una possibile infezione deve essere valutato contro il rischio di danni legati al mancato trattamento.

Un'ultima categoria di rischi è legata alla possibile selezione/trasformazione di cellule pre-neoplastiche durante le manipolazioni in vitro. La possibilità di una trasformazione in senso neoplastico della popolazione cellulare sottoposta a espansione durante il processo di produzione dovrebbe essere analizzata e minimizzata. Data la natura casuale degli eventi di trasformazione e la loro bassa frequenza, questo tipo di rischio non potrà essere annullato. Come nelle reazioni immunitarie, anche in questo caso il rapporto rischio/beneficio per il paziente deve essere oggetto di un'analisi accurata.

**REQUISITI GENERALI DI QUALITÀ FARMACEUTICA DI CUI ALL'ART. 2 COMMA 1, LETTERA E) DEL DM 5/12/06 PER I PRODOTTI MEDICINALI PER TERAPIA SOMATICA CELLULARE DI CUI ALL'ARTICOLO 1 COMMA 3 (DI SEGUITO INDICATI IN MODO BREVE "PRODOTTI CONSOLIDATI") E DI CUI ALL'ARTICOLO 1 COMMA 4 DEL MEDESIMO DM (DI SEGUITO INDICATI COME "PRODOTTI PER L'EMERGENZA")**

## **Requisiti generali**

I principi generali per definire la qualità farmaceutica per i prodotti consolidati comprendono:

- 1) le specifiche del prodotto,**
- 2) le applicazioni cliniche**
- 3) le strutture fisiche, il personale e le procedure utilizzate per la produzione**

Lo scopo di questi criteri generali di qualità farmaceutica consiste nel garantire che il prodotto consolidato sia sicuro ed efficace.

La documentazione presente presso il Centro per il rispetto dei requisiti di cui al presente documento comprenderà:

- a) La definizione, per ogni prodotto, delle specifiche: identità e potenza farmaceutica, indicazioni cliniche e relativo dosaggio.**
- b) Requisiti relativi al personale**
- c) Requisiti delle strutture fisiche,**
- d) Procedure operative standard scritte per:**

- **produzione e rilascio del prodotto**
  - **conservazione e protezione dei dati,**
  - **la realizzazione e gestione di accordi scritti con eventuali parti terze coinvolte in attività critiche del processo.**
  - **selezione dei pazienti**
  - **sistemi di tracciabilità e etichettatura del prodotto,**
  - **comunicazioni alle autorità competenti (comprese quelle relative ad eventuali eventi e reazioni avverse gravi)**
- e) **Presenza di un sistema di assicurazione della qualità (o eventuale certificazione e documentazione a supporto, se la qualità viene gestita da terzi)**

## Specifiche del prodotto

Un prodotto consolidato deve essere descritto in modo che si possa definirne **l'identità, la potenza, e quindi la dose.**

### ***Identità***

La definizione di identità deve essere ottenuta attraverso una combinazione delle caratteristiche fisiche e funzionali del prodotto e della procedura di produzione, specialmente in presenza di un prodotto che contiene cellule di cui non sia possibile fornire una completa (esaustiva) caratterizzazione a causa di limitazioni della grandezza del campione o dei tempi (troppo ristretti) di attesa prima della somministrazione. L'identità farmaceutica del prodotto non deve essere confusa con l'identità del donatore/ricevente che rappresenta un'ulteriore caratteristica biologica.

#### *Caratteristiche fisiche e funzionali.*

##### Antigeni di Superficie

L'espressione di antigeni di superficie viene spesso utilizzata come marcatore di identità cellulare. Tuttavia, è bene ricordare che l'espressione di singoli antigeni può essere modulata da molti fattori, genetici e funzionali. Inoltre, la correlazione fra l'espressione di antigeni ed un particolare tipo di cellule viene effettuata con popolazioni a riposo, cioè non manipolate; la manipolazione in vitro tende a modificarne almeno l'intensità di espressione se non la presenza. La correlazione fra gli antigeni utilizzati per identificare la popolazione cellulare di interesse e la funzione o tipologia cellulare desiderata dovrebbe essere convalidata.

##### Saggi Funzionali

I saggi funzionali sono più strettamente correlati con un'attività biologica e, quindi, con l'identità (del prodotto) desiderata. L'esame del prodotto per la presenza di attività enzimatiche specifiche permette di effettuare misure quantitative e di misurare, mediante parametri diretti o correlati, la funzionalità fisiologica delle cellule coltivate rispetto a quelle non trattate.

##### Contaminanti

La presenza di popolazioni cellulari non direttamente pertinenti alla funzione biologica desiderata dovrebbe essere definita in termini di contaminanti, e le diverse popolazioni cellulari – desiderate o non - dovrebbero essere definite per quantità e/o proporzione, specificando comunque un valore massimo di accettazione.

##### Prodotti con strutturazione tridimensionale

Se rilevante per la funzione biologica desiderata, la presenza di un'organizzazione tridimensionale nel prodotto finito deve essere indicata e accuratamente definita.

Anche la parte non cellulare del prodotto (se presente), dovrebbe essere caratterizzata per la sua tossicità come per i prodotti medicinali chimico-farmaceutici.

#### Identità del donatore / ricevente

L'identità di un prodotto a base di cellule è legata anche all'identità del donatore, in quanto ogni individuo è caratterizzato da una combinazione di antigeni di istocompatibilità specifica. La necessità o meno di un' identificazione di tali antigeni per ogni lotto dipende dal prodotto e l'eventuale assenza deve essere giustificata.

#### *Metodo di somministrazione*

Le caratteristiche di un prodotto per terapia cellulare somatica sono tali che le procedure di somministrazione o applicazione sono spesso parte integrante e necessaria dell'efficacia di tali prodotti. In molti casi, ed in particolare per prodotti di terapia cellulare coniugati con matrici o tessuti di sostegno, la somministrazione avviene attraverso un trattamento chirurgico o è associata alla somministrazione di altri prodotti medicinali, come antibiotici o immunodepressivi per controllare una possibile reazione immunitaria. Pertanto, le procedure di somministrazione e le terapie concomitanti necessarie sono da considerarsi parte integrante dell'identità del prodotto medicinale consolidato.

### **Potenza farmaceutica**

La descrizione del prodotto dovrebbe contenere una descrizione dell'attività biologica desiderata e di un metodo di misura convalidato allo scopo di poter definire una potenza farmaceutica della preparazione. Lo scopo è quello di ottenere una definizione della dose da somministrare.

La potenza farmaceutica del prodotto deve essere misurabile o mediante un saggio diretto o mediante misure surrogate. La scelta dei parametri misurabili deve essere fatta in base ad un rationale scientifico, convalidato con dati sperimentali e documentato.

### **Dose**

La definizione dell' identità del prodotto e della sua potenza farmaceutica deve portare alla definizione della dose.

La dose da somministrare può essere espressa in unità di misura che dipendono dalla natura del prodotto come per esempio: area, spessore, densità, peso, volume, numero totale di cellule, etc. In genere, dovrebbero essere definite una serie di valori, se applicabili, come: la **dose minima efficace**, intesa come la dose minima che permette di ottenere l'effetto biologico desiderato; la **dose ottimale**, intesa come i valori di minima e di massima entro i quali si ottiene l'effetto biologico desiderato; la **dose massima somministrabile**, come la dose al di sopra della quale si possono avere reazioni o eventi avversi.

## **Sterilità**

In quanto contenenti cellule umane vive, i prodotti in oggetto non possono essere sterilizzati terminalmente. Pertanto, essi devono essere prodotti in modo asettico e devono essere dimostrate la sterilità del prodotto finale e l'assenza di contaminazione da agenti infettivi avventizi.

La presenza di agenti infettivi derivati dal campione cellulare originario non è un criterio di esclusione assoluto ma questi agenti devono essere identificati e l'uso del lotto in questione deve essere giustificato sulla base della valutazione di rischio / beneficio per il paziente. Questa disposizione si riferisce soltanto a prodotti per uso autologo e purché si disponga di strutture confinate per la manipolazione di tessuti provenienti da donatori infetti.

In ogni caso, il processo di produzione deve evitare che vengano aggiunti agenti infettivi sia per contaminazioni accidentali o per riattivazione di elementi infettivi criptici presenti nel campione. La sterilità batterica secondo Farmacopea del "prodotto consolidato" deve essere garantita dal processo di produzione stesso.

Tutto il processo di produzione deve essere validato per la sterilità microbica secondo Farmacopea, sia durante il processo di produzione che sul prodotto finale. Il test di sterilità dovrà essere effettuato anche su preparazioni pilota effettuate con gli stessi materiali e reagenti usati nelle produzioni per i pazienti. Tali produzioni pilota dovranno essere eseguite in modo regolare (routinario) e con frequenza tale da assicurare la qualità del processo di produzione.

## **Indicazioni cliniche**

Le indicazioni terapeutiche del prodotto consolidato, o del prodotto per i casi di emergenza, devono essere giustificate e documentate mediante dati clinici ottenuti da sperimentazioni cliniche, e/o raccolte di dati storici di trattamenti pregressi, e/o da pubblicazioni scientifiche.

Le indicazioni cliniche per il prodotto consolidato, o per i casi di emergenza, devono basarsi su una documentazione dell'efficacia. I dati clinici forniti dovrebbero permettere di costruire un razionale scientifico e di giustificare l'uso per patologie specifiche, siano esse di natura traumatica, degenerativa, oncologica o infettiva. Una stratificazione dei pazienti trattati per gruppi di età, sesso e patologie concomitanti dovrebbe permettere di identificare possibili criteri di esclusione e prevenire/ridurre/evitare possibili reazioni avverse .

## **Struttura, personale e procedure**

La produzione di un prodotto consolidato, o per i casi di emergenza, deve essere effettuata in un centro le cui strutture fisiche, logistiche ed organizzative siano in grado di garantire inalterato nel tempo il mantenimento delle caratteristiche farmaceutiche del prodotto.

Il rispetto dei requisiti di qualità farmaceutica di cui al presente documento deve essere comprovato attraverso un programma di assicurazione della qualità che permetta di registrare tutte le operazioni rilevanti e tutte le informazioni necessarie per ottenere la tracciabilità del prodotto considerando come riferimento quanto riportato nella Direttiva 2006/86/CE.

## **Personale**

Il centro per la produzione di “prodotti consolidati” deve nominare una persona responsabile (di seguito “Persona Qualificata”) che si identifica con il Direttore del laboratorio di cui all’articolo 2, comma 1, lettera b) del DM 5/12/06.

La persona qualificata ha la responsabilità per tutte le attività svolte nel centro, definisce regole e procedure scritte, e si adopera per farle rispettare, è responsabile della qualificazione e della formazione del personale, dell’applicazione e dello sviluppo e mantenimento del sistema di assicurazione della qualità, dell’applicazione e dell’osservanza in generale dei requisiti richiesti dalla legge e delle comunicazioni (in particolare di eventuali eventi e reazioni gravi) con le autorità competenti, per le quali funge da diretto interlocutore.

La persona qualificata può nominare un sostituto per le mansioni urgenti, in caso di una propria assenza, ma tale persona deve essere qualificata per il ruolo e le competenze richieste.

Il centro di produzione deve essere munito di un organigramma aggiornato ed il personale deve essere in numero sufficiente e qualificato per le attività da svolgere. Devono esserci mansionari chiari, documentati e aggiornati di ciascuno, con evidenza dei compiti, competenze e responsabilità.

Deve essere previsto e documentato un sistema periodico di valutazione delle competenze di ciascuno e un programma di aggiornamento/formazione.

## **Strutture Fisiche**

Il centro per la produzione di prodotti consolidati deve avere strutture fisiche adeguate allo svolgimento della propria attività, in conformità alle condizioni di produzione indicate nella documentazione da predisporre da parte del Centro.

Il centro per la produzione di prodotti consolidati deve disporre di procedure scritte per l’accesso controllato di materiali e personale, per la pulizia e la manutenzione dei locali e delle apparecchiature, per tutte le fasi di produzione e per lo smaltimento dei rifiuti, nonché per garantire l’organizzazione della prestazione dei servizi.

La struttura fisica del laboratorio deve essere idonea a preparare prodotti consolidati e i prodotti per l’emergenza garantendone la massima qualità e quindi la massima sicurezza del paziente. I principi applicabili delle GMP per la produzione di medicinali sterili devono essere la base di riferimento dell’attività del centro di produzione.

Considerando che le caratteristiche di un prodotto consolidato o per l’emergenza, contenente cellule vive e destinato all’uso per un singolo paziente sono profondamente diverse da quelle di un prodotto chimico sterilizzabile terminalmente, la convalida del processo di produzione mediante test di sterilità secondo Farmacopea eseguiti sul prodotto finito è essenziale. La convalida del processo di produzione per la sterilità batterica del prodotto finale è essenziale ed obbligatoria, soprattutto nel caso che il prodotto sia limitato in quantità o che i risultati del test di sterilità non possano essere disponibili prima della sua somministrazione, .

La natura del contenimento particellare e microbico delle zone di lavoro deve seguire i principi descritti nell’annesso Allegato I del volume 4 dell’EudraLex (the Rules Governing Medicinal Products in the EU <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>). La

convalida del processo di produzione mediante test di sterilità sarà considerata basilare per il grado di contenimento e la funzionalità della struttura fisica.

In generale, la lavorazione dei prodotti consolidati dovrà avvenire in una cappa a flusso laminare (classe A di cui all'allegato I della Guida europea alle buone pratiche di fabbricazione) mantenuta in un ambiente classificato come classe B per contaminazione particellare e microbica, nella quale si accede mediante un idoneo sistema di aree di cambio e di passaggi materiali (vedi linea guida sulla produzione di medicinali per terapia cellulare pubblicata sul sito dell'AIFA [http://www.aifa.gov.it/TERAPIE\\_CELLULARI/section29bc.html?target=&area tematica=TERAPIE\\_CELLULARI%A7ion code=AIFA\\_TERAPIE\\_CELLULARI&cache session=false](http://www.aifa.gov.it/TERAPIE_CELLULARI/section29bc.html?target=&area tematica=TERAPIE_CELLULARI%A7ion code=AIFA_TERAPIE_CELLULARI&cache session=false)).

Le procedure operative standard devono descrivere le modalità di registrazione dei parametri fisici critici (ad esempio temperatura, umidità, numero di particelle e conta microbica) per dimostrarne la corrispondenza con le specifiche di cui alla richiesta di rispondenza ai criteri di Qualità Farmaceutica.

In ogni Centro di Produzione devono essere disponibili indumenti e attrezzature adeguati per la protezione e l'igiene personali, unitamente a istruzioni scritte relative all'igiene e all'obbligo di vestiario adeguato alle operazioni da svolgere.

La progettazione e la manutenzione di tutte le attrezzature e i materiali devono corrispondere alle loro destinazioni d'uso previste e minimizzare ogni rischio per i riceventi e/o il personale.

La disposizione dei locali, delle apparecchiature e dei materiali utilizzati nella produzione deve essere tale da impedire cross-contaminazioni accidentali da parte di agenti infettivi del prodotto consolidato.

Nel caso che cellule contaminate da agenti infettivi debbano essere processate (esclusivamente per uso autologo), deve esistere una validazione documentata delle procedure messe in atto per eliminare i rischi di cross-contaminazione con altri campioni cellulari.

Tutte le attrezzature e i dispositivi tecnici critici devono essere identificati e convalidati, periodicamente ispezionati e preventivamente sottoposti a manutenzione conformemente alle istruzioni del fabbricante. Le attrezzature o i materiali che incidono su parametri critici di lavorazione o stoccaggio (ad esempio temperatura, pressione, numero di particelle, livello di contaminazione microbica) devono essere identificati e sottoposti a registrazione, osservazione, vigilanza, allarmi e interventi correttivi adeguati per individuarne le disfunzioni e i difetti e per garantire che i parametri critici rimangano costantemente entro i limiti accettabili. Tutte le attrezzature che necessitano di una funzione di misurazione critica devono essere tarate su un determinato valore di riferimento, se disponibile.

Le attrezzature nuove o riparate devono essere controllate al momento dell'installazione e convalidate prima dell'uso. I risultati dei controlli devono essere documentati. Anche eventuali risultati negativi devono essere documentati, insieme alle attività correttive intraprese.

Occorre procedere periodicamente alla manutenzione, alla pulizia, alla disinfezione e alla sanitizzazione o sterilizzazione di tutte le attrezzature critiche e alle registrazioni di queste attività.

Occorre disporre di norme di funzionamento per ogni attrezzatura critica, con indicazioni dettagliate di come intervenire in caso di disfunzioni o guasti.

Le procedure e la disposizione dei locali dovranno essere convalidate dai test di sterilità effettuati e ogni cambiamento dei locali, della disposizione o delle apparecchiature, dei materiali utilizzati o delle procedure di produzione richiederà una nuova convalida per la sterilità del processo di produzione.

I locali destinati alla produzione del prodotto consolidato, o degli eventuali prodotti per l'emergenza, dovranno essere separati dalle altre zone di lavoro; dovranno essere destinati solo alla produzione del prodotto consolidato, o di quelli per l'emergenza; l'accesso a tali locali sarà controllato e permesso al solo personale autorizzato dalla persona qualificata. Ogni accesso, con la sua motivazione, dovrà essere registrato e mantenuto nella documentazione del centro di produzione.

### ***Procedure operative standard***

Di seguito vengono indicati argomenti ed attività che dovrebbero essere oggetto di specifiche procedure operative standard scritte.

## **Procedure per la produzione e rilascio del prodotto**

### ***Tracciabilità***

Un centro di produzione di prodotti consolidati deve avere procedure che permettano la tracciabilità di tutti i materiali che entrano nel processo di produzione, includendo cellule e tessuti trattati in tutte le fasi, dalla ricezione, attraverso le fasi di produzione fino al rilascio per la somministrazione.

Deve essere mantenuto un collegamento tra il codice unico assegnato a ciascuna donazione e ciascuno dei prodotti ad essa collegati, che garantisca l'anonimato delle informazioni ma che permetta di risalire dal paziente/ricevente al donatore e viceversa in caso di necessità.

Le procedure operative standard istituite presso il centro di produzione devono permettere il collegamento di tutte le operazioni legate dalla produzione di un singolo lotto alle attività effettuate dagli operatori coinvolti ed ai materiali utilizzati. Tutte le corrispondenti registrazioni devono essere indelebili, accurate e leggibili.

## **Materiali**

### ***Reagenti prodotti nel Centro***

La preparazione dei reagenti deve essere convalidata e sottoposta a verifiche. Qualunque reagente prodotto nel Centro deve essere trattato come fosse un prodotto, saranno pertanto disponibili: convalida della produzione, controllo di qualità a fronte di specifiche ottenute dalla convalida, rilascio prima dell'uso, stabilità. Se appropriato, i reagenti utilizzati saranno sterili. Se sterilizzati all'interno del Centro, la procedura verrà convalidata ed i risultati dei test di sterilità mantenuti nella documentazione del centro.

### ***Registrazione***

Devono essere registrati i seguenti dati per materiali di partenza e reagenti:

Registrazione del ricevimento di ogni fornitura di reagenti che riporti: quantità, tipo, produttore, numero di lotto, data di ricevimento e data di scadenza;

Registrazione delle verifiche effettuate per ogni fornitura che include il controllo dei test eseguiti e del certificato di analisi del venditore;



Registrazione del lotto di materiale o reagente utilizzato per la produzione di ciascun lotto di prodotto consolidato, o di prodotto per l'emergenza.

### *Tessuti e cellule*

La componente cellulare di un prodotto consolidato, o per l'emergenza, deve essere considerata come un materiale grezzo e come tale convalidata al suo ingresso nel centro di produzione.

I controlli da effettuare dovrebbero avere come riferimento quanto previsto dall'allegato II alla direttiva 2006/17/CE di prossimo recepimento. La necessità di effettuare ulteriori controlli dipende dall'impiego, dalla natura della donazione (autologa o allogenica) e deve essere descritta nelle procedure operative standard sull'accettazione del campione cellulare.

Eventuali positività dei campioni non comportano il divieto di conservare, processare e utilizzare le cellule per uso autologo, ma richiedono l'esistenza di procedure ed apparati per conservarle isolatamente ed impedire la cross-contaminazione fra differenti donazioni.

Per i donatori allogenici deve essere effettuata un'attenta valutazione della idoneità per l'esclusione del rischio di trasmissione di patologie in funzione della tipologia di prodotto consolidato.

Le modalità di tale valutazione, i criteri di esclusione ed i test minimi da effettuare sul donatore debbono avere come riferimento quanto descritto negli allegati I, II e IV della richiamata Direttiva 2006/17/CE di prossimo recepimento e verranno inclusi come parte essenziale nella documentazione del Centro.

Eventuali test aggiuntivi in funzione dell'uso e delle caratteristiche specifiche del singolo prodotto consolidato sono competenza del centro di produzione e fanno parte integrante del processo di produzione.

I rischi di reazione immunitaria relativi all'uso di cellule allogeniche devono essere analizzati a priori allo scopo di valutare il relativo rischio/beneficio.

Cellule da differenti donatori non dovrebbero essere coltivate insieme o combinate in alcun modo durante la produzione, a meno che non sia specificatamente necessario per ottenere l'efficacia clinica desiderata. In tal caso, deve essere descritto il razionale nella documentazione del Centro.

Occorre predisporre strutture e procedure di stoccaggio che separino e distinguano nettamente i tessuti e le cellule conservati come prodotti in quarantena da quelli rilasciati e da quelli da scartare.

Occorre predisporre zone o contenitori di stoccaggio fisicamente separati o isolamenti di sicurezza all'interno del dispositivo per la tenuta di determinati tessuti e cellule prelevati conformemente a criteri speciali.

La vita utile delle cellule, in funzione dell'attività biologica desiderata, sia come materiale grezzo che come prodotto finito, deve essere convalidata e fare parte delle specifiche del prodotto. I test ed i marker utilizzati a tale scopo devono essere basati su un razionale scientifico, confortati da risultati sperimentali ed i relativi metodi devono essere convalidati.

### *Materiali e reagenti non cellulari.*

Le Procedure Operative devono indicare dettagliatamente le specifiche di tutti i materiali e i reagenti "critici" (quelli che vengono a contatto con il materiale costituente il "prodotto consolidato").

I reagenti e i materiali critici devono corrispondere alle prescrizioni e alle specifiche documentate presso il Centro. Va dimostrato che materiali di produzione e reagenti sono conformi alle specifiche

richieste. Essi vanno utilizzati solo dopo verifica ed accettazione di ciascun lotto mediante procedure prefissate e registrate.

Qualora i fornitori non siano in grado di documentare un programma di Assicurazione di Qualità, le procedure del Laboratorio devono prevedere un programma di audizioni presso il fornitore, ovvero delle analisi e controlli in grado di assicurare la conformità del fornitore con le specifiche richieste.

Le specifiche richieste devono essere stabilite in funzione dei rischi di trasmissione di patogeni o di inefficacia/tossicità dei prodotti nel processo di produzione.

Vanno richieste ai fornitori tutte le informazioni documentate comprovanti l'origine dei materiali e dei reagenti.

Qualora non sia possibile evitare l'utilizzo di materiali derivati dal plasma o sangue umano non autologhi, si ricorrerà a specialità medicinali in commercio, o si dovrà avere disponibile un plasma master file autorizzato. Se è indispensabile l'utilizzo di materiali di origine bovina verrà acquisito il relativo Certificato TSE rilasciato dall'EDQM (Farmacopea Europea).

Diversi materiali sono richiesti per la raccolta, selezione, coltura o analisi fenotipica di cellule, (come enzimi, anticorpi, citochine, sieri, media, antibiotici, contenitori matrici etc.). L'esposizione a questi materiali durante il processo di produzione può compromettere la qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto consolidato finito. Come conseguenza, ne deriva il bisogno che ogni materiale richiesto per il processo di produzione debba essere chiaramente identificato e valutato per la sua adeguatezza all'uso programmato. La sterilità, l'assenza di agenti avventizi contaminanti, il basso livello di endotossina di questi prodotti dovrebbe essere parte delle specifiche richieste per l'accettazione dei lotti.

I materiali utilizzati come supporto per l'adesione o la crescita delle cellule, allo scopo di costruire degli pseudo-organi o tessuti artificiali, devono essere studiati e validati per la loro adeguatezza allo scopo.

La qualità dei terreni di coltura e degli additivi come fattori di crescita, citochine ed anticorpi, dovrebbero essere documentate e validate per identità, purezza, stabilità, attività biologica ed assenza di agenti avventizi. I reagenti con capacità immunogenica dovrebbero essere evitati, o comunque giustificati.

## **Procedure di manipolazione**

Il processo di produzione è da considerarsi parte integrante dell'identità del prodotto medicinale consolidato, pertanto le procedure devono essere convalidate e descritte nella documentazione a tal fine utilizzata presso il Centro.

I parametri critici devono essere identificati e le relative specifiche far parte dei criteri di rilascio del prodotto finito.

La stabilità genetica e fenotipica delle cellule deve essere valutata durante il processo di produzione e sul prodotto finito. In caso di impossibilità ad effettuare questi studi per ogni lotto, la convalida del processo di produzione deve essere effettuata su lotti campione e deve essere adeguata ai rischi percepiti per il paziente derivanti dall'uso del prodotto. I rischi associati con DNA potenzialmente oncogenico o con proteine con capacità trasformante deve essere misurato, documentato e ridotto ovunque possibile.

La prevenzione della possibilità di contaminazione del prodotto con agenti avventizi deve essere parte integrante del programma di Controllo della Qualità del processo di produzione. Tutte le misure attuabili che portano alla riduzione del rischio di contaminazione non intenzionale, sia da agenti avventizi che da cellule devono essere messe in atto.

Tali procedure includeranno, ad esempio, il test per l'assenza di micoplasmi o di virus avventizi nel prodotto finito.

Deve essere presa in considerazione la possibilità che le attività di produzione risultino nell'introduzione di materiale che abbia potenziale immunogenico indesiderato e devono essere previste e applicate adeguate misure di prevenzione.

Le procedure operative standard di produzione devono essere documentate e disponibili al personale. Occorre dimostrare che il procedimento può essere svolto in modo coerente ed efficace nell'ambito del Centro di Produzione ad opera del personale che vi opera. Occorre garantire che tutti i procedimenti si svolgano in conformità delle POS approvate.

Qualora ai tessuti o cellule venga applicato un procedimento di inattivazione microbica o virale, esso va specificato, documentato e convalidato.

Prima di ogni modifica significativa della lavorazione, il procedimento modificato deve essere convalidato e documentato.

#### *Conservazione e rilascio del Prodotto Finale*

Per ogni tipo di condizione di conservazione deve essere precisato un tempo massimo. Il periodo prescelto deve tra l'altro tener conto dell'eventuale deterioramento delle proprietà richieste per tessuti e cellule.

Occorre un sistema di tenuta d'inventario per i tessuti e/o le cellule per garantire che non vengano rilasciati prima che siano state rispettate tutte le prescrizioni descritte nelle procedure operative standard. Occorre una procedura operativa standard che precisi le circostanze, le responsabilità e le procedure inerenti al rilascio di prodotti consolidati per la somministrazione.

In ogni fase di lavorazione un sistema per l'identificazione di tessuti e cellule deve distinguere nettamente i prodotti rilasciati da quelli non rilasciati (in quarantena) e da quelli scartati.

Le registrazioni devono dimostrare che prima del rilascio del prodotto consolidato, nonché dell'accettazione di tessuti e cellule utilizzati come materiali di partenza, siano state rispettate tutte le corrispondenti specifiche, che in particolare tutti i moduli di registrazione delle lavorazioni e i risultati dei controlli siano stati verificati in base a una procedura scritta da un soggetto autorizzato a questo scopo dalla persona qualificata. Se per comunicare i risultati di laboratorio si usa un sistema computerizzato, il tracciato di controllo deve indicare il responsabile del loro rilascio.

Particolare importanza riveste la necessità di non immettere in lavorazione tessuti per i quali non siano disponibili i risultati dei test sierologici previsti dall'allegato II della richiamata direttiva 2006/17/ EC di prossimo recepimento.

Occorre eseguire una valutazione dei rischi che sia documentata e approvata dalla persona qualificata, per decidere la sorte di tutti i tessuti e cellule raccolti in precedenza, dopo che sia sopravvenuto l'obbligo di introduzione di nuovi criteri di selezione o di nuovi controlli dei donatori o di notevoli modifiche delle fasi di lavorazione. Questo al fine di garantire che anche ciò che è stato raccolto precedentemente all'introduzione dei controlli aggiuntivi garantisca comunque la sicurezza e la qualità del prodotto finale.

#### *Distribuzione e ritiro*

Occorre definire le condizioni di trasporto critiche, quali la temperatura e le scadenze temporali, per il mantenimento delle proprietà del prodotto consolidato.

Occorre predisporre un'efficace procedura di ritiro del prodotto, che includa una descrizione delle responsabilità e delle azioni da intraprendere, inclusa la notifica all'autorità competente (AIFA) che

deve essere effettuata dalla persona qualificata. Occorre predisporre un programma che descriva e documenti la gestione dei prodotti restituiti, comprendente, se del caso, i criteri per la loro conservazione e/o distruzione.

#### *Etichettatura finale per il rilascio*

Per tutto quanto di seguito indicato devono esistere procedure operative standard scritte alle quali gli operatori autorizzati per le operazioni di riempimento e successiva etichettatura dei contenitori primari devono attenersi strettamente. E' importante attenersi alle presenti indicazioni per evitare scambi di fiale o usi di prodotti non identificabili in caso di ritiro del lotto.

Il contenitore primario del prodotto consolidato o del prodotto per l'emergenza deve indicare:

- a) Identificativo del prodotto, indicante il tipo di cellule (ad esempio: condrociti umani), numero d'identificazione o codice del prodotto consolidato e, se del caso, numero del lotto o della partita (quando da una stessa lavorazione sono state prodotte più fiale) ;
- b) identificazione del Centro di Produzione, (nome, indirizzo e telefono);
- c) data di scadenza;
- d) l'identificazione del donatore in caso di cellule autologhe (in codice, per adeguarsi alla normativa sulla privacy),
- e) in caso di donazioni eterologhe, l'etichetta deve indicare oltre al donatore anche il ricevente;
- f) qualora tessuti e cellule risultino positivi a uno specifico marcatore di malattia infettiva, devono recare la dicitura RISCHIO BIOLOGICO e la sua specificazione.

Se alcune delle informazioni di cui alle lettere d) ed e) non possono essere incluse nell'etichetta del contenitore primario, devono essere fornite su un foglio separato ad esso allegato. Il foglio deve essere imballato insieme al contenitore primario in modo da garantire che rimangano uniti.

Le seguenti informazioni devono essere riportate sull'etichetta o nella documentazione di accompagnamento:

- a) descrizione (definizione) , dosaggio e modalità di somministrazione ed eventuali terapie concomitanti;
- b) morfologia e dati funzionali se del caso;
- c) analisi biologiche eseguiti sul donatore e risultati, in particolar modo con referenza a rischi infettivi o immunologici;
- e) data di distribuzione
- d) raccomandazioni di conservazione e tempo limite d'uso;
- f) istruzioni per l'apertura del contenitore e dell'imballaggio e per ogni altra manipolazione/ricostituzione necessaria;
- g) istruzioni per la notifica al Centro di Produzione delle reazioni e/o degli eventi avversi gravi
- i) presenza di residui potenzialmente nocivi .

Data la natura dei prodotti consolidati e la loro alta deperibilità, il contenitore secondario coincide con il contenitore utilizzato per il trasporto/spedizione. Onde evitare rischi di contaminazione o di errori nella identificazione del donatore / ricevente ogni preparazione/lotto deve essere confezionata singolarmente.

#### *Etichettatura esterna del contenitore per la spedizione*

L'autorizzazione di cui al DM 5/XII/06 per il prodotto consolidato o per l'emergenza è relativa all'uso all'interno della struttura ospedaliera, NON è relativa al suo trasporto a lunga distanza.

Ogni trasporto dal centro di produzione al sito di somministrazione deve essere effettuato da personale della struttura ospedaliera istruito ed informato a tale scopo.

Il trasporto fino alla consegna al medico che effettuerà la somministrazione e le terapie concomitanti sono di responsabilità del centro di produzione.

A fini del trasporto il contenitore primario deve essere collocato in un contenitore per la spedizione, la cui etichetta deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- a) identificazione del Centro di Produzione, compresi indirizzo e numero telefonico;
- b) identificazione del prodotto consolidato e l'indicazione "Prodotto medicinale per terapia cellulare consolidata" o "Prodotto medicinale per terapia cellulare di emergenza"

#### *Conservazione e protezione dei dati.*

I dati riguardanti tutte le attività soggette a documentazione del centro di produzione (la tracciabilità del donatore, del ricevente e dei singoli prodotti) devono essere conservati per 30 anni. Tale responsabilità ricade sul centro di produzione che deve avere adeguati sistemi di conservazione e procedure scritte per ottenere tale scopo. La forma di archiviazione scelta deve essere accessibile e duplicabile in modo da evitare i rischi da distruzione accidentale. La documentazione (anche su supporti informatici per la conservazione dei dati, purché sia possibile stampare delle copie cartacee, quando richiesto) deve essere conservata come richiesto dalle norme della privacy vigenti e il suo accesso deve essere controllato ed ammesso solo al personale autorizzato.

I dati devono essere disponibili in caso di richiesta da parte delle autorità competenti.

La documentazione archiviata deve inoltre comprendere tutti i dati critici riguardanti le attività di produzione, il personale ed il centro di produzione. Essa deve contenere gli accordi di collaborazione e i contratti con eventuali parti terze per attività critiche del processo come analisi o test effettuati da centri esterni al Centro di produzione. Inoltre, dovranno essere conservati i dati di tracciabilità e di etichettatura del prodotto consolidato con copia delle cartelle cliniche dei pazienti trattati, unitamente ad una copia delle comunicazioni di eventi e reazioni gravi fatte alle autorità competenti.

### **Sistema di Assicurazione della Qualità**

Il sistema di gestione della qualità deve comprendere un manuale e le procedure operative standard (POS) che descrivano tutte le attività critiche, comprese le politiche per la qualità, i manuali di formazione del personale, schede per la gestione e la manutenzione della strumentazione / attrezzature, e deve prevedere inoltre documenti, moduli, schede per le registrazioni. Le procedure devono essere periodicamente aggiornate dal responsabile della qualità, per l'adeguamento alle modifiche dell'attività o ai nuovi requisiti di legge. Deve esserci una procedura di controllo dei documenti, delle procedure operative standard e relativi moduli che garantisca che venga utilizzata solo la versione in corso. Copie del manuale e delle procedure devono essere disponibili per tutto il personale e (su richiesta) per coloro che sono autorizzati ad ispezionare il centro.

Le procedure devono garantire la standardizzazione dell'attività svolta e la rintracciabilità in tutte le sue fasi operative. Il materiale, le attrezzature e il personale coinvolti devono essere identificati e registrati.

Nell'ambito del sistema di controllo e assicurazione della qualità, deve essere predisposto un sistema di verifica interno delle attività, condotto in modo autonomo da persone qualificate e competenti, almeno ogni due anni (audit interni). I risultati e gli interventi correttivi adottati devono essere documentati. Va verificata e registrata l'attuazione e l'efficacia degli interventi correttivi adottati.

In ogni caso in cui il centro di produzione cessi la sua attività, la documentazione dovrà essere mantenuta a cura dell'azienda ospedaliera ove esso opera e rimanere disponibile alla consultazione da parte dell'autorità competente.

I principi delle Buone Pratiche di Produzione (GMP) e delle Buone Pratiche di Laboratorio (GLP) devono essere tenuti in considerazione per la costituzione di un sistema di assicurazione della Qualità. La persona qualificata deve assicurare che l'attività complessiva del Centro di Produzione sia conforme ai requisiti di legge, ai manuali tecnici e alle procedure operative.