



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

L'EVOLUZIONE DEL REGOLATORIO NELLE TERAPIE AVANZATE

WEBINAR

**MERCOLEDÌ 9 APRILE 2025
14:30 - 18:00**

**Il processo autorizzativo per la produzione ATMPs in regime di
Sperimentazione Clinica, Hospital Exemption e Commercio**

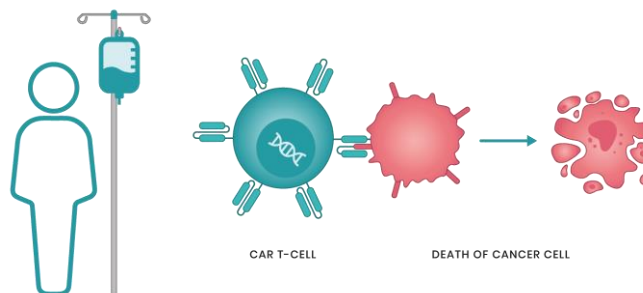
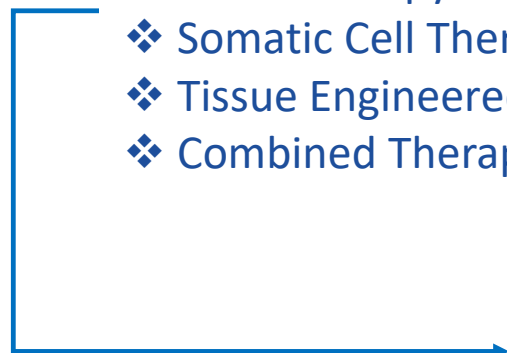
Monica Gunetti - AFI, OPBG

ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (ATMPs)

Regulation EC N° 1394/2007

Cell Based Sterile Drugs:

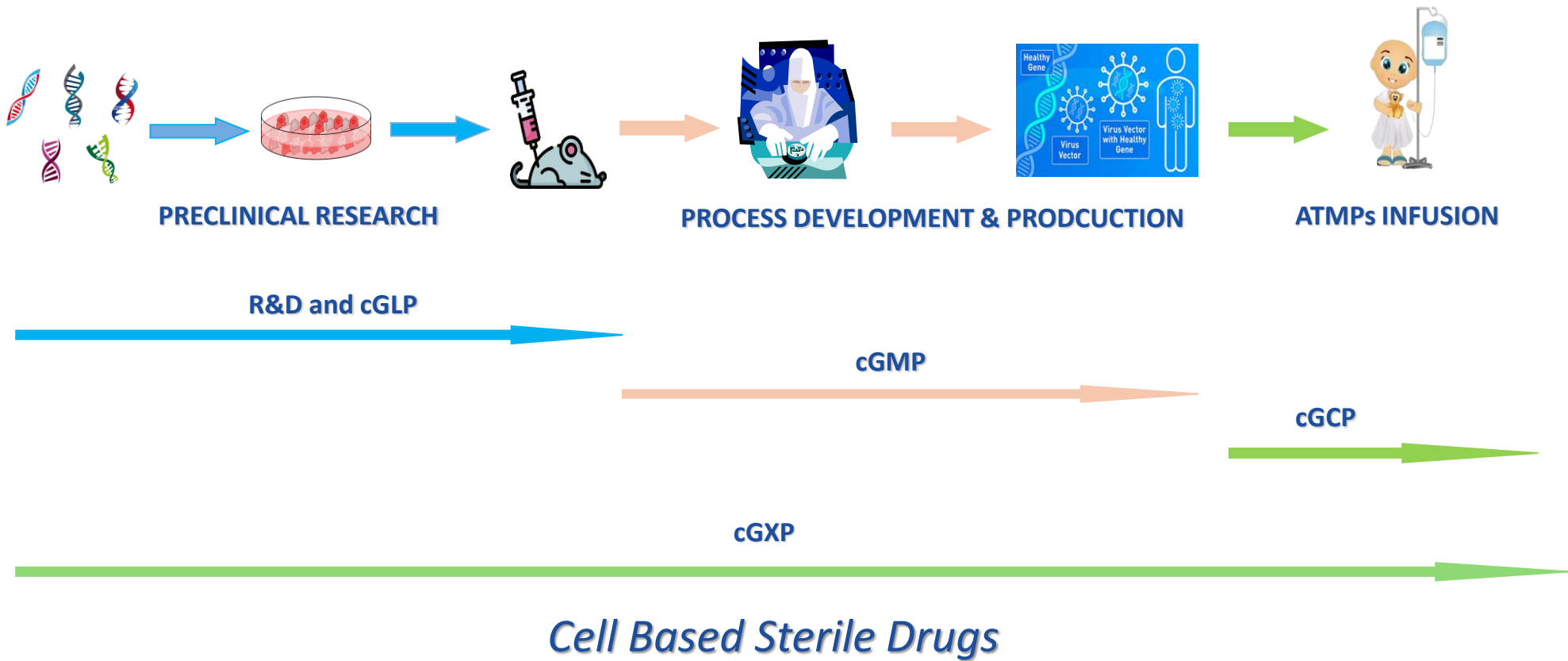
- ❖ Gene Therapy Medical Product
- ❖ Somatic Cell Therapy Medical Product
- ❖ Tissue Engineered Product
- ❖ Combined Therapy Medicinal Product



Eudralex Vol. 4
Part IV - GMP requirements
for Advanced Therapy
Medicinal Products
“Guidelines on Good
Manufacturing Practice
specific to Advanced Therapy
Medical Products”

Nov. 2017

FROM BENCH TO BEDSIDE





Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

EUDRALEX VOLUME 4 PART IV: GMP & ATMPs – RISK BASED APPROACH



EUROPEAN
COMMISSION

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4
Good Manufacturing Practice

**Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced
Therapy Medicinal Products**

Document History	
Adoption by the European Commission	22 November 2017
Date for coming into operation	ATMP manufacturers should comply with these Guidelines no later than 22 May 2018.

These Guidelines are specific to ATMPs. Other documents developing GMP requirements for medicinal products which are contained in Volume 4 are not applicable to ATMPs, unless specific reference thereto is made in these Guidelines.





EUDRALEX VOLUME 4 PART IV: GMP & ATMPs – RISK BASED APPROACH

I farmaci per Terapie avanzate (ATMPs), definiti dal Regolamento della Comunità Europea 1394/2007 come farmaci di Terapia Cellulare, Genica e Ingegneria Tissutale sterili il cui principio attivo è costituito da cellule, hanno spostato l'attenzione dai farmaci per masse di popolazioni a farmaci per nicchie di pazienti, per il quali rappresentano ad oggi l'unica opzione o l'ultima chance terapeutica rimasta, contribuendo a definire i concetti di farmaci biotecnologici di precisione e di medicina personalizzata.

Per tale motivo, come per tutti i farmaci, la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei prodotti medici per terapie avanzate (ATMPs) e il rispetto delle buone pratiche di fabbricazione (GMP) devono essere garantiti per tutti gli ATMPs, indipendentemente dal fatto che siano prodotti nell'ambito di una sperimentazione clinica o in un contesto industriale.

Tuttavia, secondo le linee guida GMP per gli ATMPs (Eudralex Vol. 4 Part IV Guidelines GMP per ATMsP), è necessario e importante riconoscere un certo livello di flessibilità, soprattutto in ambito di sperimentazione clinica.

A tal fine il produttore di ATMPs, unico e reale detentore del knowhow scientifico, produttivo e analitico del processo, deve implementare, utilizzando un approccio basato sul rischio, le misure più adeguate, in virtù di quanto sopra riportato, per mitigare i rischi del processo produttivo e del prodotto.

Infatti, la produzione e il controllo degli ATMPs richiedono sfide e strategie specifiche per garantire un elevato livello di qualità, al fine che la qualità del processo equivalga alla qualità del prodotto, considerando lo specifico processo di produzione, le dimensioni limitate dei lotti, la variabilità intrinseca del materiale di partenza, la completa produzione in asepsi e l'assicurazione di sterilità dall'inizio alla fine del processo, data l'impossibilità di sterilizzazione terminale del prodotto che ne annullerebbe l'effetto biologico.



EUDRALEX VOLUME 4 PART IV: GMP & ATMPs – RISK BASED APPROACH

10.3. Process validation

- 10.36. Process validation is the documented evidence that the manufacturing process can consistently produce a result within specific parameters. While it is acknowledged that some degree of variability of the finished product due to the characteristics of the starting materials is intrinsic to ATMPs, the aim of the process validation for ATMPs is to demonstrate that the finished product characteristics are within a given range (in compliance with the terms of the marketing authorisation).
- 10.37. The strategy to process validation should be laid down in a document (“validation protocol”). The protocol should define (and justify as appropriate) the critical process parameters, critical quality attributes and the associated acceptance criteria based on development data or documented process knowledge. The approach retained should be justified. As appropriate, the protocol should identify other (non-critical) attributes and parameters which should be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons for their inclusion.

Investigational ATMPs

- 10.46. The manufacturing process for investigational ATMPs is not expected to be validated but appropriate monitoring and control measures should be implemented to ensure compliance with the requirements in the clinical trial authorisation. Additionally, it is expected that the aseptic processes (and, where applicable, sterilising processes) have been validated.
- 10.47. Process validation/evaluation data should be collected throughout the development. It is noted that for the clinical trial to be used in support of a marketing authorisation application it is important to demonstrate that the manufacturing process of the investigational ATMP ensures consistent production.



EUDRALEX VOLUME 4 PART IV: GMP & ATMPs – RISK BASED APPROACH

10.4. Validation of test methods

- 10.48. The validation of analytical methods is intended to ensure the suitability of the analytic methods for the intended purpose. Analytical procedures, which are either described in the European Pharmacopoeia, the pharmacopoeia of a Member State, or are linked to product specific monograph, and are performed according to the monograph, are normally considered as validated. In such cases, the suitability of the validated test for the intended purpose should be verified.
- 10.49. All analytical methods should be validated at the stage of marketing authorisation application.

Investigational ATMPs

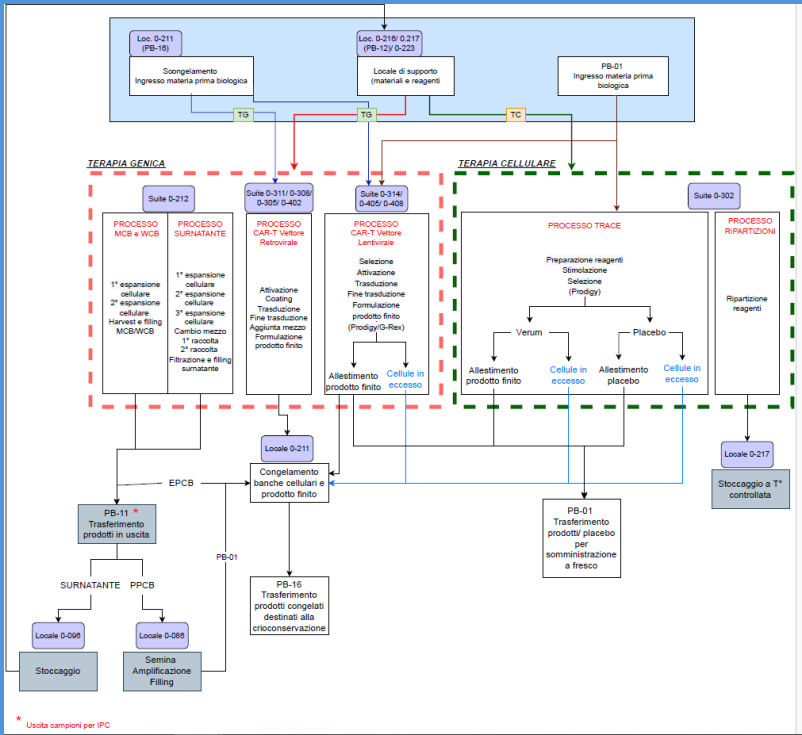
10.50. During clinical development a gradual approach can be applied:

- First-in-man and exploratory clinical trials: Sterility and microbial assays should be validated. In addition, other assays that are intended to ensure patient's safety should also be validated (*e.g.* when retroviral vectors are used, the analytical methods for testing for replication competent retrovirus should be validated).
- Throughout the clinical development, the suitability of analytical methods used to measure critical quality attributes (*e.g.* inactivation/removal of virus and/or other impurities of biological origin) should be established but full validation is not required. Potency assays are expected to be validated prior to pivotal clinical trials.
- Pivotal clinical trials: Validation of analytical methods for batch release and stability testing is expected.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

PRODUZIONE GMP APPROCCIO RISK BASED



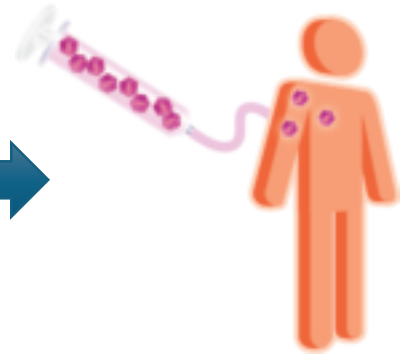
Materia Prima Biologica



Reagenti



Prodotto finito



Rilascio Lotto



AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs

DICHIARA INOLTRE CHE

ISTANZA DI AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO

(MARCA DA BOLLO¹)

All' Agenzia Italiana del Farmaco
Ufficio Ispezioni e autorizzazioni
GMP medicinali
Via del Tritone, n. 181
00187 ROMA
PEC: protocollo@pec.aifa.gov.it

Oggetto: Istanza di autorizzazione alla produzione di medicinali per uso umano per l'officina farmaceutica² _____ sita in _____ Pr. _____.

Il/la sottoscritto/a _____, nato/a a _____, Pr. _____, il _____, ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. 28.12.2000, n. 445,

DICHIARA

- di essere Legale Rappresentante / delegato³ della Società⁴ _____ con officina di produzione sita in _____, via _____ n. _____, CAP _____, tel. _____, PEC _____, sede legale in _____, via _____, n. _____, Codice Fiscale n. _____;
- di essere consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci e che qualora dai controlli emerga la non veridicità del contenuto della dichiarazione, il dichiarante decade dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato sulla base della dichiarazione non veritiera
- che i documenti contenuti su USB Drive, formati in origine su supporto analogico, sono conformi agli originali ai sensi del combinato disposto del d.lgs. n. 82/2005 (Codice dell'amministrazione digitale) e del d.p.r. del 28 dicembre 2000 n. 445.
-

CHIEDE

l'autorizzazione alla produzione di medicinali, ai sensi dell'art. 50 del D. L. vo 219/06,

per la propria officina farmaceutica sita in _____, Pr. _____, CAP _____, via _____, n. _____, tel. _____, fax _____, PEC _____.

¹ Oppure copia pdf del versamento tramite F23 dell'imposta di bollo e relativa quietanza di pagamento.

² Indicare una dizione abbreviata per la Ragione Sociale.

³ Cancellare la voce che non interessa allegando, in caso di delega, dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà redatta ai sensi degli artt. 38-47 del D.P.R. n. 445/2000.

⁴ Indicare per esteso la Ragione Sociale.

- presso l'officina farmaceutica di cui sopra si intendono svolgere le seguenti operazioni di produzione:⁵ _____;
- la funzione di Persona Qualificata per l'officina in questione è stata affidata al/alla Dr./Dr.ssa _____ nato/a a _____ Pr. _____, il _____, con laurea in _____ ed iscrizione all'albo professionale dei _____ di _____, n. _____, già in possesso di idoneità a svolgere tale funzione presso officine farmaceutiche autorizzate alla produzione di medicinali, rilasciata da _____ con atto n. _____ del _____.

Si allega, alla presente istanza, la seguente documentazione:

- a) copia dell'Atto notarile concernente la costituzione della Società / copia del provvedimento di riconoscimento come Ente di diritto pubblico;
- b) copia dell'Atto di istituzione dell'officina farmaceutica (nel solo caso di enti pubblici);
- c) certificato di iscrizione alla C.C.I.A.A.⁶, con dichiarazione di vigenza / dichiarazione, al fine della non obbligatorietà di iscrizione alla C.C.I.A.A., da cui risulti che l'ente pubblico non ha per oggetto esclusivo o principale un'attività commerciale;
- d) certificato di attribuzione del codice fiscale;
- e) nomina, in originale, della Persona Qualificata da parte della Società / copia dell'Atto di nomina, in caso di Ente pubblico;
- f) dichiarazione, in originale, della Persona Qualificata di accettare l'incarico e di svolgere la propria attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'Impresa o dell'Ente pubblico;
- g) relazione tecnica⁷;
- h) autocertificazione del Legale Rappresentante della Società⁸;
- i) attestazione del versamento⁹;

Questa/o Società/Ente si impegna a rendere disponibile a richiesta, ed in ogni caso al momento dell'ispezione che codesta Agenzia effettuerà presso l'officina medesima, la necessaria documentazione tecnica concernente la validazione degli impianti e dei relativi processi produttivi.

Ai sensi dell'art. 38, comma 3, del d.p.r. 28.12.2000, n. 445, la presente comunicazione deve essere inviata unitamente alla fotocopia di un documento di identità del dichiarante in corso di validità all'indirizzo PEC: protocollo@pec.aifa.gov.it

⁵ Indicare tutte le operazioni di produzione, anche parziali, che devono essere autorizzate associandole alle rispettive forme farmaceutiche elencate nel D.M. 21 dicembre 2007 (G.U. n. 43 del 20 febbraio 2008) e s.m.i. In sede ispettiva verranno verificate ed eventualmente autorizzate esclusivamente le forme farmaceutiche per le quali siano state effettuate le convalide di processo.

⁶ Da tale certificato deve risultare che la Società svolge attività produttive nel settore dei medicinali.

⁷ La relazione tecnica deve essere firmata dalla Persona Qualificata e può essere redatta secondo l'allegato del D. M. 18 marzo 1996 (G.U. n. 73 del 27 marzo 1996); essa deve contenere, tra l'altro, a) l'organigramma; b) le planimetrie con l'indicazione del lay-out (flussi del personale e dei materiali); c) planimetrie con l'indicazione delle eventuali aree classificate; d) elenco delle attrezzature di produzione ed apparecchiature di controllo; e) Validation Master Plan con elenco delle convalide; f) elenco delle Procedure Operative Standard; g) descrizione dei sistemi informatici ad impatto GMP.

⁸ Compilare il Mod. 031/4.

⁹ L'importo da versare è indicato dal D.M. 6 dicembre 2016 (G.U. n. 25 del 31 gennaio 2017) salvo aggiornamenti. Il versamento dovrà essere effettuato seguendo le modalità indicate dal "Sistema versamento tariffe" sul sito istituzionale AIFA.



AUTORIZZAZIONE ALLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (CLINICAL TRIAL) DI ATMPs

Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 in practice

March 2024, version 05

The rules governing medicinal products in the European Union
VOLUME 10 - Guidance documents applying to clinical trials

Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 in practice

Quick guide on the rules and procedures of the EU Clinical Trials Regulation drawn up by the Clinical Trials Coordination and Advisory Group (CTAG) as its members are the National Contact Points defined in the abovementioned Regulation.

Document history:	
Date of discussion of draft by CTAG	Version 05 is adopted by written procedure by CTAG.
Date of publication:	01 March 2024
Supersedes:	04
Changes compared to superseded version:	Annex I: - Update in line with latest version on CTAG Best practice on naming of documents.

Important notice: The objective of this document is to provide sponsors and investigators a quick guide on the rules and procedures of the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 with a view to facilitating its implementation. This document should be read in combination with the legislative text. Ultimately, only the European Court of Justice can give an authoritative interpretation of Community law.

More specific documents published on Eudralex 10: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en



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

Adopted by Committee for Advanced Therapies (CAT)	December 2018
Adopted by Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP) for release for consultation	January 2019
Start of public consultation	21 February 2019
End of consultation (deadline for comments)	1 August 2019
Adopted by Committee for Advanced Therapies (CAT)	8 March 2024
Adopted by Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP) for release for consultation	11 March 2024
Start of second public consultation	25 March 2024
End of consultation (deadline for comments)	31 May 2024
Adopted by CAT	6 December 2024
Adopted by CHMP	20 January 2025
Date for coming into effect	1 July 2025

Keywords	<i>Advanced therapy medicinal product, ATMP, Investigational ATMP, Gene therapy medicinal product, Cell therapy medicinal product, Tissue engineered product, Clinical trial, Exploratory trial, First-in-human trial, Confirmatory trial</i>
-----------------	---

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact Telephone +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2025. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.



AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs IN REGIME DI SPERIMENTAZIONE CLINICA (CLINICAL TRIAL)

ISTANZA DI MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE PER LA PRODUZIONE DI MEDICINALI SPERIMENTALI

(MARCA DA BOLLO¹)

All' Agenzia Italiana del Farmaco
Ufficio Ispezioni e autorizzazioni
GMP medicinali
Via del Tritone, n. 181
00187 ROMA
PEC: protocollo@pec.aifa.gov.it

Oggetto: Istanza di modifica dell'autorizzazione per la produzione di medicinali sperimentali per l'officina farmaceutica²⁾ _____ sita in _____ Pr. _____.

Il/la sottoscritto/a _____, nato/a a _____, Pr. _____, il _____, ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. 28.12.2000, n. 445,

DICHIARA

- di essere Legale Rappresentante / delegato³ della Società⁴ _____ con officina di produzione sita in _____, via _____ n. _____, CAP _____, tel. _____, PEC _____, sede legale in _____, via _____, n. _____, Codice Fiscale n. _____;
- di essere consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci e che qualora dai controlli emerga la non veridicità del contenuto della dichiarazione, il dichiarante decade dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato sulla base della dichiarazione non veritiera
- che i documenti contenuti su USB Drive, formati in origine su supporto analogico, sono conformi agli originali ai sensi del combinato disposto del d.lgs. n. 82/2005 (Codice dell'amministrazione digitale) e del d.p.r. del 28 dicembre 2000 n. 445

CHIEDE

ai sensi⁵ dell'art. 50 del D. L.vo 219/06 / dell'art. 13 del D. L.vo 211/03 e dell'art. 8 del D. L.vo 200/07, per la propria officina farmaceutica indicata in oggetto e autorizzata alla produzione con provvedimento n. _____ del _____, la modifica dell'Autorizzazione alla produzione per la produzione di medicinali per sperimentazione clinica. In particolare si richiede⁶:

- 1) l'estensione dell'autorizzazione per la produzione di medicinali sperimentali per la forma/e farmaceutica/che _____;
- 2) l'inserimento nell'autorizzazione del/i requisito/i speciale/i _____ da associare alla/e forma/e farmaceutica/che _____;
- 3) l'autorizzazione per la seguente attività di produzione e per i seguenti controlli di qualità: _____;

Si allega la seguente documentazione:

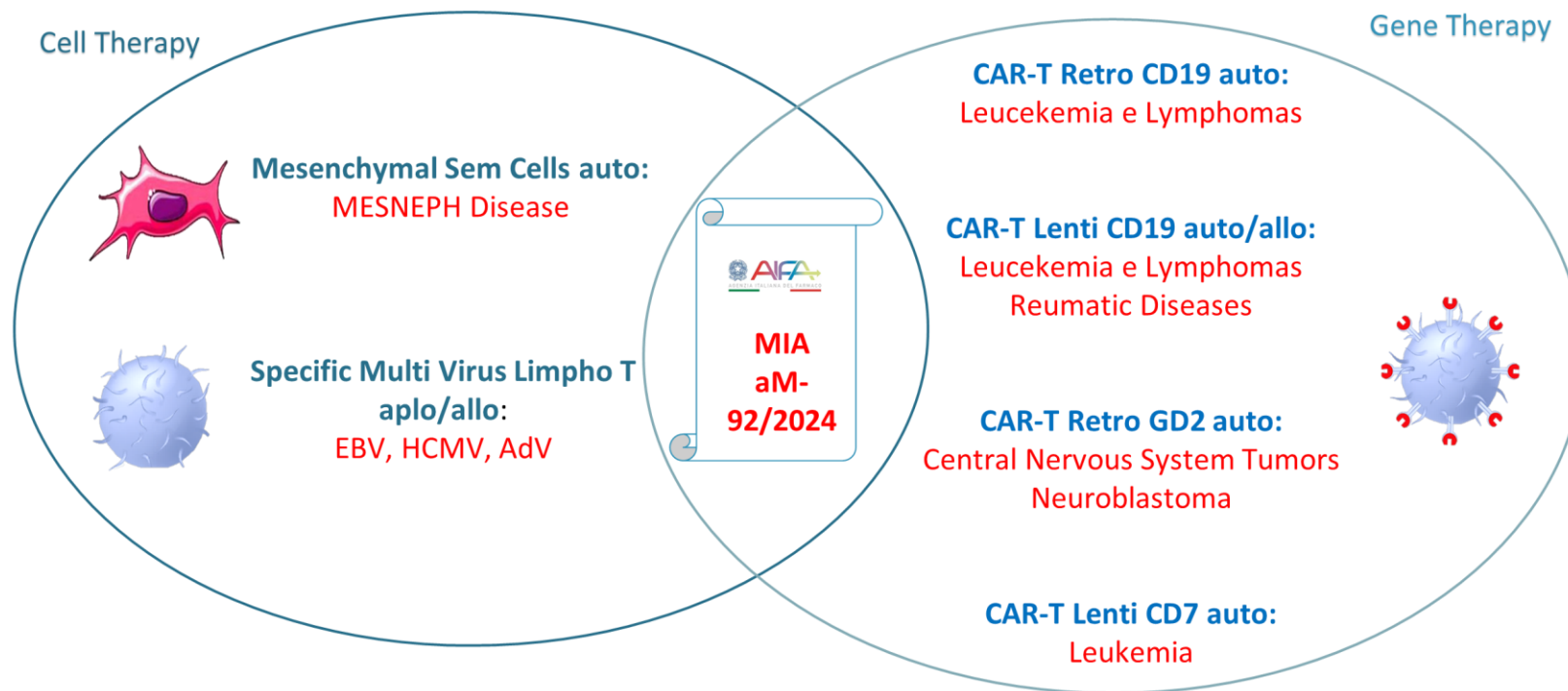
- A) autocertificazione del Legale Rappresentante della Società⁷;
- B) relazione tecnica relativa alla modifica richiesta⁸; in particolare riportare anche il Risk Assessment relativo all'impatto della produzione di medicinali sperimentali sulle attività già autorizzate;
- C) indicare la sperimentazione clinica che si intende condurre (esempio: bioequivalenza / nuove attività terapeutiche/ sperimentazione clinica di fase I, sperimentazione clinica di fase II/ sperimentazione clinica di fase III/altro)
- D) identificativo dei reparti e linee di produzione/apparecchiature produttive interessate nella produzione di medicinali per sperimentazione clinica e elencare lo stato di qualifica dell'apparecchiatura/e impianti; precisare se le apparecchiature produttive sono dedicate o meno alla produzione di medicinali per sperimentazione clinica;
- E) planimetria/e con flusso del personale, dei materiali, legenda dei singoli locali, classificazione ambientale, lay-out delle apparecchiature;
- F) cleaning Validation relativo ad inserimento di nuovi medicinali per la produzione di medicinali per sperimentazione clinica;
- G) summary report relativo ad eventuali processi di sterilizzazione;
- H) quality agreement tra l'officina dichiarante, eventuale committente e Sponsor dello studio;
- I) Product Specification File, se disponibile;
- J) elenco delle nuove procedure e/o delle procedure modificate, redatte secondo Annex 13;
- K) evidenza documentale dell'addestramento del personale, per le attività di produzione di medicinali per sperimentazione clinica;
- L) attestazione del versamento⁹;
- M) altro¹⁰: _____.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs IN REGIME DI SPERIMENTAZIONE CLINICA (CLINICAL TRIAL)

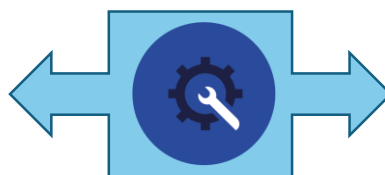
OSPEDALE PEDIATRICO
Bambino Gesù



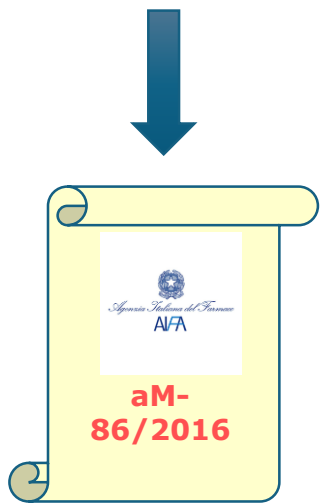


Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs IN REGIME DI SPERIMENTAZIONE CLINICA (CLINICAL TRIAL)



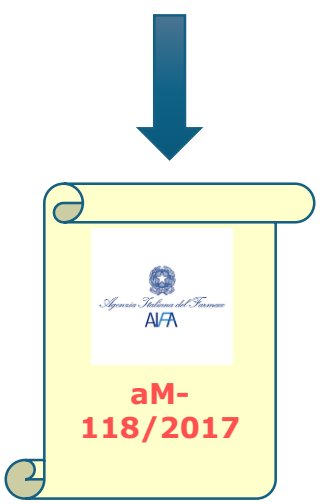
2016



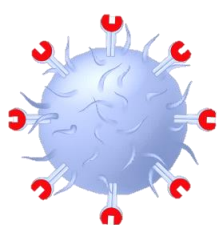
MSC



2017



CART RETRO



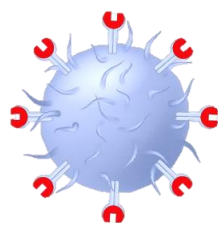
2019



MSC



CART RETRO



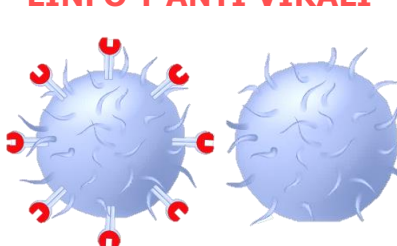
2020



MSC



CART RETRO/LENTI
LINFO T ANTI VIRALI



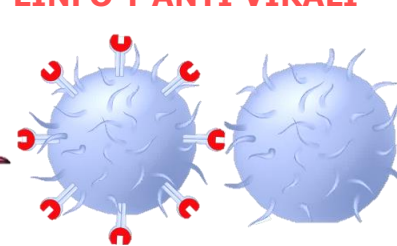
2024



MSC



CART RETRO/LENTI
LINFO T ANTI VIRALI





Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs IN REGIME DI SPERIMENTAZIONE CLINICA (CLINICAL TRIAL)

Manufacturer/Importer Authorisation

1. Authorisation Number

aM92/2024
2. Name of authorisation holder

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (ORG-100009738 / LOC-100014241)
3. Address(es) of manufacturing site(s)

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (ORG-100009738 / LOC-100018159), Viale Di San Paolo 15, Rome, 00146, Italy
4. Legally registered address of authorisation holder

Piazza Di Sant'Onofrio 4, Rome, 00165, Italy
5. Scope of authorisation and dosage forms²

ANNEX 1 and/ or ANNEX 2
6. Legal Basis of authorisation

Art. 40 of Directive 2001/83/EC
Art. 13 of Directive 2001/20/EC
7. Name of responsible officer of the competent authority of the member state granting the manufacturing authorisation

confidential
8. Signature
9. Date

2024-06-11
10. Annexes attached

Annex 1 and/or Annex 2
Optional Annexes as required:
Annex 3(Addresses of Contract Manufacturing Site(s))
Annex 4(Addresses of Contract laboratories)
Annex 5(Name of Qualified Person)
Annex 6(Name of responsible persons)
Annex 7(Date of inspection on which authorisation granted, scope of last inspection)
Annex 8(Manufactured/ imported products authorised)³

¹ The authorisation referred to in paragraph 40(1) of Directive 2001/83/EC as amended and Article 88(1) of Regulation (EU) 2019/6, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

² Guidance on the interpretation of this template can be found in the Interpretation of the Union format for Manufacturer/Importer Authorisation.

³ The Competent Authority is responsible for the appropriate linking of the authorisation with the manufacturer's application (Article 42(3) of Directive 2001/83/EC as amended and Article 90(3) of Regulation (EU) 2019/6).

EudraGMP

MIA | GMP | API REG | WDA | GDP | Sites

MIA Menu

Search

MIA

Search MIA

MIA Number:

Authorisation Holder:

Authorisation Holder OMS Organisation ID:

Additional Details on Units Inspected:

Site Details

DUNS Number:

Name:

City:

Country:

Postcode:

OMS Location ID:

EudraGMP Site Reference Number:

NCA Reference Key:

Additional Details on Units Inspected:

Legal Basis of Authorisation

Art. 40 of Directive 2001/83/EC:

Art. 44 of Directive 2001/82/EC:

Art. 13 of Directive 2001/20/EC:

Art. 88 of Regulation (EU) 2019/6:

Art. 61 of Regulation (EU) No 536/2014:

Operations

Enable Operations Search :

MIA Search Results : 5 items

MIA Number	EudraGMP Document Reference Number	OMS Identifiers	Authorisation Holder	Site Details	Country	Legal Basis	Authorisation Date
aM92/2024	20720	ORG-100009738 - LOC-100018159	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Viale Di San Paolo 15, Rome, 00146	Italy	H, I	2024-06-11

OSPEDALE PEDIATRICO
Bambino Gesù





Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



Ministero della Salute

Decreto Ministeriale: "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva"

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";

AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs IN REGIME DI HOSPITAL EXEMPTION (USO NON RIPETITIVO)

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

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.



AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE PER ATMPs IN REGIME DI HOSPITAL EXEMPTION (USO NON RIPETITIVO)

ISTANZA DI AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE SU BASE NON RIPETITIVA

(MARCA DA BOLLO)

All'Agenzia Italiana del Farmaco
Ufficio Ispezioni e Autorizzazioni
GMP Medicinali
Via del Tritone, 181
00187 ROMA

Oggetto: Istanza di autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva per l'officina farmaceutica¹ _____ sita in _____ Pr. _____.

Il/la sottoscritto/a _____, nato/a a _____, Pr. _____, il _____, ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. 28.12.2000, n. 445,

DICHIARA

• di essere Legale Rappresentante / delegato² della Società³ _____ con officina di produzione sita in _____, Pr. _____, via _____ n. _____, CAP _____, tel. _____, fax _____, sede legale in _____, Pr. _____, via _____, n. _____, Codice Fiscale n. _____;

• di essere consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci e che, qualora dai controlli emerga la non veridicità del contenuto della dichiarazione, il dichiarante decade dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato sulla base della dichiarazione non veritiera.

CHIEDE

l'autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva, ai sensi dell'art. 2 del Decreto 16 gennaio 2015 del Ministero della Salute recante "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva", pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 56 del 09/03/2015

per la propria officina farmaceutica sita in _____, Pr. _____, CAP _____, via _____, n. _____, tel. _____, fax _____, e-mail _____.

DICHIARA INOLTRE CHE

- presso l'officina farmaceutica di cui sopra si intendono svolgere le seguenti operazioni di produzione⁴: _____ per la seguente categoria di prodotto per terapie avanzate⁵ _____.
- la funzione di Persona Qualificata per l'officina in questione è stata affidata al/alla Dott./Dott.ssa _____ nato/a a _____ Pr. _____, il _____, con laurea in _____ ed iscrizione all'albo professionale dei _____ di _____, n. _____, già in possesso di idoneità a svolgere tale funzione presso officine farmaceutiche autorizzate alla produzione di medicinali per terapie avanzate, rilasciata da _____ con atto n. _____ del _____.

Si allega, alla presente istanza, la seguente documentazione:

1. copia dell'Atto notarile concernente la costituzione della Società / copia del provvedimento di riconoscimento come Ente di diritto pubblico;
2. copia dell'Atto di istituzione dell'officina farmaceutica (nel solo caso di enti pubblici);
3. certificato di iscrizione alla C.C.I.A.A.⁶, con dichiarazione di vigenza / dichiarazione, al fine della non obbligatorietà di iscrizione alla C.C.I.A.A., da cui risulti che l'ente pubblico non ha per oggetto esclusivo o principale un'attività commerciale;
4. certificato di attribuzione del codice fiscale;
5. nomina, in originale, della Persona Qualificata da parte della Società / copia dell'Atto di nomina, in caso di Ente pubblico;
6. dichiarazione, in originale, della Persona Qualificata di accettare l'incarico e di svolgere la propria attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'Impresa o dell'Ente pubblico;
7. relazione tecnica⁷;
8. autocertificazione del Legale Rappresentante della Società⁸;
9. attestazione del versamento⁹;
10. dossier del Medicinale per Terapia Avanzata (DMTA)¹⁰;

⁴ Indicare tutte le operazioni di produzione, anche parziali, che devono essere autorizzate.

⁵ Identificare la categoria di prodotto: medicinale per terapia genica, medicinale per terapia cellulare somatica, prodotto di ingegneria tissutale.

⁶ Da tale certificato deve risultare che la Società svolge attività produttiva nel settore dei medicinali.

⁷ La relazione tecnica deve essere firmata dalla Persona Qualificata e può essere redatta secondo l'allegato del D. M. 18 marzo 1998 (G.U. n. 73 del 27 marzo 1998); essa deve contenere, tra l'altro: a) dati amministrativi, ubicazione e planimetrie; b) autorizzazioni in essere: servizi generali, impianti di acqua, gas compressi, vapore e ogni altra utenza, impianto di condizionamento; c) l'organizzazione; d) le planimetrie con l'indicazione del layout (flussi del personale e dei materiali); e) planimetrie con l'indicazione delle eventuali aree classificate; f) elenco delle attrezzature di produzione ed apparecchiature di controllo; g) Validation Master Plan con elenco delle convalide; h) elenco delle Procedure Operative Standard; i) descrizione dei sistemi informatici ad impatto GMP; j) descrizione generale del sistema di assicurazione di qualità; m) identificazione delle persone responsabili del processo di produzione e del controllo qualità e loro qualifiche e mansioni; n) descrizione sintetica del metodo di produzione e dei controlli di processo (il processo di produzione per categoria di prodotto è descritto più estensamente nel dossier relativo alla qualità di cui ai punti 1.8 e 1.10 dell'allegato 2) del Decreto 16 gennaio 2015 del Ministero della Salute; o) elenco della strumentazione in dotazione al Controllo di Qualità.

⁸ Compilare il Mod. 021/A.

⁹ Copia della ricevuta di avvenuto versamento corrispondente al 50% della tariffa "Attivazione di officine di medicinali e di omologati" prevista dal Decreto del Ministro della salute 6 dicembre 2016, salvo aggiornamenti, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 25 del 31 gennaio 2017, recante "Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate". Il versamento dovrà essere effettuato seguendo la modalità indicata nel "Sistema versamento tariffe" sul sito istituzionale AIFA.

¹⁰

1) Il dossier per i medicinali di terapia cellulare somatica e medicinali di ingegneria tissutale 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;

11. riassunto delle caratteristiche del prodotto e della sua sicurezza (in conformità al DMTA);
12. risultati analitici relativi a tre lotti prodotti per confermare specifiche di qualità della sostanza attiva e del prodotto finito attivo¹¹;
13. descrizione di tutti i metodi analitici utilizzati per l'analisi del medicinale ed evidenza che siano stati convalidati;
14. report della convalida del processo in asepsi;
15. per i medicinali di terapia cellulare somatica e medicinali di ingegneria tissutale se il prodotto è conservato prima della somministrazione al paziente devono essere fornite evidenze della stabilità del prodotto nelle condizioni di stoccaggio previste.

Questa/o Società/Ente si impegna a rendere disponibile a richiesta, ed in ogni caso al momento dell'ispezione che codesta Agenzia effettuerà presso l'officina medesima, la necessaria documentazione tecnica concernente la validazione degli impianti e dei relativi processi produttivi.

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 retrovirus virali);

1.12 informazioni sulle condizioni di conservazione previste prima della somministrazione al paziente, incluso eventuale trasporto, con evidenza della stabilità del prodotto.

2) Il dossier per i medicinali di terapia genica 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: virus primario, MVV/VVR, plasmidi, cellule di packaging, vettore, cellule batteriche ospiti, cellule umane oggetto della modificazione genetica, ai 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 ricettive);

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.

11

1) Per i medicinali di terapia cellulare somatica e medicinali di ingegneria tissutale le 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;

• carteggio, l'eventuale mancanza deve essere adeguatamente giustificata;

• tumorigenicità e stabilità cellulare, l'eventuale mancanza deve essere adeguatamente giustificata;

• quantità per dose.

2) Per i medicinali di terapia genica le specifiche di qualità devono contenere i seguenti parametri:

• identità (vettore e trasgene);

• 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 trasgene;

• quantità per dose.

¹ Indicare una dizione abbreviata per la Regione Siciliana.

² Cancellare la voce che non interessa, allegando, in caso di delega, dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà redatta ai sensi degli artt. 38-47 del D.P.R. n. 445/2000.

³ Indicare per esteso la Regione Siciliana.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

AUTORIZZAZIONE ALL'IMPIEGO DI ATMPs IN REGIME DI HOSPITAL EXEMPTION (USO NON RIPETITIVO)

DICHIARA INOLTRE CHE

- ai fini dell'impiego del medicinale per la seguente categoria di prodotto per terapie avanzate⁴ _____ vengono soddisfatte le condizioni indicate nell'art. 3 comma 1 ed in particolare che l'impiego avvenga 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.
- la domanda di autorizzazione alla produzione del medesimo medicinale per terapie avanzate è stata presentata contestualmente/in data⁵ _____; oppure ottenuta in data⁶ _____
- vengono rispettati gli obblighi del medico prescrittore e del medico utilizzatore come indicato nell'art. 5 del D.M. 16 gennaio 2015

- Copia del protocollo di trattamento proposto
- Copia del parere favorevole del comitato etico per gli ambiti di propria competenza
- documentazione idonea a consentire una congrua valutazione del rapporto tra i rischi prevedibili e i benefici ipotizzabili del trattamento proposto, inclusa letteratura scientifica di riferimento;
- fondamento razionale del trattamento proposto;
- riassunto delle caratteristiche del prodotto (in conformità al DMTA);

Questa Struttura si impegna a rendere disponibile a richiesta, ed in caso di eventuali ispezioni da parte di codesta Agenzia presso la struttura medesima, la necessaria documentazione tecnica concernente l'oggetto della presente richiesta.

Si autorizza il trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti del Decreto Legislativo n. 196/2003 e si dichiara inoltre di essere informato/a, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 13 del medesimo Decreto Legislativo, che i dati personali raccolti saranno trattati anche con strumenti informatici, esclusivamente nell'ambito del procedimento per il quale la presente dichiarazione viene resa.

Luogo e data _____

In fede

(timbro e firma)

Ai sensi dell'art. 38, comma 3, del D.P.R. 28.12.2000, n. 445, la presente comunicazione può essere inviata unitamente alla fotocopia di un documento di identità del dichiarante in corso di validità, oppure prodotta direttamente e quindi firmata in presenza del funzionario competente a ricevere la documentazione.

=====

L'Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica si riserva la facoltà di chiedere qualsiasi ulteriore documentazione ritenuta utile ai fini del rilascio dell'Autorizzazione

CONTATTI : Area Pre-Autorizzazione
Casella di posta: advancedtherapy@aifa.gov.it

AIFA – Via del Tritone, n. 181 – 00187 Roma

ISTANZA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMPIEGO DI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE SU BASE NON RIPETITIVA

(Applicare marca da bollo)

All' Agenzia Italiana del Farmaco
Ufficio Ricerca e Sperimentazione
Clinica
Via del Tritone, n. 181
00187 ROMA

Oggetto: Istanza di autorizzazione all'impiego di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva per la Struttura¹ _____ sita in _____ Pr. _____.
_____ nato/a _____ a _____, Pr. _____, il _____, ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. 28.12.2000, n. 445,

DICHIARA

- di essere Legale Rappresentante / delegato² della Struttura³ _____ sita in _____, Pr. _____, via _____ n. _____, CAP _____, tel. _____, fax _____, sede legale in _____, Pr. _____, via _____, n. _____
Codice Fiscale n. _____;
- di essere consapevole delle sanzioni penali cui può andare incontro per le ipotesi di falsità in atti e dichiarazioni mendaci e che, qualora dai controlli emerga la non veridicità del contenuto della dichiarazione, il dichiarante decade dai benefici eventualmente conseguenti al provvedimento emanato sulla base della dichiarazione non veritiera.

CHIEDE

l'autorizzazione all'impiego di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva, ai sensi dell'art. 3 del Decreto 16 gennaio 2015 del Ministero della Salute recante *"Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva"*, pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 56 del 09/03/2015

per la propria struttura sita in _____, Pr. _____, CAP _____, via _____, n. _____, tel. _____, fax _____, e-mail _____.

Si allega, alla presente istanza, la seguente documentazione:

- Copia del provvedimento di riconoscimento come Ente di diritto pubblico;
- Copia del dossier del Medicinale per Terapia Avanzata (DMTA)⁷;

⁴ Identificare la categoria di prodotto: medicinale per terapia genica; medicinale per terapia cellulare somatica; prodotto di ingegneria tissutale.

⁵ Cancellare la voce che non interessa.

⁶ Allegare copia dell'autorizzazione alla produzione

⁷ Il dossier per i medicinali di terapia cellulare somatica e medicinali di ingegneria tissutale 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 asse;
- 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 retrovirale virale);
- 1.12 informazioni sulle condizioni di conservazione previste prima della somministrazione al paziente, incluso eventuale trasporto, con evidenza della stabilità del prodotto.
- 2) Il dossier per i medicinali di terapia genica 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: virus primario, MVN/VSV, 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 asse;
- 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 ricipienti);
- 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.

AIFA – Via del Tritone, n. 181 – 00187 Roma

¹ Indicare una dizione abbreviata per la denominazione dell'Ente, in conformità all'art.3 comma1 del D.M.16 gennaio 2015.

² Cancellare la voce che non interessa, allegando, in caso di delega, dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà redatto ai sensi degli artt. 38-47 del D.P.R. n. 445/2000.

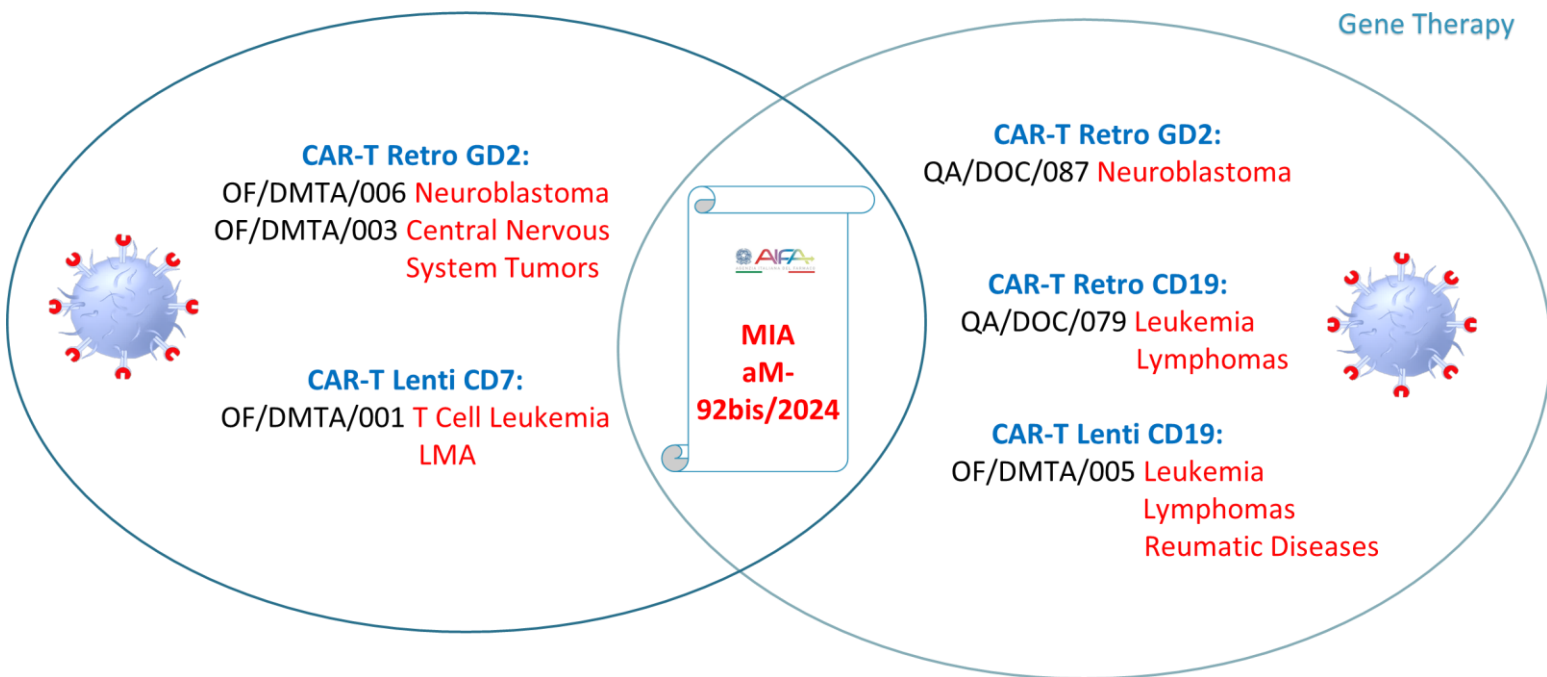
³ Indicare per esteso la denominazione dell'Ente.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

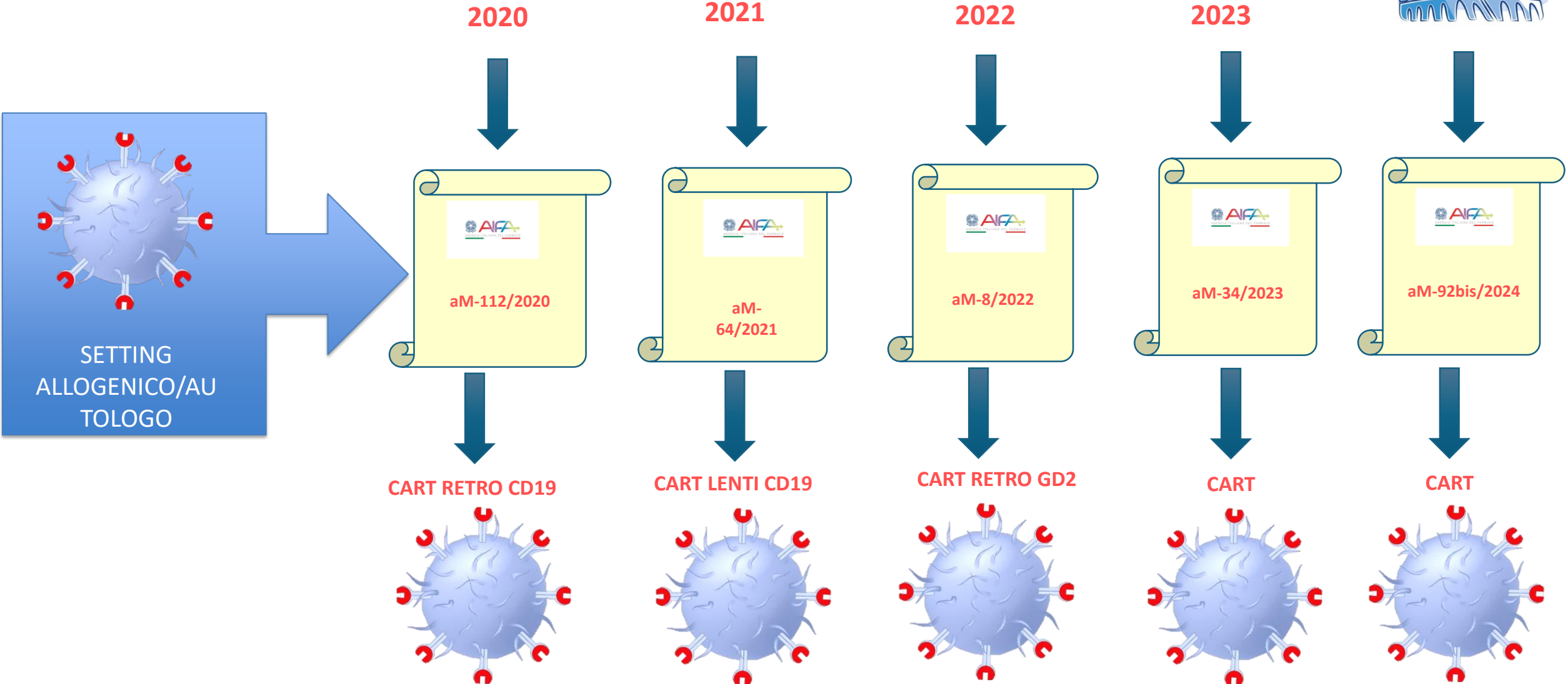
AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs IN REGIME DI HOSPITAL EXEMPTION (USO NON RIPETITIVO)

OSPEDALE PEDIATRICO
Bambino Gesù





AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs IN REGIME DI HOSPITAL EXEMPTION (USO NON RIPETITIVO)





Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE DI ATMPs IN REGIME DI HOSPITAL EXEMPTION (USO NON RIPETITIVO)



UFFICIO ISPEZIONI E AUTORIZZAZIONI GMP MEDICINALI

Roma, 11/06/2024
N° aM - 92bis/2024

IL DIRIGENTE

VISTO l'art. 48 del Decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella Legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;
VISTO il decreto ministeriale del 18 marzo 1996, che prevede la trasmissione, da parte delle aziende titolari di autorizzazione alla produzione di medicinali, di una documentazione puntuale e esaustiva inerente le attività di produzione di ciascuna officina farmaceutica;
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);
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" e il Regolamento (UE) del 16 aprile 2014 n. 536 sulla "Sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano che abroga la Direttiva 2001/20/CE";
TENUTO CONTO della Disposizione transitoria di cui all'art. 98 c. 2 di detto Regolamento;
VISTE 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 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 decreto Legislativo 6 novembre 2007, n.200 recante "Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali";
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 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 2/3 prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umane";
IV - Codice pratica: aM288/2024

OFFICINA FARMACEUTICA <i>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>	Dossier Medicinale per Terapie Avanzate			
	Titolo	LINFOCITI TRASDOTTI CON VETTORE RETROVIRALE CAR GD2 PER USO NON RIPETITIVO		
	Codifica	Revisione	Entrata in vigore	Pagina
	OF/DMTA/008	04	17/07/2024	Pag. 2 di 23

Sommario

1. MOTIVO DELLA REVISIONE	3
2. RAZIONALE PER LA PRODUZIONE DI LINFOCITI T TRASDOTTI CON VETTORE RETROVIRALE GD2	3
2.1. NEUROBLASTOMI, SARCOMI E TUMORI ESPRIMENTI L'ANTIGENE GD2.....	3
2.2. PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI CEREBRALI GD2+	5
3. DEFINIZIONI.....	8
4. DESCRIZIONE DEL MEDICINALE.....	8
5. METODI DI PRODUZIONE	9
5.1. PRODUZIONE DI LINFOCITI TRASDOTTI.....	9
5.1.1. CONTROLLI DI QUALITA'	11
5.1.2. STARTING MATERIAL, MATERIALI E REAGENTI.....	12
5.2. AFERESI	13
5.3. SURNATANTE RETROVIRALE	13
5.4. MASTER CELL BANK	13
6. SICUREZZA VIRALE DEI MATERIALI IMPIEGATI	14
7. CONVALIDE	16
7.1. CONVALIDA PER ASETTICITA'	16
7.2. CONVALIDA DI PROCESSO	16
7.3. CONVALIDA DEI METODI ANALITICI	17
8. CONSERVAZIONE E SPEDIZIONE	17
9. EQUIPMENT ED IMPIANTI.....	17
10. ETICHETTE	17
11. STABILITÀ	19
12. AUTORIZZAZIONI.....	23





[Nota Informativa Importante su denosumab \(Xgeva\)](#)
(03/08/2015) ➤

**COMUNICAZIONE IN AIFA DELLE PRODUZIONI DI ATMPs
IN REGIME DI HOSPITAL EXEMPTION (USO NON RIPETITIVO)**

Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva (24/03/2017)

AlFA 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.

Si ricorda che il suddetto decreto, all'art. 4 comma 1 lettera g) prevede che il produttore debba comunicare ad AIFA entro il mese di gennaio di ogni anno, il numero dei lotti di ciascun medicinale per terapie avanzate prodotto, secondo quanto prescritto dal decreto stesso, nell'anno precedente.

Le sopra indicate informazioni dovranno essere inserite in un file contenente, per ogni lotto le seguenti informazioni: produttore, ID del paziente a cui il trattamento era destinato, numero di lotto, indicazione terapeutica, data di autorizzazione alla produzione/impiego da parte di AIFA. Si allega al presente comunicato un modulo per la comunicazione delle informazioni di cui sopra. Il modulo contenente le informazioni dovrà essere inviato, esclusivamente in formato elettronico, ai seguenti indirizzi di posta elettronica:

- ✉ infoaao@alfa.gov.it
- ✉ sperimentazione.clinica.alfa.gov.it

Si ricorda che il termine per la comunicazione dei dati relativi ai lotti prodotti nell'anno 2016 è scaduto il 31 Gennaio 2017. I produttori che ancora non hanno inviato le informazioni relative ai lotti prodotti devono procedere a farlo nelle modalità sopra indicate non oltre il 14 aprile 2017.

Si sottolinea infine che tutte le comunicazioni che riguardano il suddetto decreto, ad inclusione di richieste di autorizzazione alla produzione/impiego, richieste di informazioni e trasmissione di informazioni di qualunque natura dovranno pervenire esclusivamente agli indirizzi:

-  infoaao@aifa.gov.it
- sperimentazione.clinica.aifa.gov.it

come precedentemente comunicato.

Publicato il: 24 marzo 2017

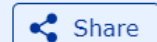
Documenti Correlati

Modulo per la comunicazione dei lotti prodotti [0.01 Mb] [XLSX] >

[illegible]



PRIME: priority medicines



PRIME is a scheme run by the European Medicines Agency (EMA) to enhance support for the development of medicines that target an unmet medical need. This voluntary scheme is based on enhanced interaction and early dialogue with developers of promising medicines, to optimise development plans and speed up evaluation so these medicines can reach patients earlier.

[Human](#)[Early access](#)[Regulatory and procedural guidance](#)[Research and development](#)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Page contents

[Key benefits for applicants](#)[Eligibility criteria](#)[When to apply](#)[How to apply](#)[Research product identifier](#)[Outcome of eligibility requests](#)[Toolbox guidance on developing
robust PRIME quality data packages](#)[Joint guidance with US FDA on
quality and manufacturing aspects of
PRIME and Breakthrough schemes](#)[5 year review \(2016-2021\)](#)[Key figures](#)[Background information](#)

Through PRIME, the Agency offers early and proactive support to medicine developers to optimise the **generation of robust data** on a medicine's benefits and risks and enable accelerated assessment of medicines applications.

This will help patients to benefit as early as possible from therapies that may significantly improve their quality of life.

PRIME builds on the existing regulatory framework and tools already available such as scientific advice and **accelerated assessment**. Developers of a medicine that benefited from PRIME can expect to be eligible for accelerated assessment at the time of application for a marketing authorisation.

By engaging with medicine developers early on, PRIME aims at improving scientific **evidence-generation** so the data generated are suitable for evaluating a marketing-authorisation application.

Early dialogue and scientific advice also ensure that **patients only participate in necessary trials** designed to generate the necessary data, making the best use of limited resources.

Key benefits for applicants

PRIME products benefit from **enhanced support** from EMA, tailored to the relevant stages of development.

EMA boosted its support measures and introduced a number of new features as of March 2023.

This is based on a review of the first five years of the PRIME scheme.

Information is available in the table below and in the documents listed at the end of this section.

All developers of products accepted onto the PRIME scheme benefit from the following:



PRIME SUPPORTING DOCUMENTATION

Briefing document

This document should be self-standing and provide a clear overview of the product development conducted so far, with a focus on plans for further data generation and interactions with regulators

Regulatory roadmap and development tracker

The development progress of products entering the PRIME scheme is monitored through the submission and maintenance of the PRIME Regulatory Roadmap and Product Development Tracker.

This roadmap should take into account any feedback already received from regulators and include plans for scientific advice/protocol assistance requests and other regulatory interactions.

Kick-off meeting (KOM)

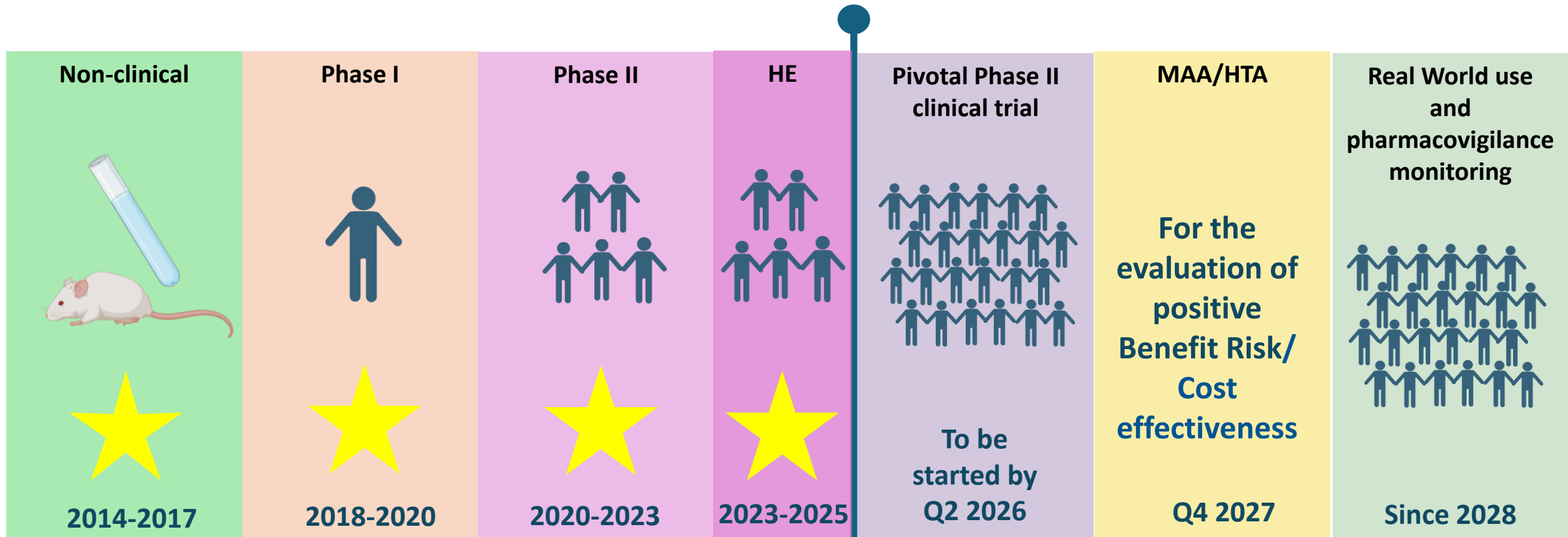
The applicant should provide slides on the final points for discussion



PRIME KOM AGENDA

1. Briefly outline the main product characteristics
2. Present the intended product development programme with
 - a) detailed timelines for generation of the quality,
 - b) non-clinical and clinical data, including paediatric development, orphan related aspects, etc., as applicable
3. Discuss the planning and timing of the next regulatory steps/actions such as scientific advice (SA) with its scope, PIP/Waiver request, Orphan drug designation application, ATMP certification
4. Highlight potential difficult/controversial issues already identified within the product development and points for which support and input from the regulators and experts might be sought (or has already been received)
5. Introduce the proposed regulatory strategy including type of marketing authorisation application (e.g., full versus conditional MAA or MAA under exceptional circumstances)
6. Introduce the plans for interactions with Health Technology Assessment (HTA) bodies
7. Present plan for data proposed to be collected post-authorisation, in view of the proposed type of marketing authorisation (e.g., specific obligations for conditional marketing authorisation or marketing authorisation under exceptional circumstances and/or PASS, PAES and additional risk minimisation measures).

OPBG PRIME DESIGNATION: OVERVIEW OF DEVELOPMENT PLAN FOR GD2-CART01 IN R/R NEUROBLASTOMA



State of the art

Planned steps





RINGRAZIAMENTI



TISSUE ESTABLISHMENT

G. Li Pira
S. Biagini
E. Girolami



GMP FACILITY

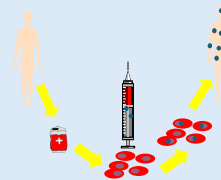
M. Gunetti
S. Iacovelli
R. Bugianesi
S. Macchia
R. Barbagrìgia



CLINICAL CENTER & CLINICAL TRIAL OFFICE

F. Locatelli
F. Del Bufalo
G. Del Baldo
P. Merli
M. Algeri
M.P. Cefalo

OPBG TEAM LEADER: MARIA LUISA NOLLI



RESEARCH & DEVELOPMENT TECHNOLOGY TRANSFER UNIT

C. Quintarelli
B. De Angelis