



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Centro Interdipartimentale di Ricerca e Servizi per la
Biologia della Rigenerazione

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA DI BIOLOGIA E MEDICINA
DELLA RIGENERAZIONE

INDIRIZZO IN INGEGNERIA DEI TESSUTI E DEI TRAPIANTI
XXII CICLO

Tesi di Dottorato

COSTRUZIONE DEL SISTEMA QUALITÀ
IN UN LABORATORIO DI INGEGNERIA TISSUTALE:
ASPETTI OPERATIVI E NORMATIVI,
GESTIONE DEL MIGLIORAMENTO CONTINUO

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Pier Paolo Parnigotto

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Mariateresa Conconi

Supervisore: Ch.mo Prof. Claudio Grandi

Dottoranda: LAURA CAMILLA LISATO

*Ai miei figli:
Alessandro e Federico*

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	2
GLOSSARIO.....	3
1. INTRODUZIONE.....	7
2. IL CONCETTO DI QUALITÀ E DI SISTEMA QUALITÀ'	10
2.1 Il Concetto di Qualità, Controllo e Assicurazione della Qualità.....	10
2.2 L' Assicurazione della qualità.....	11
2.3 La Normazione	12
2.4 Il Sistema per la qualità. Caratteristiche e componenti.....	13
3. CONTESTO NORMATIVO PER I PRODOTTI MEDICINALI DI TERAPIA AVANZATA	15
3.1 Regolamento n. 1394/2007.....	15
3.2 Definizione legislativa di medicinale per Terapia Avanzata	20
3.3 Autorizzazione all'immissione in commercio	23
3.3.1 Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata e ruolo del Comitato per le terapie avanzate	23
3.3.2 Articolo 28 del Regolamento (CE) n. 1394/2007	24
3.3.3 Autorità competenti	24
3.3.4 Articolo 29 del Regolamento (CE) N. 1394/2007 (periodo di transizione)	25
3.3.5 Uso Consolidato.....	25
3.4 Provenienza di tessuti e cellule.....	26
3.5 Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali per terapie avanzate.....	27

3.5.1 Buona prassi di fabbricazione.....	27
3.5.2 Volume 4 EU Capitoli generali: parte I - Requisiti di base per i prodotti medicinali	28
3.5.3 Volume 4 EU Parte II Requisiti di base per le sostanze attive utilizzate come materie prime	33
3.5.4 Allegati (annexes) al Volume 4 EU (GMP guidelines)	33
3.5.4.1 Produzione in asepsi di medicinali per terapie avanzate	34
3.5.4.2 Abbigliamento protettivo.....	37
3.5.4.3 Procedure di pulizia delle Clean Rooms.....	37
3.5.4.4 Le scelte progettuali – il layout	39
3.5.4.5 Il sistema HVAC	39
3.5.4.6 Media fill test	40
3.5.5 Altri Annex coinvolti nella produzione di medicinali per terapie avanzate.....	40
3.5.5.1 Validation Master Plan (piano generale di convalida).....	43
3.5.5.2 Farmacovigilanza e Risk Management System (Annex 20).....	47
3.5.5.3 Rischi legati alla sicurezza del medicinale	50
3.5.5.4 Problemi legati all'efficacia del medicinale	52
3.5.6 Tracciabilità del paziente, del prodotto e delle sue materie prime.....	54
3.5.7 Autorizzazione alla produzione e al rilascio di medicinali per terapie avanzate	59
3.5.7.1 Site Master file	59
3.8 Sperimentazione clinica.....	60
3.9 Iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche con terapia cellulare somatica in Italia	64
3.9 Personale. Formazione e qualifica.	64
3.9.1 Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione	65

4. COSTRUZIONE DI UN SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ ORIENTATO AL MIGLIORAMENTO..... 67

4.1 Requisiti generali del sistema di gestione per la qualità di una organizzazione	69
4.2 Requisiti relativi alla documentazione	70
4.3 Manuale della Qualità.....	71
4.3.1 Regole generali per la preparazione del Manuale della Qualità	71
4.4 Documenti necessari per la pianificazione, funzionamento e controllo dei processi.....	73
4.5 Registrazioni	73
4.6 Controllo della documentazione	74
4.7 Controllo delle registrazioni della qualità.....	76
4.3 Impegni della direzione	76
4.3.1 Attenzione al "cliente"	76
4.3.2 Politica per la qualità	76
4.3.3 Pianificazione per la qualità.....	77
4.3.3.1 Pianificazione del sistema di gestione per la qualità.	77

4.4 Responsabilità, autorità e comunicazione	77
4.4.1 Rappresentante della direzione.....	77
4.4.2 Comunicazione interna.....	78
4.5 Riesame da parte della direzione	78
4.6 Gestione delle risorse	79
4.6.1 Messa a disposizione delle risorse.....	79
4.6.2 Risorse umane.....	79
4.6.3 Infrastrutture.....	79
4.6.4 Ambiente di lavoro.....	80
4.7 Realizzazione di prodotti	80
4.7.1 Pianificazione delle attività di realizzazione (processi produttivi).....	80
4.8 Processi relativi al rapporto con i "clienti"(soggetti riceventi)	80
4.8.1 Identificazione dei requisiti dei riceventi.....	80
4.8.2 Riesame dei requisiti dei prodotti.....	81
4.8.3 Comunicazione con il "cliente".....	81
4.9 Progettazione e sviluppo	81
4.9.1 Pianificazione della progettazione e sviluppo.....	81
4.9.2 Elementi in ingresso alla progettazione e sviluppo.....	81
4.9.3 Elementi in uscita dalla progettazione e sviluppo.....	82
4.9.4 Riesame della progettazione e sviluppo.....	82
4.9.5 Verifica della progettazione e sviluppo.....	82
4.9.6 Validazione della progettazione e sviluppo.....	82
4.9.7 Controllo delle modifiche della progettazione e sviluppo.....	82
4.10 Approvvigionamenti	83
4.10.1 Processi di approvvigionamento.....	83
4.10.2 Documentazione di approvvigionamento.....	83
4.11 Processi produttivi. Controllo delle attività	83
4.12 Validazione dei processi	84
4.13 Identificazione e rintracciabilità	84
4.14 Prodotti di proprietà del cliente/ricevente e preservazione dei prodotti	84
4.15 Controllo dei dispositivi di monitoraggio e misurazione	85
4.16 Misurazioni, analisi e miglioramenti	86

4.16.1 Generalità:	86
4.16.2 Misurazione e controllo	86
4.16.3 Tenuta sotto controllo dei prodotti non conformi	88
4.16.4 Analisi dei dati per il miglioramento	89
4.16.5 Miglioramento continuo	89
4.16.6 Azioni correttive	89
4.16.7 Azioni preventive.....	90
4.17 La revisione delle norme UNI EN ISO 9000	92
4.17.1 Variazioni della norma UNI EN ISO 9001 dopo la revisione del 2008.....	92
4.17.2 Variazioni della norma UNI EN ISO 9004 dopo la revisione del 2009.....	93
5. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.....	95
6. SITOGRAFIA	98
7. BIBLIOGRAFIA	99

RIASSUNTO

Scopo del lavoro di tesi è lo sviluppo di un Sistema Qualità in un laboratorio di ingegneria dei tessuti. Introdurre un Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ) in un laboratorio di ingegneria tissutale, come in ogni altra attività di produzione di beni o servizi, significa organizzare in maniera efficiente e controllare sistematicamente tutte le attività che concorrono a garantire il livello qualitativo del prodotto e soddisfare le esigenze degli utilizzatori. Per "Sistema di Gestione per la Qualità" di una qualsiasi organizzazione si intende la struttura organizzativa, le responsabilità, le procedure, i processi e le risorse destinati ad attuare la gestione della qualità, comprese tutte le attività che, direttamente o indirettamente, contribuiscono alla qualità. Nel SGQ di un laboratorio di ingegneria tissutale devono essere necessariamente inseriti anche i requisiti tecnici, con particolare riguardo gli aspetti relativi alla sicurezza del prodotto, fondamentali se il risultato della ricerca è applicato sull'uomo. E' stata effettuata a questo scopo una estesa ricerca della legislazione che regola la materia, sia europea che italiana, e delle relative norme tecniche e linee guida. Con la pubblicazione del Regolamento (CE) n. 1394/2007 del 13 novembre 2007 i tessuti "ingegnerizzati" sono attualmente considerati medicinali per terapie avanzate, pertanto nel lavoro di tesi sono stati approfonditi i relativi riferimenti normativi, con particolare riguardo a: provenienza delle cellule e dei tessuti umani; buona pratica di fabbricazione (GMP); struttura degli impianti per produzione in asepsi; qualifica e convalida; tracciabilità del paziente, del prodotto e delle sue materie prime; sperimentazione clinica; controllo dell'efficacia e delle reazioni avverse; sistema di gestione del rischio; formazione del personale. Come base per un modello di Gestione per la Qualità è stata considerata la norma ISO 9000, fondata sui principi di gestione per la qualità che guidano al miglioramento continuo delle prestazioni. Gli aspetti di gestione della qualità secondo le ISO 9000 (qualità di processo) e GMP (qualità di prodotto), sono in gran parte sovrapponibili e in parte complementari. La conformità alle norme GMP e la certificazione ISO 9000 contribuiscono ad accrescere la sicurezza complessiva dei prodotti, garantendo tramite le verifiche esterne di Enti indipendenti l'affidabilità del lavoro svolto. L'idoneità del tessuto ingegnerizzato all'impianto è, infatti, il risultato di una serie di controlli di qualità non solo sul prodotto ingegnerizzato, ma su tutto il sistema, in modo da ottenere il monitoraggio dell'intero processo.

ABSTRACT

The aim of this thesis is the development of a Quality System in a tissue engineering laboratory. Implementing a Quality Management System (QMS) in a tissue engineering laboratory, as in any other production activity of goods or services, means to efficiently organize and systematically control all activities that help to ensure the quality of the product and satisfy the needs of users. The "Quality Management System" of any organization is defined as the organizational structure, responsibilities, procedures, processes and resources for implementing quality management, including all activities which directly or indirectly contribute to quality. In the QMS of a tissue engineering laboratory should be necessarily included the technical requirements, with special focus on the aspects related to product safety, crucial if the result of research is applied in humans. For this purpose, an extensive search of the legislation regulating the matter and of related technical standards and guidelines, both European and Italian, has been accomplished. With the publication of Regulation (EC) No 1394/2007 of 13 November 2007, engineered tissues are now considered advanced therapy medicinal products, so in this thesis are detailed the related legal references, with particular regard to: origin of cells and tissues; good manufacturing practice (GMP); structure of facilities for aseptic production; qualification and validation; patient, product and its raw materials traceability; clinical trials; efficacy and adverse reactions control; risk management system. As a basis for a Quality Management model, ISO 9000 standard has been considered. This model is based on the principles of quality management that lead to continuous performance improvement. The aspects of quality management according to ISO 9000 (quality of process) and GMP (quality of product), are largely overlapping and partially complementary. Compliance with GMP and ISO 9000 certification contributes to increase the overall safety of products, ensuring through external audits of independent institutions the reliability of the work. The suitability of engineered tissue to implant is in fact the result of a series of quality controls not only on the engineered product, but also on the whole system, so to achieve the monitoring of the whole process.

GLOSSARIO

Analisi dei rischi. Metodo destinato a valutare e a specificare i parametri critici nelle funzionalità di un apparecchio o di un processo.

Attività biologica. Misura della funzionalità di una sostanza in un sistema biologico in vitro o in vivo.

Attività critiche. Le attività che hanno influenza sulla qualità della preparazione fornita all'utente.

Allogeneico. Quando il donatore dell'organo o tessuto, pur appartenendo alla stessa specie, è un soggetto diverso dal ricevente (con un patrimonio genetico differente). Nel caso di cellule sottoposte a manipolazione, il fornitore di "materia prima" corrisponde ad una banca di cellule e tessuti accreditata.

Autologo. Quando il donatore del tessuto delle cellule o dei geni da trapiantare, è il ricevente stesso.

Approvvigionamento (di tessuti o cellule). Il processo che rende disponibili il tessuto o le cellule.

Assicurazione di Qualità (QA), garanzia della qualità. L'insieme delle azioni pianificate e sistematiche necessarie a dare adeguata confidenza che un prodotto o servizio soddisfi determinati requisiti di qualità.

Approccio sistemico alla qualità. Approccio secondo il quale la capacità di soddisfare i bisogni associati può essere conferita ai prodotti, non solo e non tanto controllandoli direttamente – sia nel corso della fabbricazione, sia al termine della medesima – ma bensì gestendo opportunamente le relative risorse ed i relativi processi produttivi secondo un opportuno "modello di sistema".

Conformità. E' il soddisfacimento di un requisito.

Controllo dei cambiamenti. Sistema formale mediante il quale rappresentanti qualificati di appropriate discipline analizzano le modifiche, proposte o già in essere, che potrebbero influenzare lo stato di convalida di impianti, sistemi, apparecchiature o processi. Lo scopo è di determinare se sia necessario prendere provvedimenti per garantire e documentare che il sistema si trova in uno stato di convalida.

Consenso informato. La decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione o altra procedura, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da

un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente.

Convalida. Azione mirata a dimostrare, in accordo ai principi delle GMP, che ciascuna procedura, processo, apparecchiatura, materiale, attività o sistema effettivamente conduce ai risultati attesi. Ha diverse fasi: DQ – IQ – OQ – PQ.

Controllo Qualità (QC). Test e controlli eseguiti prima, durante e dopo la preparazione del prodotto, per assicurare la conformità del prodotto stesso.

Efficacia. Grado di realizzazione delle attività pianificate e di conseguimento dei risultati pianificati.

Efficacia (Riferita ai farmaci). **Efficacy:** l'entità, la grandezza, la rilevanza di un determinato effetto clinico prodotto da un medicinale in condizioni ideali, come in uno studio clinico controllato randomizzato. **Effectiveness** è invece l'entità, la grandezza, la rilevanza di un effetto clinico atteso, di fatto osservabili con lo stesso medicinale in condizioni di reale pratica assistenziale, al di fuori del contesto sperimentale.

Efficienza. Risultati raggiunti rispetto alle risorse utilizzate.

Istruzione Operativa. Documento che descrive un'attività in modo puntuale.

Lotto (o preparazione). Quantità ben determinata di materie prime, di materiale di confezionamento o di prodotto trattata mediante un processo o una serie di processi che consentano di presumerne l'omogeneità.

Media fill test. Prova di validazione di riempimento asettico usando un terreno nutriente sterile in sostituzione del prodotto; la mancata moltiplicazione di microrganismi nel recipiente, al termine di un periodo di incubazione, conferma il riempimento asettico.

Medicinale per terapie avanzate. Uno dei seguenti medicinali per uso umano: medicinale di terapia genetica, medicinale di terapia cellulare somatica, prodotto di ingegneria tissutale.

Medicinale per terapie avanzate ad uso autologo. Medicinale per terapie avanzate che contiene tessuti e cellule provenienti dall'organismo del paziente stesso, e che è destinato a quest'ultimo.

Medicinale per terapie avanzate combinate. Medicinale per terapie avanzate che contiene, come parte integrante del prodotto uno o più dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CEE, o uno o più dispositivi medici impiantabili attivi ai sensi della direttiva 90/385/CEE. La sua parte cellulare o tissutale deve contenere cellule o tessuti vitali, o la sua parte cellulare o tissutale che contiene cellule o tessuti non vitali deve essere capace di agire sul corpo umano con un'azione che possa essere considerata primaria rispetto a quella dei dispositivi in questione.

Non conformità. E' il mancato soddisfacimento di un requisito.

Non omologo (uso). Le cellule umane ingegnerizzate ottenute da cellule e/o tessuti di una persona ed applicate in siti dove non sono normalmente presenti o per svolgere una funzione che normalmente non hanno. L'azione farmacologica del prodotto cellulare è una funzione biologica ancora non nota della cellula di partenza e/o di cui è possibile ipotizzare l'esistenza da dati raccolti in condizioni patologiche (es: cellule staminali del midollo osseo nella rigenerazione tissutale dopo infarto miocardico)

Omologo (uso). Organi, tessuti e cellule applicati su un essere umano, in siti dove sono normalmente presenti o per svolgere la loro funzione fisiologica. L'azione farmacologica del prodotto cellulare corrisponde alla funzione biologica nota della cellula di partenza esplicitata anche in condizioni fisiologiche (es: cellule staminali del midollo osseo per trapianto emopoietico).

Procedura. Modo specificato per svolgere un'attività o un processo. Strumento utilizzato dalle organizzazioni per dare visibilità a quanto è stato pianificato (obiettivi, responsabilità, modalità operative, verifica) per realizzare i processi che la caratterizzano.

Procedura documentata. Indica che tale procedura va predisposta, documentata (per iscritto o su qualsiasi tipo di supporto, elettronico o informatico) messa in atto e tenuta aggiornata.

Processo. Insieme di attività correlate o interagenti che trasformano elementi in entrata in elementi in uscita.

Prodotto di ingegneria tessutale. Prodotto che contiene o consiste di cellule o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tessutale e che è presentato come avente proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano, oppure viene utilizzato o somministrato ad esseri umani a tal fine. Questo tipo di prodotto può contenere cellule o tessuti d'origine umana o animale, o entrambe. Il prodotto può anche contenere prodotti cellulari, biomolecole, biomateriali, sostanze chimiche, supporti o matrici.

Qualità. Grado con cui un insieme di caratteristiche intrinseche soddisfa i requisiti.

Rilascio parametrico. Sistema di rilascio che garantisce che il prodotto presenta la qualità voluta sulla base di informazioni raccolte durante il processo di fabbricazione e in conformità alle specifiche prescrizioni delle GMP in materia di rilascio parametrico.

Sistema. Concentrazione non casuale di elementi interagenti ed interdipendenti.

Sistema di banche cellulari. E' un sistema secondo il quale i lotti finali di un prodotto sono ottenuti mediante colture di cellule derivate da una stessa banca cellulare primaria, attraverso la preparazione di varie banche cellulari di lavoro. Questo sistema è convalidato al più alto livello di passaggio raggiunto durante gli abituali processi di produzione.

Sistema di gestione per la qualità (SGQ) E' quella parte del sistema di gestione di una organizzazione che si propone, con riferimento agli obiettivi per la qualità, di raggiungere dei risultati in grado di soddisfare adeguatamente le esigenze, le aspettative ed i requisiti di tutte le parti interessate.

Site master file. Documento contenente specifiche informazioni riguardanti l'applicazione delle GMP agli edifici, agli impianti, ai processi, ai controlli ed al personale di uno stabilimento farmaceutico.

TA: Terapia avanzata

Validation master plan. Documento in cui vengono stabilite le modalità di convalida o riconvalida dei sistemi di produzione e controllo presenti nello stabilimento farmaceutico.

Xenogenico. Quando il donatore dell'organo, del tessuto delle cellule, o dei geni da trapiantare è di una specie diversa da quella del ricevente.

1. INTRODUZIONE

I continui progressi nelle scienze biotecnologiche hanno portato alla realizzazione di nuovi prodotti terapeutici a base di cellule, geni e tessuti e che hanno un grande potenziale nel trattamento di varie patologie. Questi nuovi prodotti prevedono l'utilizzo di cellule sottoposte a manipolazioni estensive o la somministrazione di cellule (in genere cellule staminali) in sedi dove normalmente non sono presenti o dove svolgono una funzione diversa dalla propria. Nell'insieme si parla di "terapie avanzate" qualora la strategia terapeutica preveda l'uso di prodotti di terapia cellulare (somatica, genica e ingegneria tissutale).

Gli scopi terapeutici principali che si stanno esplorando con le terapie avanzate sono (1): *la rigenerazione di tessuti danneggiati* (articolazioni o parti ossee lesionate da incidenti); *la ricostruzione dei tessuti mancanti* (gravi malformazioni o menomazione di organi a seguito di interventi chirurgici); *la ripopolazione del numero insufficiente di cellule o la riattivazione di cellule poco attive del sistema immunitario* (infezioni gravi o tumori); *la modifica di cellule con DNA anomalo* e somministrate a pazienti affetti da gravi malattie genetiche. L'impiego clinico dei prodotti di terapia avanzata è ancora sperimentale e anche in Italia molti Centri di ricerca hanno in corso degli studi clinici.

Il più recente settore biotecnologico, l'ingegneria tissutale, combina vari aspetti della medicina, della biologia cellulare e molecolare, della scienza e dell'ingegneria dei materiali, al fine di rigenerare, riparare o sostituire tessuti umani. Le attuali applicazioni del settore emergente della "medicina rigenerativa" includono trattamenti per patologie o lesioni della pelle, della cartilagine e delle ossa e in un vicino futuro, prodotti più complessi – come valvole cardiache, vasi sanguigni, tessuto muscolare cardiaco. La standardizzazione dei metodi produttivi come pure la definizione di nuovi modelli di ricerca preclinica e clinica specifici per le terapie cellulari è ancora oggetto di dibattute discussioni sia a livello comunitario che nazionale (2). L'accresciuto uso di tessuti e cellule di origine umana a fini terapeutici ha messo in evidenza la necessità di garantirne la qualità e la sicurezza. Se le nuove tecnologie lasciano intravedere grandi speranze, soprattutto nell'utilizzo della medicina rigenerativa, d'altro canto i protocolli di vigilanza sulle ricerche in questo ambito devono offrire la garanzia di una sicurezza assoluta per i pazienti. Questa presuppone, fra gli obiettivi principali, oltre a un elevato livello di protezione sanitaria, anche un sistema di gestione della qualità. Per "Sistema di gestione della qualità" (SGQ) di un laboratorio di ingegneria tissutale, come di qualsiasi altra

(1) Pintus C. Terapie avanzate e medicinali innovativi. Curare malattie gravi e riparare tessuti. Dialogo sui farmaci n. 3/2008 pag.117

(2) Fonte: AIFA: www.agenziafarmaco.it, sezione sulle terapie cellulari

organizzazione si intende la struttura organizzativa, le responsabilità, le procedure, i processi e le risorse destinati ad attuare la gestione della qualità, comprese tutte le attività che, direttamente o indirettamente, contribuiscono alla qualità. Le terapie cellulari implicano la manipolazione delle cellule o dei tessuti a scopo di cura, diventando pertanto farmaci a tutti gli effetti. Da qui la necessità di avere un insieme di norme che, tradotte in un Sistema Qualità, gestiscano i vari aspetti organizzativi per garantire la sicurezza del prodotto, analogamente ai prodotti farmaceutici di tipo tradizionale.

Le norme ISO 9000 sono universali e la loro applicabilità prescinde dalla dimensione o dal settore dell'attività, che può essere un'azienda o qualsiasi altro tipo di organizzazione. Esse definiscono principi generici che l'azienda deve seguire ma non il modo in cui deve produrre determinati prodotti, per questo non sono applicabili ai prodotti ma solo all'azienda che li produce. L'organizzazione che sceglie di adottare le norme ISO 9000 sviluppa il concetto di governo dei processi (cultura della qualità); per governare davvero i processi lo strumento giusto è l'applicazione del miglioramento continuo che sta alla base della Gestione della Qualità.

La costruzione del SGQ in un laboratorio di ingegneria tissutale secondo le norme ISO 9000 pur non costituendo un obbligo di legge (si tratta di una certificazione volontaria), è essenziale in quanto coinvolge tutta l'organizzazione, garantisce la qualità di tutte le attività, è orientata alla soddisfazione dell'utente (i pazienti e le altre parti interessate) e al miglioramento continuo. Gli aspetti legati alla sicurezza del prodotto, fondamentali se il risultato della ricerca è applicato sull'uomo (o sull'animale), sono garantiti invece dall'applicazione rigorosa delle norme di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP). Si tratta di regole prescrittive, obbligatorie, che stabiliscono aspetti organizzativi e tecnici, garantiscono la qualità del prodotto in termini di sicurezza. I due aspetti (Gestione della qualità secondo le ISO 9000 e conformità alle GMP) sono in gran parte sovrapponibili e in parte complementari. Le banche dei tessuti (3, 4, 5), del sangue (6) e alcuni laboratori dove avvengono le manipolazioni cellulari (cell factories) (7, 8) si stanno

(3) Martínez-Pardo ME, Mariano-Magaña D The tissue bank at the Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares: ISO 9001:2000 certification of its quality management system. *Cell Tissue Bank*. 2007;8(3):221-31.

(4) Von Versen R, Mönig HJ, Salai M, Bettin D. Quality issues in tissue banking: quality management systems - a review. *Cell Tissue Bank*. 2000;1(3):181-92.

(5) Toniolo M, Camposampiero D, Griffoni C, Jones GL. Quality management in European eye banks. *Dev Ophthalmol*. 2009;43:70-86.

(6) Nevalainen DE, Lloyd HL ISO 9000 quality standards: a model for blood banking? *Transfusion*. 1995 Jun;35(6):521-4.

(7) Bercegeay S, Cassidanius A, Darmon C, Dehaut F, Lemarre P, Pandolfino MC, Dréno B. Conception and organisation of a cell therapy unit of Nantes, France. *Hematol Cell Ther*. 1999 Nov;41(5):223-8.

progressivamente dotando di un sistema qualità conforme alla norma ISO 9000. La conformità alle GMP e la certificazione ISO 9000 contribuiscono ad accrescere la sicurezza dei prodotti, garantendo tramite le verifiche esterne di Enti indipendenti l'affidabilità del lavoro svolto.

(8) Hengster P, Hermann M, Pirkebner D, Draxl A, Margreiter R. Islet isolation and GMP, ISO 9001:2000: what do we need--a 3-year experience. *Transplant Proc.* 2005 Oct;37(8):3407-8.

2. IL CONCETTO DI QUALITÀ E DI SISTEMA QUALITÀ'

2.1 Il Concetto di Qualità, Controllo e Assicurazione della Qualità

Qualità significa capacità di soddisfare esigenze, di tipo materiale e morale, economico e sociale, esplicitate in forma di requisiti - non generici, ma concreti e misurabili - attraverso adeguati processi di regolamentazione e normazione.

L'assicurazione della qualità, a sua volta, consiste nel garantire al "mercato" (l'intero contesto socio-economico di riferimento), che tale capacità effettivamente sussiste. Essa non costituisce di per sé un fine, ma bensì uno strumento inteso ad ingenerare negli stakeholders (parti interessate) sufficiente fiducia circa l'effettiva capacità di soddisfazione dei loro bisogni.

Tale capacità non è mai assolutamente "certa" ma è affetta da un grado di incertezza che rappresenta un "rischio di non qualità".

La "gestione dei rischi" associati è una componente essenziale dei processi di realizzazione e assicurazione della qualità e la riduzione del rischio costituisce uno strumento primario per il miglioramento degli standard di qualità.

Gli sviluppi della cultura della qualità e della relativa normazione hanno attraversato, storicamente, un lungo percorso evolutivo e sono stati caratterizzati da diversi approcci alla qualità (gestione e riduzione del "rischio di non qualità"):

- a partire dall'approccio diretto correttivo (*controllo della qualità*), tipico della certificazione di prodotto e delle attività ispettive (riduzione del rischio di immissione sul mercato, di "prodotti" non conformi),
- attraverso l'approccio indiretto sistemico preventivo (*assicurazione della qualità*), basato su di un modello rigido di sistema ancora sostanzialmente ispirato ai tradizionali meccanismi di produzione industriale, rappresentato dalle norme della serie ISO 9000 nelle successive edizioni 1987 e 1994 (riduzione "statica" del rischio di produzione di "prodotti" non conformi - rischio mantenuto su di un livello accettabile, ma non necessariamente in costante diminuzione),
- fino all'approccio sistemico pro-attivo (*gestione per la qualità*), altamente flessibile ed applicabile a qualsiasi attività socio-economica, strutturato per processi e non per elementi di sistema e fondato sulla ricerca dell'efficacia e del miglioramento continuo, rappresentato dalle norme della serie ISO 9000:2000 e successive revisioni (gestione "dinamica" del rischio di produzione di "prodotti" non conformi - rischio in costante diminuzione – miglioramento continuo).

Le esigenze che la qualità è chiamata a soddisfare possono essere di carattere "primario" (9), connesse cioè con la tutela di bisogni fondamentali, quali la salute e la sicurezza delle persone, o di natura "accessoria", relative allo sviluppo del sistema economico e al benessere della società (adeguata gestione delle risorse e dei processi produttivi – qualità di sistema; prestazioni, affidabilità, durata e caratteristiche qualitative in genere dei prodotti – qualità di prodotto).

I bisogni primari sono tutelati dalla legislazione dello Stato attraverso le cosiddette Regole Tecniche (obbligatorie) che prescrivono i requisiti essenziali per la protezione di interessi pubblici generali, nonché, in molti casi, le procedure per la dimostrazione della conformità a tali requisiti. Le esigenze accessorie sono coperte da Norme Tecniche (volontarie) o riferimenti normativi equivalenti, che stabiliscono i requisiti costruttivi, prestazionali e funzionali dell'oggetto della normazione, in relazione alle più avanzate conoscenze disponibili.

Di fatto, vi è oggi una forte interazione tra Regole e Norme Tecniche, con crescente utilizzo di queste ultime come strumento di dimostrazione di conformità alle prime.

In ogni caso, le Norme (siano esse Regole obbligatorie o Norme volontarie) costituiscono il riferimento primario per i processi di costruzione e verifica della qualità e la conformità alle Norme è considerata sinonimo di qualità. Il concetto di qualità è stato tradizionalmente associato al soddisfacimento di bisogni di carattere essenzialmente "economico" e, in particolare delle esigenze e aspettative del "cliente", nel quadro di uno specifico rapporto contrattuale.

In epoca recente, accanto alla classica domanda di qualità economica si è andata affermando una domanda di nuove e più ampie forme di qualità, intese alla soddisfazione di una più vasta gamma di bisogni espressi da un più ampio contesto di parti interessate (stakeholders).

2.2 L' Assicurazione della qualità

Con riferimento a quanto precede, diverse sono le forme di assicurazione della qualità, intesa come attestazione della conformità ai requisiti applicabili, stabiliti in funzione dei bisogni da soddisfare:

- la certificazione di prodotto tangibile o intangibile (servizio), risultato di un processo;
- la certificazione di sistema, quale insieme di elementi fra loro correlati e interagenti, finalizzati alla gestione di risorse e processi;
- la certificazione di personale (certificazione di competenze), figure professionali che svolgono rilevanti attività socioeconomiche a livello individuale;

(9) Thione L. Stato dell'arte, problemi e prospettive. Qualità, accreditamento e Valutazione della conformità nel moderno sistema socio-economico. Monografia SINCERT Novembre 2005.

- le attività di ispezione di progetti, prodotti, servizi, processi e impianti.

Tali forme di assicurazione della qualità sono fra loro complementari e non alternative, ciascuna di esse rivestendo una specifica ed utile funzione. In particolare:

La **certificazione di prodotto** (regolata dalle norme settoriali, generiche e specifiche, di prodotto o riferimenti normativi equivalenti) costituisce una forma di assicurazione diretta della rispondenza del prodotto ai requisiti applicabili, sia pure con i limiti derivanti dalla natura necessariamente "campionatoria" della stessa. La **certificazione di sistema di gestione per la qualità** (regolata dalla norma ISO 9001:2000 e successive revisioni) assicura la capacità di un'organizzazione (produttrice di beni o fornitrice di servizi) di strutturarsi o gestire le proprie risorse ed i propri processi produttivi in modo tale da riconoscere e soddisfare i bisogni dei clienti (inclusi quelli relativi al rispetto dei requisiti cogenti), nonché l'impegno a migliorare continuamente tale capacità. Come tale, essa rappresenta una forma indiretta di assicurazione della qualità dei prodotti e servizi, con tutti i vantaggi ma anche i limiti correlati.

2.3 La Normazione

Le Norme (9) (Regole Tecniche, Norme Tecniche o documenti normativi equivalenti) costituiscono il riferimento primario per i processi di costruzione ed assicurazione della qualità. Esse stabiliscono i requisiti applicabili all'oggetto della normazione e forniscono regole e criteri per la valutazione di conformità a tali requisiti.

Le Regole Tecniche (obbligatorie) sono state emesse, tradizionalmente, dalle autorità dei singoli stati; oggi, a seguito della crescente globalizzazione degli scambi, vi è una forte tendenza verso la loro armonizzazione a livello sovranazionale (es. le Direttive dell'Unione Europea). La conformità alle Regole Tecniche, spesso indicata con il termine "certificazione obbligatoria", garantisce solo il rispetto dei requisiti essenziali e rappresenta quindi un livello basico di qualità, importante ma non necessariamente esaustivo.

Le Norme Tecniche (volontarie) sono documenti tecnici, adottati spontaneamente dagli operatori economici, che forniscono prescrizioni in ordine ad una determinata attività (processo) od ai suoi risultati (prodotto o servizio), finalizzati al miglior ordinamento di un determinato contesto. Sono prodotte attraverso il consenso di tutte le parti interessate ed emesse dai competenti Organismi normatori nazionali (in Italia UNI e CEI), regionali (in Europa CEN, CENELEC) e internazionali (ISO, IEC) o da altri Enti tecnici e scientifici di riconosciuta competenza e prestigio. Nella categoria delle cosiddette norme volontarie rientrano anche i riferimenti normativi sviluppati direttamente da singoli soggetti culturali ed economici (es. Associazioni culturali, Associazioni industriali, operatori della

valutazione di conformità), nonché le specifiche tecniche redatte da singoli utilizzatori o gruppi di utilizzatori, per determinati settori e tipologie di attività.

Il corpo delle Norme Tecniche comprende due categorie fondamentali di norme:

- Norme settoriali; concepite per i diversi settori delle attività industriali, economiche e sociali, a loro volta suddivise in:

- norme generiche; riguardanti processi e metodi (es. metodi di prova, misura, analisi);

- norme specifiche; relative a sostanze, materiali, prodotti, apparecchiature e sistemi (norme di “prodotto”).

- Norme orizzontali (documenti quadro); che si applicano a tutti i settori e che forniscono standards sistemici e criteri generali per la gestione per la qualità e per le attività di valutazione della conformità in genere (es. serie ISO 9000, serie ISO 14000, Guide e Norme ISO/IEC della serie 17000, serie EN 45000, ecc..).

La conformità alle Norme Tecniche, indicata spesso con il termine di certificazione volontaria, è indice di rispondenza dell'oggetto della normazione (prodotto, processo, servizio) ai più avanzati requisiti costruttivi, prestazionali e funzionali e dovrebbe fornire, pertanto, ampie garanzie in merito alla capacità di soddisfacimento dei bisogni associati.

2.4 Il Sistema per la qualità. Caratteristiche e componenti

L'insieme - formato dagli strumenti e dai procedimenti posti in essere per realizzare ed assicurare la qualità in tutte le attività proprie di un determinato contesto socioeconomico (nazionale o sovra nazionale) e dagli Operatori che generano ed utilizzano tali strumenti ed attuano i corrispondenti processi – costituisce quello che viene comunemente chiamato “*Sistema per la Qualità*”, che si articola in tre componenti:

- Componenti istituzionali

Sono rappresentate dalle Pubbliche Autorità che emettono le Regole Tecniche e sono chiamate ad indirizzare e sorvegliare il buon funzionamento del sistema

- Componenti tecnico-scientifiche

Sono costituite dagli Enti di Normazione (e affini) che emettono le Norme Tecniche, dal mondo della ricerca, dalle Associazioni culturali, ecc..

- Componenti operative

Si articolano nelle seguenti tre categorie fondamentali:

- le imprese e le organizzazioni in genere produttrici di beni e servizi (*parte prima*), che svolgono un ruolo primario nella costruzione della qualità sia pure con il supporto delle altre componenti del sistema;

- gli utenti e consumatori (*parte seconda*), che definiscono, direttamente o indirettamente, gli obiettivi della qualità (bisogni da soddisfare);

- gli Enti di Accreditamento e gli Operatori specializzati della valutazione di conformità (Laboratori di prova e taratura, Organismi di certificazione e ispezione) indipendenti dalle due parti “contrattuali” precedenti (*parte terza*).

In relazione al ruolo ed alle responsabilità delle parti operative sopra evidenziate, si distinguono tre diverse tipologie di sistemi per la qualità:

- **Sistema di parte prima**, in cui il ruolo primario è svolto dal fabbricante del bene o fornitore del servizio (che si fa garante in prima persona della qualità erogata), che si applica alla attestazione di conformità, sia a Regole Tecniche, sia a Norme Tecniche;

- **Sistema di parte seconda**, in cui le responsabilità connesse con la realizzazione ed assicurazione della qualità sono assunte, prevalentemente, dall'utilizzatore, che si applica esclusivamente al settore volontario e limitatamente a beni/servizi strumentali);

- **Sistema di parte terza**, applicabile sia al settore cogente, sia a quello volontario, secondo il quale tutte le principali funzioni di verifica e attestazione della qualità, nonché alcune funzioni di supporto alla sua costruzione (ricerca e sviluppo, progettazione, prequalificazione, consulenza, ecc..) sono svolte da operatori specializzati indipendenti dalle parti prima e seconda.

Il sistema di parte terza si è andato affermando, non solo nel settore della tutela dei bisogni primari quali salute e sicurezza (certificazione obbligatoria – conformità a Regole Tecniche), ma anche nel campo della valutazione di conformità a Norme Tecniche, sulla base di vari fattori, quali principalmente:

- la diffusione di riferimenti normativi riconosciuti e condivisi su scala nazionale ed internazionale;

- l'incremento della vastità e complessità dei processi correlati con la costruzione e la verifica della qualità;

- la globalizzazione dei mercati e la conseguente necessità di criteri comuni di attestazione della qualità dei prodotti scambiati.

Esso è quello che appare oggi meglio rispondente alle esigenze del moderno sistema socioeconomico, presentando una maggiore efficacia per le imprese ed offrendo maggiori garanzie per la società civile.

3. CONTESTO NORMATIVO PER I PRODOTTI MEDICINALI DI TERAPIA AVANZATA

3.1 Regolamento n. 1394/2007

Con la pubblicazione in Gazzetta Europea il 10 dicembre 2007, dopo un lungo iter legislativo iniziato nel 2001, è stato emanato un unico quadro normativo integrato (Regolamento n.1394/2007) (10) per tutti i prodotti per terapie avanzate, destinati all'immissione in commercio negli Stati membri della UE e preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale. Esso è applicato dal 30 dicembre 2008.

I farmaci per terapie avanzate sono diversi dai farmaci convenzionali, in quanto sono basati sui geni e sulle cellule. Ci sono tre tipi di medicinali per terapie avanzate definite dalla normativa: prodotti per terapia genica, prodotti per terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tissutale. I prodotti per **terapia genica** sono utilizzati per curare le malattie genetiche. Molti di questi prodotti operano con l'inserimento di geni (DNA) nelle cellule. Quando il nuovo gene è integrato nei cromosomi di una cellula, la cellula produce (o si arresta la produzione) di una proteina che può aiutare a rallentare o guarire una malattia. I prodotti per **terapia cellulare somatica** contengono cellule o tessuti che sono stati manipolati per modificare le proprie caratteristiche biologiche. Possono essere utilizzati per curare, diagnosticare o prevenire una malattia.

Il termine "terapia cellulare" identifica una modalità di cura in cui i farmaci sono costituiti da cellule. Più recentemente, il termine è stato utilizzato soprattutto per indicare procedure che prevedono l'uso di sottopopolazioni cellulari ben caratterizzate, sottoposte a particolari trattamenti, quali ad esempio la selezione cellulare, l'espansione in vitro, la generazione di cloni antinfettivi o anti neoplastici. Le terapie genica e cellulare sono state testate a livello clinico per il trattamento di specifiche malattie genetiche, forme rare di cancro e altre malattie neurodegenerative. L'aggettivo "somatica" specifica che restano escluse in modo assoluto le modifiche alle cellule della linea riproduttiva.

I **prodotti di ingegneria tissutale** contengono cellule o tessuti che sono stati "ingegnerizzati" in modo che possano essere utilizzati per riparare, rigenerare o sostituire tessuti.

I prodotti destinati alla terapia genica e alla terapia cellulare somatica erano già stati classificati come medicinali e disciplinati a livello europeo con la direttiva generale sui

(10) Regolamento n. 1394/07/CE del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento 726/04/CE

farmaci 2001/83/CE (11) (**Figura 1**). In Italia la Direttiva è recepita dal Decreto legislativo 24 aprile 2006, n.219.

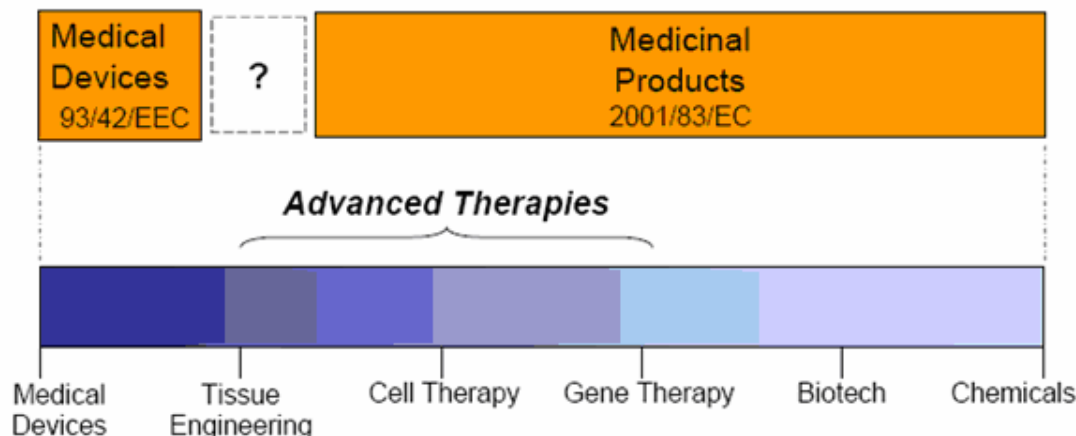


Figura 1: inquadramento legislativo dei prodotti medicinali per TA, antecedente all'emanazione del Regolamento n 1394/2007 (12): i prodotti di ingegneria tissutale erano privi di chiari riferimenti normativi.

Successivamente anche i prodotti di **ingegneria tissutale**, che in precedenza ne erano esclusi, sono stati inseriti con la pubblicazione del Regolamento n. 1394/2007 nella normativa comunitaria sui medicinali per terapie avanzate. Il nuovo Regolamento, che disciplina pertanto tutti i prodotti di terapia avanzata, rappresenta di fatto un emendamento alla Direttiva 2001/83/CE (13) e al Regolamento 726/04/CE (14).

Il Regolamento n.1394/2007 è una *lex specialis* (15) che introduce disposizioni aggiuntive rispetto a quanto stabilito nella Direttiva 2001/83/CE; esso disciplina i medicinali per terapie avanzate preparati industrialmente che sono destinati ad essere immessi sul mercato dello Spazio economico europeo.

(11) Parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE, modificata dalla direttiva 2003/63/CE, GU L159 del 27.6.2003, pag. 46.

(12) Fonte: Tissue-Engineering& Advanced Therapies Press Briefing 16 November 2005; http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/advanced_keydoc.htm

(13) Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

(14) Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali

(15) In diritto, il brocardo "lex specialis derogat generali" (che in latino significa: "la norma speciale deroga quella generale") esprime uno dei principi o criteri tradizionalmente utilizzati dagli ordinamenti giuridici per risolvere le antinomie normative: il criterio di specialità. In base a questo criterio, in caso di antinomia tra due norme giuridiche prevale quella più specifica, ossia quella la cui fattispecie è contenuta nella fattispecie dell'altra. Quest'ultima non cessa del tutto di produrre i suoi effetti (ossia, non viene abrogata) ma vede il suo ambito di applicazione ristretto ai casi in cui non trova applicazione la norma più specifica, che si pone con essa in un rapporto di regola ed eccezione; si parla, in questo caso, di deroga della norma generale da parte della norma speciale. Fonte: Wikipedia, l'enciclopedia libera

3. CONTESTO NORMATIVO PER I PRODOTTI MEDICINALI DI TERAPIA AVANZATA

Con la pubblicazione del suddetto Regolamento, alcuni prodotti a base di cellule sono rimasti legalmente nella categoria di prodotti precedente (quali sangue, trapianti di cellule e tessuti, cosmetici, dispositivi medici, ecc), altri sono stati inseriti nella categoria dei prodotti medicinali per terapie avanzate e devono pertanto ottemperare alle normative dei farmaci e/o alle nuove normative specifiche per i prodotti di terapia avanzata.

Prodotti a base di cellule come quelli impiegati per la trasfusione di sangue, per il trapianto di midollo e le cellule staminali isolate dal cordone ombelicale o da tessuti ed organi, che si somministrano da tempo presso ospedali pubblici, centri trasfusionali e centri oncologici, non rientrano nella tipologia dei medicinali per terapia avanzata, bensì sono classificati come *prodotti del sangue* o *trapianti* di cellule umane ed hanno in comune il processo di lavorazione che consiste delle seguenti fasi principali: prelievo dal donatore, eventuale conservazione in centri trasfusionali o in banche di tessuti ed organi, e trapianto nel ricevente al momento della richiesta.

Le cellule per terapie avanzate invece, prima di essere somministrate al ricevente, vengono sottoposte ad un processo di manipolazione estensiva o “ingegnerizzazione” eseguita in laboratorio, con lo scopo di modificare le cellule del donatore ed ottenere un loro cambiamento a fini terapeutici.

Il Regolamento (CE) n. 1394/2007 fissa principi normativi su misura per la valutazione e l'autorizzazione di tali prodotti; esso è costituito da 30 articoli e 4 allegati e tratta le seguenti tematiche:

- oggetto e definizioni
- prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio
- procedura di autorizzazione all'immissione in commercio
- riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo
- prescrizioni successive all'autorizzazione
- incentivi
- comitato per terapie avanzate

L'approccio normativo complessivo dei medicinali per terapie avanzate si basa su 3 livelli: **(Figura 2)**

- Il livello 1 comprende il Regolamento (CE) n.1394/2007 e la legislazione già esistente (16,17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26) **(Figura 3):**

(16) Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e Direttiva di modifica 2004/63/CE

(17) Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali

3. CONTESTO NORMATIVO PER I PRODOTTI MEDICINALI DI TERAPIA AVANZATA

- Il livello 2 comprende le Prescrizioni tecniche (direttive tecniche), necessarie per dimostrare la qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci per terapie avanzate; sono altamente specifiche e dipendono dal livello di rischio associato a tali prodotti.

- Il livello 3 comprende le Linee guida particolareggiate, concernenti ad esempio il tipo e la quantità di dati preclinici/clinici necessari per dimostrare la qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per terapie avanzate.

Il Regolamento (CE) n. 1394/2007 è destinato a soddisfare i seguenti obiettivi principali:

– garantire un elevato livello di protezione sanitaria per i pazienti europei trattati con prodotti per terapie avanzate;

– armonizzare l'accesso al mercato e migliorare il funzionamento del mercato interno istituendo un quadro normativo su misura ed esaustivo per l'autorizzazione, la supervisione e il controllo successivamente all'autorizzazione, dei prodotti per terapie avanzate;

– stimolare la competitività delle imprese europee che operano in questo campo;

– garantire la sicurezza giuridica generale, pur consentendo una sufficiente flessibilità a livello tecnico, al fine di tenere il passo con l'evoluzione della scienza e della tecnologia.

(18) Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, sulla definizione di 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 cellule umani

(19) Direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003 che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE

(20) Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano

(21) Allegato I alla Direttiva 2003/63/CE della Commissione, del 25 giugno 2003, che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano: Norme e protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate sui medicinali.

(22) Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003 che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione

(23) Regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione del 3 giugno 2003 relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro

(24) Regolamento (CE) n. 1085/2003 della Commissione del 3 giugno 2003 relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario che rientra nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 2309/93 del Consiglio. (Nota: il Regolamento (CE) n. 2309/93 del Consiglio è abrogato e sostituito dal Regolamento (CE) n. 726/2004).

(25) Direttiva 93/42/CEE del Consiglio concernente i dispositivi medici

(26) Direttiva 90/385/CEE del Consiglio sui dispositivi medici impiantabili attivi.



Figura 2: livelli normativi per i prodotti di TA

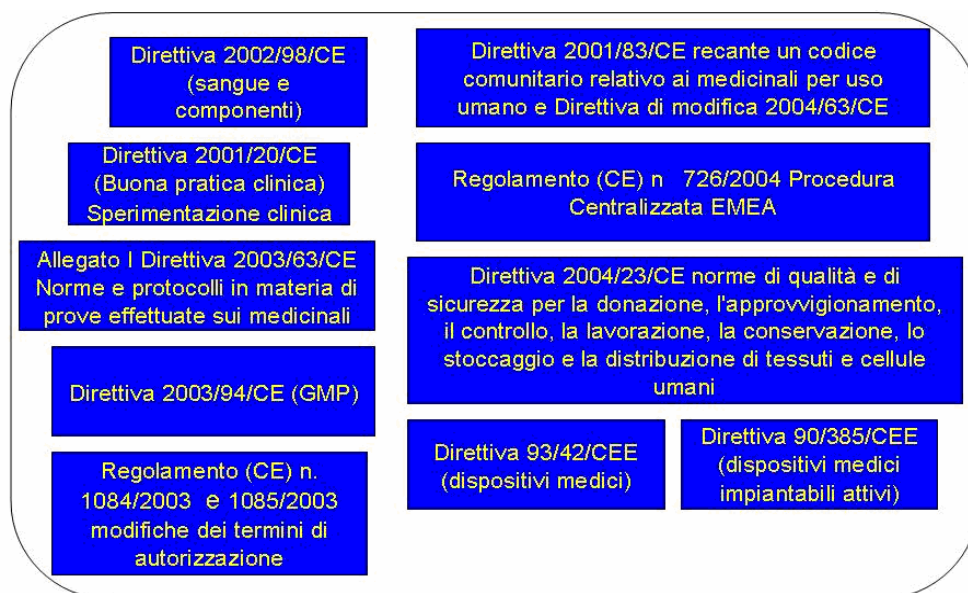


Figura 3: legislazione europea preesistente al Regolamento n. 1394/2007

3.2 Definizione legislativa di medicinale per Terapia Avanzata

Il Regolamento (CE) n. 1394/2007 all' art 2 (Definizioni), paragrafo 1, lettera a) stabilisce che per "medicinale per Terapia Avanzata" si intende uno qualsiasi dei seguenti medicinali ad uso umano:

- medicinali di terapia genica;
- medicinali di terapia cellulare somatica;
- prodotti di ingegneria tissutale.

La definizione di **Prodotto di ingegneria tissutale** compare per la prima volta nella legislazione, nel Regolamento (CE) n. 1394/2007 all'art 2 (Definizioni), paragrafo 1, lettera b):

- "contiene o consiste di cellule o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale, e
- è presentato come avente proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure viene utilizzato o somministrato ad esseri umani a tal fine.

Un prodotto di ingegneria tissutale può contenere cellule o tessuti di origine umana o animale, o entrambe. Le cellule o i tessuti possono essere vitali o non vitali. Il prodotto può anche contenere sostanze supplementari, quali prodotti cellulari, biomolecole, biomateriali, sostanze chimiche, supporti o matrici.

Sono esclusi i prodotti che contengono o consistono esclusivamente di cellule e/o tessuti umani o animali non vitali, che non contengono cellule o tessuti vitali e che non agiscono principalmente con azione farmacologica, immunologica, o metabolica."

Cellule o tessuti sono considerati «di ingegneria tissutale» se soddisfano almeno una delle seguenti condizioni (art 2, paragrafo 1, lettera c):

- le cellule o i tessuti sono stati sottoposti ad una rilevante manipolazione (27) così da ottenere caratteristiche biologiche, funzioni fisiologiche e proprietà strutturali pertinenti alle finalità di rigenerazione, riparazione o sostituzione.
- le cellule o i tessuti non sono destinati ad essere utilizzati per la stessa/le stesse funzioni essenziali nel beneficiario e nel donatore".

In altre parole, il Regolamento (CE) n. 1394/2007 ha stabilito che:

- 1) un prodotto a base di cellule, solo se sono state sottoposte ad una manipolazione sostanziale rientra nei medicinali per terapia avanzata. Quindi le cellule che hanno subito

(27) Allegato I del Regolamento (CE) n. 1394/2007: Non si considerano come manipolazioni rilevanti, in particolare, le seguenti manipolazioni: taglio, macinazione, sagomatura, centrifugazione, immersione in soluzioni antibiotiche o antimicrobiche, sterilizzazione, irradiazione, separazione, concentrazione o purificazione cellulare, filtrazione, liofilizzazione, congelamento, crioconservazione, vetrificazione.

un semplice processo (minima o nessuna manipolazione) non sono considerate medicinali per terapia avanzata. L'altro criterio è:

2) che le cellule siano impiegate nel ricevente per funzioni che non sono le stesse che avevano nel donatore (uso non omologo), come per esempio la somministrazione di cellule staminali isolate dal midollo dell'osso e trasferite nel cuore del paziente (cioè in una sede in cui non sono normalmente presenti) dopo un infarto, con lo scopo di riparare il tessuto cardiaco danneggiato. L'uso non omologo, anche se eseguito nello stesso paziente, ovvero il paziente è donatore e ricevente allo stesso tempo, è considerato terapia avanzata.

Il Regolamento (CE) n. 1394/2007 fornisce inoltre una definizione di **medicinali per terapie avanzate combinate** all' art 2, paragrafo 1, lettera d): "si intendono medicinali per terapie avanzate che soddisfano le seguenti condizioni:

devono contenere, come parte integrante del prodotto, uno o più dispositivi medici (28) o uno o più dispositivi medici impiantabili attivi (29), e

- la loro parte cellulare o tessutale deve contenere cellule o tessuti vitali, o
- la loro parte cellulare o tessutale che contiene cellule o tessuti non vitali deve essere capace di agire sul corpo umano con un'azione che possa considerarsi primaria rispetto a quella dei dispositivi in questione."

In sintesi: i prodotti di terapia avanzata:

- Contengono cellule di origine umana o animale, vitali o non vitali
- Hanno proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure a ristabilire una funzione biologica o fisiologica
- Possono contenere tessuti o sostanze supplementari quali prodotti cellulari, acidi nucleici ricombinati, biomolecole, biomateriali, sostanze chimiche, supporti o matrici
- Curano, prevengono o diagnosticano le malattie attraverso un'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle cellule

Ed inoltre devono soddisfare almeno una delle due seguenti condizioni:

- Manipolazione rilevante
- Uso non omologo

La recente Direttiva della Commissione 2009/120/CE del 14 settembre 2009 (30), modifica l'allegato alla Direttiva 2001/83/CE adeguando le *definizioni e i requisiti*

(28) ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 93/42/CEE

(29) ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera c), della direttiva 90/385/CEE

scientifici e tecnici per i prodotti medicinali per terapia genica e terapia cellulare somatica; le definizioni dei prodotti di ingegneria tissutale restano invece quelle stabilite dal Regolamento n. 1394/2007. Le definizioni aggiornate di medicinale di terapia genica e di terapia cellulare somatica sono riportate nell'allegato alla Direttiva:

Medicinale di terapia genica (sezione 2.1 dell'allegato): "si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

- a) contiene una sostanza attiva che contiene a sua volta o consiste di un acido nucleico ricombinante usato sugli esseri umani o ad essi somministrato al fine di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica;
- b) il suo effetto terapeutico, profilattico o diagnostico è direttamente collegato alla sequenza di acido nucleico ricombinante in esso contenuta o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza.

I medicinali di terapia genica non comprendono i vaccini contro le malattie infettive."

Medicinale di terapia cellulare somatica (sezione 2.2 dell'allegato): "si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

- a) contiene o consiste di cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione (vedi nota 27) così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o consiste di cellule o tessuti che non sono destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;
- b) è presentato come atto a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato sugli esseri umani o è loro somministrato a tal fine."

La Direttiva 2009/120/CE inoltre stabilisce *requisiti scientifici e tecnici particolareggiati per i prodotti di ingegneria tissutale* nonché per i medicinali per terapie avanzate contenenti dispositivi e medicinali per terapie avanzate combinate (31), adeguando tali requisiti al progresso scientifico e tecnico.

(30) Direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009 che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate

(31) La Direttiva 2009/120/CE aggiorna e sostituisce l'allegato I, parte IV (Medicinali per terapie avanzate) della direttiva 2001/83/CE che fissa i requisiti scientifici e tecnici dettagliati relativi alle prove dei medicinali per uso umano in rapporto ai quali vanno valutate la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale

3.3 Autorizzazione all'immissione in commercio

3.3.1 Autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata e ruolo del Comitato per le terapie avanzate

Per i prodotti di ingegneria tessutale fabbricati da una azienda farmaceutica si applica lo stesso principio dell'autorizzazione comunitaria "centralizzata" per l'immissione in commercio comune a tutti i prodotti per terapie avanzate. Essi devono ottenere un'autorizzazione alla commercializzazione rilasciata dalla Commissione, dopo una valutazione scientifica della domanda da parte dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA).

Al pari degli altri prodotti "autorizzati a livello centrale", la valutazione scientifica sarà effettuata da esperti degli Stati membri riuniti in un comitato (Comitato per le terapie avanzate: CAT), creato in seno all'EMA. L'istituzione del comitato scientifico presso l'EMA è l'ultimo passo verso l'implementazione del Regolamento (CE) n. 1394/2007. Il CAT svolge un ruolo di consulenza ad un altro Comitato dell'EMA, il Comitato per i Prodotti Medicinali ad Uso Umano (CHMP), che elabora raccomandazioni per la Commissione Europea in merito all'autorizzazione alla commercializzazione per un dato prodotto. Per questo il CAT è estremamente importante, essendo responsabile della valutazione dei prodotti per le terapie avanzate, della preparazione di un parere su ciascuna richiesta di autorizzazione alla commercializzazione e della relativa presentazione al CHMP prima della raccomandazione finale. I membri del CAT studiano le richieste delle aziende che intendono sviluppare terapie avanzate e preparano un parere sulla possibilità che tali prodotti possano ottenere la designazione di terapie avanzate e che rispondano a standard di sicurezza sul mercato. Il loro compito è inoltre quello di offrire consigli sui dati non clinici che possono essere di aiuto alle piccole e medie imprese nello sviluppare nuovi medicinali. Il CAT è composto da cinque membri del CHMP più un rappresentante di ciascuno Stato dell'Unione Europea, due professionisti del settore sanitario e due rappresentanti dei malati. Il Regolamento N. 1394/2007 e il CAT che è stato creato di conseguenza, hanno la possibilità di sostenere lo sviluppo delle terapie emergenti e di migliorarne l'accessibilità da parte dei malati, favorendo la ricerca, lo sviluppo e l'autorizzazione di tali prodotti.

Il successivo Regolamento (CE) n. 668/2009 della Commissione del 24 luglio 2009 (32), nell'ambito del Regolamento (CE) n. 1394/2007, stabilisce le disposizioni per la

(32) Regolamento (CE) n. 668/2009 della Commissione del 24 luglio 2009 che attua il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla valutazione e alla certificazione dei dati sulla qualità e dei dati non clinici riguardanti medicinali per terapie avanzate realizzati da micro, piccole e medie imprese

valutazione e la certificazione dei dati sulla qualità e dei dati non clinici presentati da piccole e medie imprese all'Agenzia europea per i medicinali, allo scopo di incentivare queste imprese per condurre studi di qualità e preclinici sui medicinali per terapie avanzate.

3.3.2 Articolo 28 del Regolamento (CE) n. 1394/2007

Restano esclusi dall'ambito di applicazione del Regolamento (CE) n. 1394/2007 i medicinali per TA preparati su base "non ripetitiva", cioè non industriale. Infatti il Regolamento (CE) n 1394/2007 all' Articolo 28 stabilisce che la Direttiva 2001/83/CE - di cui il Regolamento n. 1394/2007 è un emendamento -, non si applica a: "qualsiasi medicinale per terapia avanzata, preparato su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità, e utilizzato in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente". La fabbricazione di questi prodotti è autorizzata dall'autorità competente dello Stato membro (*in Italia l'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco*). Per queste particolari tipologie di prodotti, che costituiscono una eccezione alle regole generali dei farmaci, i dettagli dovranno essere specificati in un regolamento ad hoc da ciascun Stato membro. Gli Stati membri devono provvedere affinché la tracciabilità nazionale e i requisiti di farmacovigilanza, nonché gli specifici requisiti di qualità, siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate per i quali è richiesta l'autorizzazione centralizzata. Pertanto è necessario assicurare che "non siano violate le pertinenti norme comunitarie relative alla qualità e alla sicurezza" (33)

Restano così definiti per i medicinali di terapia avanzata due livelli autorizzativi:

- **Un livello comunitario**, in cui l'autorità competente è l'EMA, per i prodotti "industriali"
- **Un livello nazionale**, in cui l'autorità competente (in Italia) è l'AIFA, per i prodotti "su specifico paziente, in ospedale".

3.3.3 Autorità competenti

- Centro Nazionale Trapianti (CNT). Autorizza la raccolta, distribuzione, conservazione, importazione e lavorazione (qualora vi sia minima o assente manipolazione) di cellule e tessuti;
- Istituto Superiore di Sanità. Autorizza le Sperimentazioni di fase I;
- Ministero della salute ed Enti certificatori. Autorizzano l'uso di dispositivi medici (matrici, supporti);

(33) Considerazione n 6) del Regolamento (CE) N. 1394/2007

- Pharmacopeia (Strasbourg) Stabilisce gli standard di metodi di analisi e definizioni di identità dei prodotti;
- AIFA: Autorizza cell factory per la produzione in Italia. Autorizza le sperimentazioni cliniche Fase II e III;
- EMEA (London) Fornisce consulenze scientifiche e rilascia certificazioni. Approva l'immissione in commercio dei prodotti sul mercato UE.

In base alle leggi nazionali che regolamentano l'impiego sperimentale dei medicinali, le sperimentazioni cliniche con terapie avanzate sono soggette all'approvazione da parte della Commissione per l'accertamento dei Requisiti dei Prodotti Farmaceutici di Nuova Istituzione presso l'Istituto Superiore della Sanità per gli studi clinici di fase I (vedi pag. 64), inviando un dossier con le informazioni relative alla produzione, con i dati preclinici e clinici, ove disponibili, mentre l'autorizzazione per le fasi successive viene rilasciata dall'AIFA - Ufficio Sperimentazioni Cliniche. I prodotti di terapia avanzata devono essere preparati in una Cell factory autorizzata dall'AIFA. La responsabilità del trattamento del paziente con le terapie avanzate è divisa tra il laboratorio (cell factory) ed il medico che somministra, oltre che con le autorità sanitarie competenti (l'Istituto Superiore di Sanità, l'AIFA ed i Comitati Etici) che devono giudicare l'innocuità e la sicurezza dei prodotti.

3.3.4 Articolo 29 del Regolamento (CE) N. 1394/2007 (periodo di transizione)

I prodotti dell'ingegneria tessutale "legalmente sul mercato", conformemente alla legislazione nazionale o comunitaria, il 30 dicembre 2008, si devono conformare al Regolamento (CE) n. 1394/2007 entro il 30 dicembre 2012, gli altri medicinali per terapie avanzate entro il 30 dicembre 2011. Si ha così un periodo di transizione rispettivamente di 4 e 3 anni entro cui ottenere l'autorizzazione centralizzata. In questo caso specifico è prevista l'esenzione dal pagamento dei diritti relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio.

3.3.5 Uso Consolidato

Il decreto del Ministero della Salute DM 5 dicembre 2006 (34) regola gli impieghi di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica "cl clinicamente e scientificamente consolidati", non più sperimentali e correntemente utilizzati in ambito ospedaliero; inoltre fornisce indicazioni specifiche per gli impieghi dei medicinali in

(34) DM 5 dicembre 2006, GU n°57 del 9-3-2007. 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.

oggetto per i trattamenti cosiddetti "compassionevoli", cioè in caso di pericolo di vita del paziente ed in mancanza di alternative terapeutiche.

La normativa prevede che siano autorizzate le produzioni di medicinali per terapia cellulare somatica considerati **consolidati** come elencati da specifico provvedimento AIFA (Determinazione AIFA 21 giugno 2007 e successiva rettifica) (35); si tratta di: pelle espansa in vitro, cartilagini artificiali, prodotti antitumorali a base di cellule - come linfociti espansi in vitro con funzione antitumorale o protezione da agenti infettivi come CMV e EBV in soggetti immunodeficienti, cellule dendritiche espanse in vitro, cellule emopoietiche progenitrici espanse in vitro - cellule staminali per ricostruzione della cornea, prodotti per la rigenerazione dei tessuti ossei e per trattamenti "in mancanza di valida alternativa terapeutica". Tali prodotti sono stati impiegati da anni senza un'autorizzazione all'immissione in commercio, in assenza di studi preclinici e clinici strutturati, perché non c'erano regole specifiche. In base al DM 5 dicembre 2006 per l'autorizzazione devono essere presenti i seguenti requisiti:

- Produzione in laboratori pubblici o IRCCS senza scopi di lucro
- Autorizzazione della Regione all'esercizio dell'attività
- In linea con i requisiti di qualità pubblicati dall'ISS
- Attività da almeno due anni alla data del 31 dicembre 2005
- Direttore con almeno due anni di esperienza specifica al 31 dicembre 2005

La normativa transitoria sarà sostituita da un decreto italiano per l'uso di terapie avanzate sui singoli pazienti, (cosiddetto uso ospedaliero) in rispetto del regolamento europeo, cioè con prove di sicurezza equivalenti. Il farmaco dovrà essere preparato in una cell factory autorizzata.

L'AIFA sta iniziando, insieme a tutti gli attori coinvolti nella ricerca e nella assistenza sanitaria pubblica, a predisporre le regole necessarie a garantire ai pazienti l'efficacia e la sicurezza dei prodotti e a sostenere la ricerca che in molte università e ospedali è già in fase di studio e sviluppo (36).

3.4 Provenienza di tessuti e cellule

L'uso di tessuti e cellule manipolate ed applicate al corpo umano può causare malattie ed effetti indesiderati. La maggior parte di tali inconvenienti può essere evitata mediante un'attenta valutazione dei donatori ed il controllo di ciascuna donazione. Le cellule o i tessuti umani contenuti nei medicinali per terapie avanzate dovrebbero provenire da donazioni volontarie e gratuite, le sole che possono contribuire a garantire elevati livelli di

(35) Determinazione 21 giugno 2007 GU n° 151 del 2-7-2007 Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati. Rettifica con Determinazione del 6 agosto 2007. GU n° 188 del 14-8-2007

(36) Pintus C. Atti del workshop "Terapia cellulare e cell factories" Roma, 16 ottobre 2009

sicurezza per le cellule e i tessuti e, di conseguenza, di tutela della salute umana. La considerazione n°15 del Regolamento n. 1394/2007 in fatti afferma che: "Per quanto riguarda la donazione di cellule o tessuti umani, dovrebbero essere rispettati principi quali l'anonimato del donatore e del ricevente, l'altruismo del donatore e la solidarietà fra donatore e ricevente. In via di principio, le cellule o i tessuti umani contenuti nei medicinali per terapie avanzate dovrebbero provenire da donazioni volontarie e gratuite. Gli Stati membri dovrebbero essere sollecitati ad adottare tutte le misure necessarie per incoraggiare un forte contributo del settore pubblico e del settore non lucrativo per quanto concerne l'approvvigionamento di cellule o tessuti umani, in quanto le donazioni volontarie e gratuite di cellule e tessuti possono contribuire a garantire elevati livelli di sicurezza per le cellule e i tessuti e, di conseguenza, di tutela della salute umana."

Il DLgs n°191 del 6 novembre 2007 (37) che attua la Direttiva 2004/23/CE, stabilisce (art. 14) che tutti i dati siano resi anonimi in modo tale che né il donatore né il ricevente siano identificabili. È necessario adottate tutte le misure necessarie a garantire ai possibili donatori di tessuti e cellule la riservatezza di qualunque informazione collegata con la loro salute che sia stata fornita al personale autorizzato, dei risultati dei controlli effettuati sulle loro donazioni e della futura rintracciabilità della loro donazione. A questo scopo si applica ai dati personali la direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla "tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati" e, in Italia, il corrispondente D.Lgs 196/2003 (che abroga e sostituisce la precedente legge 675/96). La Direttiva 95/46/CE stabilisce anche che il responsabile del trattamento deve attuare misure tecniche ed organizzative appropriate al fine di garantire la protezione dei dati personali dalla distruzione accidentale o illecita, dalla perdita accidentale o dall'alterazione, dalla diffusione o dall'accesso non autorizzati, o da qualsiasi altra forma illecita di trattamento.

3.5 Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali per terapie avanzate

3.5.1 Buona prassi di fabbricazione

Il corpo della legislazione europea nel settore farmaceutico è stato raccolto nella pubblicazione "La disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea", Volume 1 e Volume 5 (il volume 1 riguarda i prodotti per uso umano, il 5 per uso veterinario).

(37) DLgs n°191 del 6 novembre 2007 "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"

La normativa di base è supportata da una serie di linee guida che sono anche pubblicate nei seguenti volumi della disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea: Volume 2 e 6 (Guida all'uso dei richiedenti rispettivamente per i medicinali ad uso umano e per i medicinali per uso veterinario); Volume 3 e 7 (Linee guida scientifiche per uso umano e per uso veterinario); Volume 4 (Guida alle Norme di Buona Fabbricazione per uso umano e veterinario); Volume 8 (Limiti massimi di residui medicinali veterinari); Volume 9 (Linee guida di farmacovigilanza per i medicinali ad uso umano e veterinario); Volume 10 (Linee guida alla sperimentazione clinica). Tali linee guida fanno parte di una collezione chiamata Eudralex, scaricabile dal sito della Commissione Europea.

La Buona Prassi di Fabbricazione (Volume 4 Eudralex) consiste in quella parte della garanzia della qualità che assicura che i prodotti siano costantemente fabbricati e controllati in modo da soddisfare le norme di qualità appropriate all'uso cui sono destinati. Le Norme di Buona Fabbricazione (NBF o GMP - Good Manufacturing Practice, o Buone Prassi di Fabbricazione), sono un insieme di regole, procedure e linee guida in base alle quali vengono prodotti i medicinali, i dispositivi medici, i prodotti per la diagnostica, alcuni cibi e le sostanze farmacologicamente attive (Active Pharmaceutical Ingredients, API).

Occorre che la fabbricazione di medicinali per terapie avanzate sia conforme ai principi della buona prassi di fabbricazione i cui principi generali e le linee direttrici sono fissati in Europa dalla Direttiva 2003/94/CE (38). Le GMP sono disposizioni obbligatorie come definito in Italia dal Decreto legislativo 219 del 24 aprile 2006 (39) - relativo all'attuazione della direttiva 2001/83/CE -, all'art. 58 e art. 60.

Una componente estremamente importante delle GMP è la necessità di documentare ogni aspetto del processo, ogni attività ed ogni operazione.

Le GMP sono costituite da **capitoli di natura generale**, applicabili sempre per tutte le tipologie di produzione farmaceutica e **allegati (annexes)** al Volume 4 EU (GMP guidelines) che identificano specifici settori. Il testo aggiornato delle cGMP si può trovare sul sito della Commissione Europea all'indirizzo:

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>

3.5.2 Volume 4 EU Capitoli generali: parte I - Requisiti di base per i prodotti medicinali

Si compone dei seguenti capitoli:

(38) Direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione

(39) Decreto Legislativo n. 219 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006 - Supplemento Ordinario n. 153 Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE

- Chapter 1– Quality management
- Chapter 2 – Personnel
- Chapter 3 – Premises and equipments
- Chapter 4 – Documentation
- Chapter 5 – Production
- Chapter 6 – Quality Control
- Chapter 7 – Contract manufacture and analysis
- Chapter 8 – Complaints and product recall
- Chapter 9 – Self inspections

Nel Capitolo 1 si descrive il sistema di gestione della qualità (Quality management) di un laboratorio di produzione farmaceutica. Nel Principio generale si afferma in particolare che:

-"Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione deve fabbricare medicinali in modo da garantire che essi siano idonei all'uso cui sono destinati, risultino conformi alle prescrizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione e non esponano i pazienti ai rischi derivanti da una sicurezza, qualità od efficacia inadeguate. La responsabilità di conseguire questo obiettivo di qualità spetta all'alta dirigenza (*omissis*)" e

-"bisogna disporre di un sistema di assicurazione della qualità minuziosamente progettato e correttamente realizzato che tenga conto delle norme di buona fabbricazione e di conseguenza del controllo della qualità" (**Figura 4**)



Figura 4: schema delle relazioni tra Assicurazione di Qualità, GMP e Controllo di qualità. L' Assicurazione di Qualità comprende al suo interno la conformità alle norme di Good Manufacturing Practice; all'interno delle GMP sono previste le procedure di Controllo Qualità.

Aspetti fondamentali sono pertanto:

□ **L'assicurazione della Qualità (Quality assurance)** è il complesso delle misure prese allo scopo di garantire che i medicinali abbiano la qualità richiesta per l'impiego cui sono destinati;

□ Le **GMP** assicurano che i prodotti siano costantemente fabbricati e controllati in modo da soddisfare gli standard di qualità e le prescrizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione. I requisiti fondamentali della GMP riguardano:

- tutti processi di fabbricazione devono essere chiaramente definiti e sistematicamente riesaminati;
- Le fasi critiche dei processi di fabbricazione e le modifiche significative devono essere convalidati;
- Si deve disporre di tutte le infrastrutture necessarie all'applicazione delle GMP (personale con qualifiche ed addestramento adeguati, locali e spazio adeguati, servizi e attrezzature adeguati, materiali - contenitori - etichette corretti, procedure e istruzioni approvate, idonee infrastrutture per immagazzinamento e trasporto)
- Le istruzioni e le procedure devono essere scritte in forma esplicativa con un linguaggio chiaro e privo di ambiguità;
- Gli operatori devono essere addestrati ad eseguire in modo corretto le procedure;
- Deve essere presente documentazione da cui risulti che tutte le fasi richieste dalle procedure e dalle istruzioni si sono effettivamente svolte e che il prodotto soddisfa le aspettative in termini di quantità e di qualità; i relativi documenti devono essere correttamente archiviati;
- La distribuzione dei prodotti deve minimizzare i rischi che potrebbero comprometterne la qualità;
- Deve esistere un sistema per il ritiro dei lotti dalla distribuzione;
- Devono essere riesaminati reclami e difetti di qualità e instaurate adeguate azioni correttive;

□ **Il controllo della Qualità (Quality control)** è quella parte delle GMP che concerne il campionamento, la definizione delle specifiche e l'esecuzione delle prove nonché le relative procedure di organizzazione, documentazione ed approvazione.

Gli aspetti relativi al **Personale** sono trattati nel capitolo 2 del Volume IV EU e in altre normative (v. più avanti a pag. 64). Il principio consiste nel disporre di personale qualificato sufficiente a svolgere tutti i compiti che ricadono sotto la responsabilità del fabbricante; le responsabilità individuali devono essere definite per iscritto tramite

organigramma e funzionigramma. Deve esserci un numero congruo di addetti con qualifiche adeguate ed esperienza pratica documentata.

Il Personale con ruolo chiave (Key Personnel) include il capo della produzione, il capo del controllo qualità, la Persona Qualificata (v. a pag. 65). Normalmente i posti chiave dovrebbero essere occupati da personale a tempo pieno. I capi di produzione e controllo di qualità devono essere indipendenti.

Deve essere addestrato tutto il personale le cui funzioni prevedono l'ingresso nelle zone di produzione o nei laboratori di controllo (compreso il personale tecnico, di manutenzione tecnica, e addetto alla pulizia), e altro personale le cui attività potrebbero influenzare la qualità del prodotto. Devono essere istituiti programmi dettagliati di igiene: essi includono le procedure relative alla salute, le pratiche di igiene e l'abbigliamento del personale. Tali procedure devono essere comprese e seguite in modo molto rigoroso da ogni persona impiegata in zone di produzione e di controllo. Eventuali requisiti specifici per la fabbricazione di speciali gruppi di prodotti, per esempio preparati sterili, sono contemplati negli allegati (Annexes).

Locali e attrezzature sono trattati nel Capitolo 3, devono essere situati, progettati, costruiti, adattati e mantenuti in modo soddisfacente per le operazioni che vi devono essere effettuate. La loro disposizione e il progetto devono tendere a ridurre al minimo il rischio di errori e consentire operazioni di pulizia e di manutenzione efficaci al fine di evitare la cross-contaminazione, accumulo di polvere o sporcizia e, in generale, ogni effetto negativo sulla qualità di prodotti. Le apparecchiature di fabbricazione devono essere progettate, collocate e sottoposte a manutenzione.

Il capitolo 4 tratta della **Documentazione**. Una buona documentazione costituisce una parte essenziale del sistema di garanzia della qualità. Documenti scritti in modo chiaro evitano errori di comunicazione orale e permettono la tracciabilità della storia del lotto. Specifiche, formule di fabbricazione, istruzioni, procedure e registrazioni devono essere esenti da errori e disponibili in forma scritta. La leggibilità dei documenti è di fondamentale importanza. Le *Specifiche* descrivono in dettaglio i requisiti ai quali i prodotti o materiali utilizzati od ottenuti durante la fabbricazione devono conformarsi, esse servono come base per la valutazione della qualità. *Formule di fabbricazione, Istruzioni di lavorazione e confezionamento* stabiliscono tutti i materiali di partenza utilizzati e descrivono tutte le operazioni di trattamento e confezionamento. Le *Procedure* danno indicazioni per l'esecuzione di alcune operazioni ad esempio di pulizia, abbigliamento, controllo ambientale, campionamento, analisi, funzionamento di una apparecchiatura. Le *Registrazioni* forniscono la storia di ogni lotto di prodotto, compresa la distribuzione, e anche di tutte le altre circostanze rilevanti attinenti alla qualità del prodotto finale.

I documenti devono essere progettati, preparati, riveduti e distribuiti con cura. Essi dovrebbero conformarsi con le parti rilevanti della produzione e le pratiche di autorizzazione all'immissione in commercio. I documenti devono essere approvati, firmati e datati da persone competenti e autorizzate. Se la documentazione viene gestita con metodi elettronici, solo le persone autorizzate devono essere in grado di inserire o modificare i dati nel sistema informatico e ci dovrebbe essere una registrazione delle modifiche e cancellazioni; l'accesso deve essere limitato da password. RegISTRAZIONI di lotti memorizzate in forma elettronica devono essere protette mediante back-up su nastro magnetico, microfilm, carta o altri mezzi.

Il Capitolo 5 si occupa della **Produzione**. Le operazioni di produzione devono seguire procedure ben definite, devono rispettare i principi di buona pratica di fabbricazione al fine di ottenere prodotti della necessaria qualità ed essere in accordo con le pertinenti autorizzazioni di produzione e commercializzazione. Operazioni sui prodotti diversi non devono essere effettuate simultaneamente o consecutivamente nella stessa stanza a meno che non vi sia alcun rischio di mix-up o contaminazione incrociata. Sono trattati inoltre gli aspetti relativi alla validazione, ai materiali di partenza, ai prodotti intermedi, ai materiali di confezionamento, ai prodotti finiti e ai materiali scartati.

Il Capitolo 6 tratta del **Controllo di Qualità**. Il Controllo di qualità si occupa del campionamento, della definizione delle specifiche e l'esecuzione delle prove, nonché delle procedure di organizzazione, di documentazione e di rilascio che garantiscono che siano state effettuate le prove pertinenti e necessarie e che i materiali non vengano approvati per l'impiego, né i prodotti rilasciati per la vendita o la fornitura, fino che la loro qualità non sia stata giudicata soddisfacente. Il Controllo di Qualità non è limitato alle operazioni di laboratorio, ma deve essere coinvolto in tutte le decisioni che possono riguardare la qualità del prodotto. L'indipendenza del Controllo Qualità dalla produzione è considerata fondamentale.

Nel Capitolo 7 si esaminano i **Contratti**. I Contratti di fabbricazione e di analisi devono essere correttamente definiti, concordati e controllati in modo da evitare malintesi che potrebbero tradursi in un prodotto o un lavoro di insoddisfacente qualità. Ci deve essere un contratto scritto tra il Committente e Accettore del Contratto che definisce chiaramente i doveri di ciascuna parte. Il contratto deve indicare chiaramente il modo in cui la Persona Qualificata rilasciando di ogni lotto di prodotto finale esercita la sua piena responsabilità.

Il Capitolo 8 tratta dei **Reclami e richiamo di prodotti**. Tutti i reclami e le altre informazioni relative a prodotti potenzialmente difettosi devono essere attentamente esaminati in accordo a procedure scritte. Al fine di provvedere a tutte le eventualità, e in

conformità con l'articolo 117 della direttiva 2001/83/CE (40), modificato dalla Direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, deve essere progettato un sistema per richiamare dal mercato, se necessario, prontamente ed efficacemente, i prodotti noti o sospetti di essere difettosi.

Le **Autoispezioni** sono trattate nel Capitolo 9. Dovrebbero essere condotti audit interni al fine di monitorare l'attuazione e il rispetto dei principi di Good Manufacturing Practice e di proporre le necessarie misure correttive. Dovrebbero essere esaminati a intervalli prestabiliti, a seguito di un programma pre-organizzato, le questioni relative al personale, ai locali, attrezzature, documentazione, produzione, controllo qualità, distribuzione dei medicinali, le modalità di trattamento dei reclami e dei richiami, le autoispezioni, al fine di verificarne la conformità con i principi di Quality Assurance. Le autoispezioni dovrebbero essere condotte in modo indipendente e dettagliato da parte di persone competenti; possono essere utili anche audit indipendenti da parte di esperti esterni. Tutte le ispezioni devono essere registrate. Le relazioni devono contenere tutte le osservazioni formulate nel corso delle ispezioni ed eventuali proposte di misure correttive. Devono anche essere registrate le decisioni sulle azioni successivamente adottate.

3.5.3 Volume 4 EU Parte II Requisiti di base per le sostanze attive utilizzate come materie prime

Questa linea guida è stata pubblicata nel novembre 2000 come allegato 18 alla guida GMP riflettendo l'accordo dell'UE per ICH Q7A (41) ed è stata dapprima utilizzata su base volontaria dai produttori e dagli ispettorati GMP. L'articolo 46 (f), della direttiva 2001/83/CE, modificato dalla direttiva 2004/27/CE, pone nuovi obblighi ai titolari di autorizzazione alla fabbricazione di utilizzare solo sostanze attive che siano state fabbricate in conformità alle Good Manufacturing Practice per i materiali di partenza.

Le direttive affermano che i principi di buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive devono essere adottati come linee guida dettagliate; gli Stati membri hanno convenuto che il testo dell'ex allegato 18 costituisca la base delle linee guida dettagliate per creare la parte II della Guida GMP.

3.5.4 Allegati (annexes) al Volume 4 EU (GMP guidelines)

I prodotti di terapie avanzate sono assimilati, da un punto di vista normativo, a **medicinali biologici sterili per uso sperimentale**.

I principali problemi che presentano i prodotti per terapie avanzate sono:

(40) Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

(41) Norme preparate dall'ICH (International Conference on Harmonisation) - composto da UE, USA e Giappone - conosciute come ICH Q7A nel 2001 diventano le GMP ufficiali della UE

- Si tratta di prodotti che devono essere sterili e apirogeni, prodotti in asepsi, in quanto la sterilizzazione finale non è possibile
- le caratteristiche di stabilità possono essere particolari e molto complesse da valutare
- i processi di produzione sono molto eterogenei tra loro con un numero molto vario di manipolazioni
- Alcuni parametri di valutazione (es. l'attività biologica) possono essere difficili da definire

Gli annexes che riguardano i medicinali per terapie avanzate sono:

- Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products
- Annex 2 Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use
- Annex 8 Sampling of Starting and Packaging Materials
- Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products
- Annex 14 Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma
- Annex 15 Qualification and validation
- Annex 16 Certification by a Qualified person and Batch Release
- Annex 19 Reference and retention samples
- Annex 20 Quality risk management
- Annex 18 GMP guide for active pharmaceutical ingredients; dal 2005 questo Annex è ricompreso nei Capitoli Generali - Parte II (vedi sopra)

La fabbricazione di prodotti sterili (**Annex 1**) è soggetta a particolari requisiti al fine di minimizzare i rischi di contaminazione microbiologica, la contaminazione da pirogeni e da particolato. Molto dipende dalla capacità, dalla formazione e dalle attitudini del personale coinvolto. La Quality Assurance è particolarmente importante, e questo tipo di produzione deve seguire rigorosamente metodi e procedure di preparazione attentamente stabiliti e convalidati.

3.5.4.1 Produzione in asepsi di medicinali per terapie avanzate

La produzione di specialità medicinali per TA deve avvenire sin dall'inizio in condizioni tali da **prevenire ogni contaminazione microbica possibile**. Ci deve essere una idonea qualità dell'ambiente (tutti i requisiti dell' Annex I GMP). Il Layout (configurazione) deve essere strutturato in modo da evitare il rischio di contaminazioni, di cross-contaminazioni e di accumulo di materiale quale polvere o sporco (è importante a questo proposito la selezione di materiali da costruzione che non diano luogo a rilascio di particelle, con superfici lisce e facilmente pulibili e con presenza di sgusci; il passaggio di tubazioni,

3. CONTESTO NORMATIVO PER I PRODOTTI MEDICINALI DI TERAPIA AVANZATA

cavi, ecc. deve avvenire all'esterno dei locali o in cavedi appositamente realizzati ed ispezionabili, devono esserci idonei sistemi di trattamento dell'aria).

Per "camera bianca (Clean Room)" si deve intendere un qualsiasi ambiente in cui la concentrazione di particelle aerotrasportate è controllata con mezzi e costruzioni apposite al fine di limitarne la numerosità. Tale controllo della concentrazione è associato a quello di altri parametri quali la temperatura, l'umidità relativa e la pressione. Le tre funzioni principali di una Camera Bianca sono:

- Contenimento del volume di aria pulita.
- Riduzione al minimo della quantità di particelle attraverso filtri speciali.
- Sovrapressione interna per evitare l'ingresso di particelle inquinanti esterne; procedure di accesso ed abbigliamento adeguato per il personale.

La produzione di medicinali per terapie avanzate deve avvenire in una classe A, rappresentata generalmente da una cappa a flusso laminare, posta in un locale di classe B, cui si accede attraverso un sistema di spogliatoi di classe B, C e D. La normativa di riferimento sulla classificazione delle Clean Rooms è rappresentata dalla norma EN ISO 14644 (Camere bianche e ambienti associati controllati). Il controllo della biocontaminazione è trattato dalla norma EN ISO 14698.

L'Annex 1 propone una classificazione appropriata per i locali di produzione farmaceutica per prodotti sterili e fornisce criteri di assegnazione della classe appropriata per i diversi locali di produzione, a seconda della criticità delle operazioni che vi si svolgono (Classe A, B, C, D per criticità decrescenti). Il valore massimo consentito di concentrazione di particelle nell'aria per ogni classe è riportato nella **Tabella 1** (42)

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

Tabella 1: Limiti di contaminazione particellare aerotrasportata

Il monitoraggio della contaminazione deve essere effettuato "at rest" e "in operation". Lo stato "at rest (a riposo)" è la condizione in cui l'impianto è installato e operativo, completo delle attrezzature di produzione, ma senza il personale operativo presente. Lo stato "in

(42) EudraLex Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products, pag.3

operation (in funzione)" è la condizione in cui l'impianto è funzionante nelle modalità operative definite, con il numero specificato del personale di lavoro. Le procedure operative devono prevedere misure correttive se questi limiti vengono superati (limiti di allarme e di azione).

Dove vengono eseguite le operazioni asettiche il controllo deve essere frequente utilizzando vari metodi di campionamento. Si considerano tre tipi di contaminazione microbiologica (43):

- contaminazione aerodispersa
- contaminazione delle superfici
- contaminazione degli operatori

Per la valutazione della **Biocontaminazione aerodispersa** si effettua la raccolta di particelle vitali con idonei dispositivi di campionamento a riposo e durante il normale funzionamento. Esistono dispositivi di campionamento microbico passivi e attivi:

- Passivi: piastre per sedimentazione: ufc/unità di tempo (confronto con il tempo di esposizione del campione)
- Attivi: campionatore ad impatto (ufc/ m³)

Biocontaminazione delle superfici - è la conta dei microrganismi presenti sulle superfici in un dato momento ottenuta tramite un dispositivo di contatto (ufc/piastra) o un tampone.

Biocontaminazione dell'operatore - è la conta dei microrganismi presenti sulle dita delle mani al termine delle operazioni (ufc/guanto). Ha lo scopo di accertarsi che gli operatori seguano le rigorose norme comportamentali previste. E' effettuata con dispositivi di campionamento a contatto: le dita e i polpastrelli vengono premuti per 10 secondi su piastre a contatto.

I limiti raccomandati di monitoraggio microbiologico "in operation" sono riportati nella Tabella 2:

	Recommended limits for microbial contamination (a)			
Grade	air sample cfu/m ³	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tabella 2: Limiti massimi di contaminazione microbica

(43) Mistò R. Il controllo microbiologico degli ambienti: tra le banche di tessuti e le GMP farmaceutiche. IV Corso di Società Italiana Banche degli Occhi. Torino, 10 Ottobre 2009 <http://www.bancheocchi.it/>

L'Annex 1 non stabilisce metodi dettagliati per determinare i requisiti microbiologici dell'aria, delle superfici, è quindi opportuno fare riferimento ad altri documenti, quali le norme UNI EN ISO 14698-1 "Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control Part 1: General principles and methods e UNI EN ISO 14698-2 "Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data”

3.5.4.2 Abbigliamento protettivo

L'abbigliamento protettivo richiesto è differenziato per i diversi gradi (classi):

Grado D: Capelli e barba coperti. Indossare un indumento di protezione generale e scarpe adeguate o soprascarpe. Devono essere adottate opportune misure per evitare eventuali contaminazioni provenienti dall'esterno della zona pulita.

Grado C: dovrebbero essere coperti capelli, e se del caso, barba e baffi. Indossare una tuta pantalone completa intera o due pezzi, raccolta ai polsi e con collo alto e scarpe adeguate o soprascarpe. Gli indumenti non dovrebbero produrre fibre o particelle.

Grado A / B: copricapo che dovrebbe racchiudere completamente i capelli e, se del caso, barba e baffi, inserito nel collo della tuta; deve essere indossata una maschera sul viso per evitare lo spargimento di goccioline. Guanti di plastica o di gomma sterilizzati, senza polvere e calzature sterilizzate o disinfettate. Le gambe dei pantaloni devono essere inserite all'interno delle calzature e le maniche nei guanti. Gli indumenti protettivi non dovrebbero produrre fibre o particelle e devono ritenere le particelle liberate dal corpo.

3.5.4.3 Procedure di pulizia delle Clean Rooms

All'interno di una cleanroom è inoltre possibile individuare e **classificare le superfici** (44) in:

- Critiche: sono quelle ubicate nei punti di produzione, dove la contaminazione può avere implicazioni dirette con il prodotto e, poichè sono ad alto rischio, sono situate in aree a flusso unidirezionale. Una zona critica è il piano di lavoro;
- Generali: si trovano all'interno delle aree classificate, ma non sono situate nei punti di produzione e non sono ubicate in aree a flusso unidirezionale;
- Airlock e changing room: per airlock (o Bussola d'isolamento) s' intende una camera o un'area intermedia, normalmente ventilata ed usata al fine di minimizzare il trasferimento

(44) Calcagno R. La pulizia delle Clean room: aspetti e metodi di intervento. ASCCA Gennaio/Marzo n°1 2004 <http://www.ascca.it/>

di contaminazione aeroportata da un'area ad un'altra; per changing room (o Spogliatoio) s'intende una camera dove il personale può cambiarsi d'abito prima di entrare, o quando esce da un ambiente a contaminazione controllata.

Queste superfici rappresentano le aree più contaminate a causa delle numerose attività di movimentazione del personale e delle attrezzature. Sulle superfici critiche deve essere assicurato un elevatissimo grado di pulizia, dato che la presenza di particelle potrebbe trasferirsi direttamente sul prodotto e causarne la sua inutilizzabilità. La pulizia delle altre aree non è meno importante perché da queste la contaminazione potrebbe raggiungere le zone più a rischio. La pulizia di una Cleanroom è un processo articolato che può essere suddiviso in tre categorie:

- Cross Cleaning
- Intermediate Cleaning
- Precision Cleaning

Per Gross Cleaning s'intende la rimozione delle particelle di diametro superiore a 50 micron. Questo tipo di contaminazione è spesso riscontrabile nel pavimento e può derivare da materiali rotti o caduti durante il processo di produzione ovvero può provenire dalla changing room o dagli airlock dove, per via dell'intenso traffico di uomini e macchine, vi è generalmente più sporco. Per Intermediate Cleaning s'intende la rimozione di particelle aventi un diametro compreso fra 10 e 50 micron. Particelle di queste dimensioni si possono trovare nelle pareti, nei banchi e negli arredi in genere. Questo tipo di pulizia rappresenta il passo immediatamente successivo alla Gross Cleaning. Per Precision Cleaning s'intende la rimozione delle restanti particelle di dimensioni inferiori ai 10 micron. E' effettuata sulle superfici critiche dove il prodotto viene manipolato. È importante precisare che la "Gross Cleaning" è un prerequisito per le successive operazioni di pulizia e da sola non è mai sufficiente, ma deve essere seguita da successivi interventi volti a rimuovere le particelle più piccole. La "Precision Cleaning" essendo invece l'ultimo stadio di pulizia è quella che richiede maggiore attenzione.

3.5.4.4 Le scelte progettuali – il layout

Gli ambienti a contaminazione controllata sono realizzati secondo un modello “a cipolla (45)”, procedendo dalle aree esterne alle aree pulite e alle aree critiche (**Figura 5**):

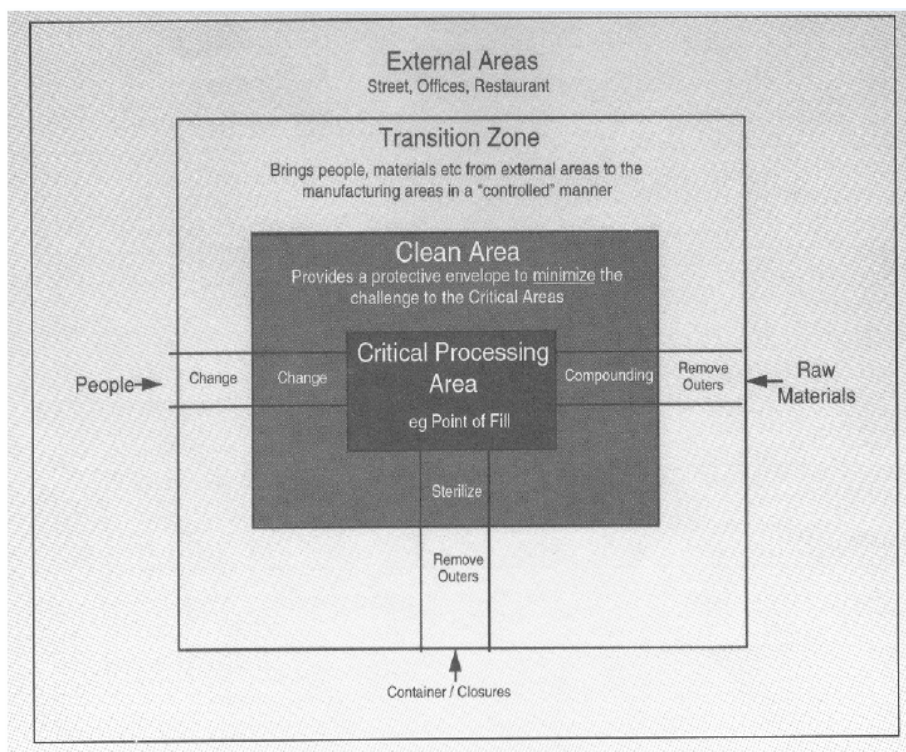


Figura 5. Progettazione degli ambienti a contaminazione controllata

La **separazione dei flussi del materiale e del personale e la segregazione delle operazioni** permette di ridurre la contaminazione particellare, in particolare la cross-contamination; inoltre aiuta a prevenire errori e mix-up di materiali.

3.5.4.5 Il sistema HVAC

Per realizzare un ambiente a contaminazione controllata è necessario un impianto di aria condizionata, (HVAC = Heating, Ventilating and Air Conditioning) che realizzi, oltre alle adeguate condizioni microclimatiche, una purificazione dell'aria immessa negli ambienti mediante filtrazione. Le caratteristiche ambientali richieste sono assicurate da:

- Sistema di ventilazione con differenziale di pressione tra i vari locali. In tutte le condizioni di operatività, la ventilazione ad aria filtrata deve mantenere una pressione positiva rispetto alle zone circostanti di classe inferiore e garantire un efficace ricambio d'aria. L'atmosfera dei locali è tenuta in costante sovrappressione, controllata con

(45) Bini G. CTP Systems, Ingegneria in GMP della struttura produttiva per terapie avanzate. Corso Advanced therapies, tissue engineering, cellule staminali e produzione in GMP: aspetti e problematiche. Bologna, 19 dicembre 2006. <http://www.btm.ior.it/Allegati/6b295eab-d33a-409f-b3f7-170a20d75df2.pdf>

gradiente crescente verso le zone a maggior pulizia, allo scopo di evitare l'immissione di flussi inversi potenzialmente inquinanti. Il sistema interbloccato serve a mantenere la pressione differenziale fra locali contigui diversamente classificati. Gli air-lock per il passaggio di materiali dovrebbero essere ventilati con una quantità d'aria che permetta di "ripulire" il locale rapidamente dopo la sua apertura verso il "lato sporco".

- Filtri assoluti HEPA (high efficiency particulate air), integrati nel controsoffitto, dai quali emerge un flusso d'aria filtrata con alta efficienza;

- Flusso d'aria adeguato. Il sistema HVAC deve essere in grado di creare un flusso d'aria adeguato a mantenere basso il livello di contaminazione particellare e microbiologica dell'ambiente operativo e/o a proteggere direttamente la zona critica di lavorazione dalla stessa.

Nello spogliatoio d'accesso a locali sterili bisogna evitare che siano condotte operazioni di vestizione/ingresso e svestizione/uscita contemporaneamente, con la creazione di spogliatoi "one-way" (ingresso e uscita separati).

3.5.4.6 Media fill test

Consiste in una prova di validazione di riempimento asettico usando un terreno nutriente sterile in sostituzione del prodotto; la mancata moltiplicazione di microrganismi nel recipiente, al termine di un periodo d'incubazione, conferma il riempimento asettico. La prova di simulazione di processo dovrebbe imitare il più fedelmente possibile i processi di fabbricazione asettici di routine e tutte le fasi di produzione critiche successive. Si deve anche prendere in considerazione i vari interventi noti che si verificano durante la normale produzione, nonché le situazioni di "caso peggiore". Le prove di simulazione del processo dovrebbero essere eseguite come convalida iniziale con tre prove di simulazione consecutive soddisfacenti, per turno e ripetute ad intervalli predefiniti e dopo ogni significativa modifica del sistema di HVAC, attrezzature, processi e numero di turni. Prove di simulazione del processo devono essere ripetute normalmente due volte l'anno per ogni turno e processo.

3.5.5 Altri Annex coinvolti nella produzione di medicinali per terapie avanzate.

Annex 2 Manufacture of biological medicinal products for human use (in via di revisione) (46). L'articolo 5 del Regolamento (CE) n. 1394/2007 stabilisce che "La Commissione, previa consultazione dell'Agenzia, elabora linee guida, in linea con i principi di buona pratica di fabbricazione e specifiche per i medicinali per terapie avanzate".

(46) Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Draft Annex 2: Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use

Un progetto di revisione (draft) dell'Annex 2 è stato pubblicato per consultazione nel settembre 2007 e non ancora approvato in via definitiva. Il nuovo draft introduce indicazioni supplementari generali applicabili a tutti i prodotti medicinali biologici, seguite da indicazioni supplementari specifiche per taluni tipi di medicinali di origine biologica, tra cui anche i medicinali per terapie avanzate, e dovrà comprendere anche i prodotti di ingegneria tissutale.

A differenza dei medicinali tradizionali, che sono prodotti utilizzando tecniche fisiche e chimiche riproducibili, la produzione di farmaci biologici coinvolge processi e materiali biologici, come ad esempio la coltura di cellule o l'estrazione di materiale da organismi viventi, che possono presentare una variabilità intrinseca; analogamente il controllo di qualità dei medicinali biologici di solito coinvolge tecniche analitiche biologiche che hanno una maggiore variabilità rispetto alle determinazioni fisico-chimiche. Inoltre, il modo in cui medicinali biologici sono prodotti, controllati e gestiti rende necessarie alcune precauzioni particolari. Ad esempio, i materiali utilizzati in questi processi forniscono substrati per la crescita di contaminanti microbici; pertanto la produzione deve essere condotta in modo asettico poichè la maggior parte dei medicinali biologici non possono essere sterilizzati terminalmente. Inoltre, molti prodotti sono limitati nella loro capacità di resistere a varie tecniche di purificazione, in particolare quelle volte a disattivare o rimuovere contaminanti virali. I controlli in corso di produzione (in process) pertanto assumono una grande importanza nella fabbricazione dei medicinali di origine biologica. Deve essere posta grande attenzione nella progettazione dei processi, attrezzature, strutture, servizi, nonché alle condizioni di preparazione e di aggiunta di tamponi e reagenti, e alla formazione degli operatori per minimizzare la contaminazione dei prodotti ma anche dell'ambiente e degli operatori.

Nel nuovo Annex 2 (draft) vengono trattati specificamente i prodotti per terapia avanzata. I medicinali biologici che incorporano tessuti o cellule umani devono essere conformi ai requisiti della Direttiva 2004/23/CE per la prima parte del processo (la donazione, l'approvvigionamento, il controllo), mentre gli aspetti successivi (sistemi di banche cellulari, pooling di cellule, isolamento, purificazione, manipolazione ex-vivo, integrazione vettoriale, incorporazione in matrice, sono di competenza dell'Annex 2.

Aspetti importanti sono:

- il **Personale** (formazione, stato immunologico, misure di decontaminazione);
- **Locali e attrezzature** (attrezzature dedicate, produzione in asepsi e misure per contenere la contaminazione microbica e particellare);
- **Cura degli Animali** (se pertinente);

- **Documentazione** relativa all'origine dei materiali, alla catena di distribuzione, al metodo di fabbricazione, ai controlli applicati, in particolare i controlli microbiologici. Tracciabilità dalla sorgente al ricevente;
- **Attività di produzione:** specifiche misure per prevenire o ridurre al minimo contaminazione microbica indesiderata e componenti associati, ad esempio enzimi batterici, endotossine; misure per evitare le cross-contaminazioni, precauzioni relative alla filtrazione dell'aria, procedure di decontaminazione;
- **Materiali di partenza.** La fonte, l'origine e l'idoneità del materiale biologico di partenza dovrebbero essere chiaramente definiti. Nei casi in cui le prove necessarie richiedano molto tempo, può essere ammissibile processare i materiali di partenza prima che i risultati delle prove siano disponibili. In tali casi, il rilascio del prodotto finito è subordinato al risultato soddisfacente dei test successivi. L'identificazione di tutti materiali di partenza deve avvenire in conformità con i requisiti previsti dall'Annex 8.
- **Processi relativi a sistemi di banche cellulari. Principi di operatività. Controllo di Qualità.** Sono state definite le parti *specifiche* della linea guida per allergeni, immunosieri, vaccini, prodotti ricombinanti, anticorpi monoclonali, prodotti di terapia genica, prodotti di terapia cellulare somatica e xenogenici, prodotti di animali e piante transgenici. Le parti specifiche per i prodotti di ingegneria dei tessuti sono invece ancora in fase di sviluppo.

L' **Annex 11** tratta dei sistemi informatici: è necessaria la loro convalida; devono essere chiaramente definiti tutti i livelli di responsabilità per l'inserimento e la modifica dei dati.

L' **Annex 13** tratta dei prodotti medicinali per sperimentazione clinica. Essi devono essere necessariamente fabbricati in conformità alle GMP, per assicurare che i soggetti partecipanti ai trials non siano sottoposti a rischi e che i risultati dei trials non siano alterati da inadeguata sicurezza, qualità ed efficacia derivanti da una produzione inadeguata. Allo stesso modo, è necessario assicurare che ci sia riproducibilità tra lotti dello stesso medicinale sperimentale utilizzato nello stesso studio o in differenti studi clinici, e che i cambiamenti durante lo sviluppo di un medicinale siano adeguatamente documentati e motivati. L'Annex 13 si applica agli studi clinici in genere, indipendentemente dalle Fasi. Non sono indicate specifiche "attenuazioni" del livello di severità delle GMP.

Aspetti importanti sono: il Product specification file, l'etichettatura dei campioni sperimentali (le confezioni di prodotti destinati a studi clinici devono riportare una serie di informazioni specifiche), le procedure di Controllo Qualità, la procedura di rilascio del lotto da parte della Persona Qualificata.

Product specification file: è il documento di riferimento per la certificazione del lotto da parte della Persona Qualificata. Contiene (anche con riferimenti ad altri documenti) tutte le informazioni necessarie per redigere istruzioni scritte dettagliate per la lavorazione, il confezionamento, le prove per la verifica del controllo di qualità, il rilascio di lotti, le modalità di conservazione e/o di spedizione di un prodotto medicinale sperimentale (IMP) (47). Deve essere costantemente aggiornato man mano che procede lo sviluppo del prodotto e deve assicurare la possibilità di risalire alle versioni precedenti. Esso dovrebbe includere, o fare riferimento ai seguenti documenti: specifiche e metodi di analisi delle materie prime; materiali di imballaggio, prodotti intermedi, sfusi e finiti; metodi e controlli "in process"; copia dell'etichetta approvata; protocolli di sperimentazione clinica e codici di randomizzazione; accordi tecnici con i committenti, dati di stabilità; condizioni di conservazione e spedizione.

L' **Annex 14** tratta specificamente della fabbricazione di prodotti derivati da sangue e plasma umani.

L' **Annex 15** si occupa delle procedure di Qualifica e convalida. "Convalida" (o "qualifica" in caso di attrezzature o ambienti) è la definizione di elementi di prova documentati, in grado di garantire, con un elevato livello di certezza, che determinati processi, procedure operative standard, attrezzature o ambienti diano luogo a un prodotto conforme alle specifiche e alle caratteristiche qualitative prestabilite; un processo è convalidato al fine di valutare se un sistema funziona efficacemente in rapporto all'impiego previsto.

È un requisito delle norme GMP che i fabbricanti individuino le attività di convalida necessarie per dimostrare il controllo degli aspetti critici delle loro particolari operazioni. Inoltre i cambiamenti significativi apportati ad impianti, attrezzature e processi, suscettibili di influenzare la qualità del prodotto, dovrebbero essere convalidati.

3.5.5.1 Validation Master Plan (piano generale di convalida)

L'Annex 15 descrive i punti chiave relativi alla qualifica e convalida in ambito farmaceutico. Il principio generale che governa qualunque "sistema" farmaceutico è che il fabbricante di medicinali è tenuto a fornire l'evidenza documentale che il "sistema" sia qualificato, che il processo produttivo, che in esso risiede, sia convalidato prima della produzione di un prodotto farmaceutico e che tale stato di Convalida sia mantenuto per mezzo di opportuni "sistemi di controllo". Il documento tratta specificatamente la qualifica degli impianti, sistemi o attrezzature e la convalida dei processi produttivi.

(47) Investigational Medicinal Product

Secondo l'Annex 15, per considerare qualificato un sistema produttivo "in uso", il fabbricante deve fornire evidenza documentale che il sistema:

- agisca con parametri operativi all'interno di limiti definiti con riferimento alle variabili critiche di processo;
- sia utilizzato da personale addestrato secondo procedure approvate;
- sia sottoposto ad operazioni di pulizia, manutenzione preventiva e calibrazione strumenti, il tutto secondo procedure approvate.

Per dimostrare l'accettabilità dei processi prima del loro impiego routinario, il punto di partenza delle operazioni di convalida consiste nel poter arrivare a documentare e dettagliare tutte le operazioni di produzione, pulizia, manutenzione e calibrazione ed identificare i parametri critici con i rispettivi limiti. La convalida riguarda i processi di produzione, primaria e secondaria, le attività connesse ai processi principali (operazioni di bonifica, metodologie di analisi...) ed i software eventualmente coinvolti. Gli studi/operazioni di convalida devono essere sostenuti da un'accurata analisi dei rischi connessi al processo, al fine di focalizzarne gli aspetti ed i parametri critici.

Qualifica: Le attività di qualifica devono fornire evidenza documentata che gli impianti/sistemi/attrezzature nuovi o in uso, sono conformi ai principi delle GMP.

Per gli impianti/sistemi/attrezzature di nuova costruzione la qualifica prevede fasi successive:- qualifica del progetto (Design Qualification – DQ); - qualifica di installazione (Installation Qualification – IQ); - qualifica di operatività (Operational Qualification – OQ); qualifica di prestazione (Performance Qualification - PQ). Per gli impianti/sistemi/attrezzature già esistenti, con processi consolidati e i cui prodotti siano da tempo sul mercato, la qualifica si riconduce ad un'analisi sistematica delle caratteristiche degli impianti/sistemi/attrezzature, delle relative criticità, delle procedure operative inerenti alla conduzione, e dei dati relativi ai lotti di medicinale prodotti nel corso degli anni, a partire dall'ultima modifica eventualmente realizzata sugli impianti/sistemi/attrezzature.

Il **Validation Master Plan** (piano generale di convalida) (VMP) è un documento di sintesi fondamentale in quanto descrive il concetto di base per il programma di validazione complessiva del sito di produzione. IL VMP deve presentare una overview dell'intera operazione di validazione, con un preciso inventario di tutto quanto - processi, ambienti, apparecchiature ecc. necessiti di una convalida. Questa overview è fondamentale per il management per programmare, per chi deve effettuare le convalide per controllare che il piano di convalida proceda nei tempi prefissati, e per gli ispettori delle varie autorità regolatorie per capire come la problematica della convalida sia gestita. Elementi fondamentali del processo di convalida che sostengono la struttura del VMP sono rappresentati da documenti di Installation Qualification (IQ), Operational Qualification

(OQ) e dai documenti di Process Validation (PV detta anche PQ - Performance Qualification) and Cleaning Validation, che ne completano la struttura.

Tutte le attività di convalida dovrebbero essere pianificate.

Il VMP dovrebbe contenere dati in merito a:

a) politica di convalida: ossia l'impegno dell'azienda in relazione al processo di convalida.

Tale impegno deve essere formalizzato con le stesse modalità utilizzate per esporre la "Politica della Qualità" nell'ambito del Sistema di Gestione della Qualità.

b) struttura organizzativa di convalida: ossia un organigramma contenente le figure chiave aziendali impegnate nel processo di convalida. Per le figure chiave inserite nell'organigramma è opportuno che sia anche presente un funzionigramma mediante il quale l'azienda formalizza i compiti del personale coinvolto nel processo di convalida;

c) sommario degli impianti, dei sistemi, delle apparecchiature e dei processi da convalidare: ossia un elenco dettagliato di ogni impianto, sistema, attrezzatura, processo da convalidare comprendente i codici identificativi e le funzioni organizzative coinvolte nella specifica operazione di convalida, per quell'impianto/sistema/attrezzatura/processo;

d) documentazione, formati e gestione degli stessi: ossia l'elenco dei documenti che l'Azienda utilizza per il processo di convalida. La documentazione dovrà essere gestita ed organizzata con le modalità stabilite dal Sistema di Gestione della Qualità dell'organizzazione. In particolare è necessario che l'organizzazione elabori un *protocollo* e rediga un *rendiconto* (report) da utilizzarsi per la qualifica e la convalida.

Il protocollo dovrà:

- specificare le fasi critiche ed i criteri d'accettazione per ogni singola operazione identificata;
- contenere in maniera specifica le modalità di esecuzione della qualifica e della convalida;
- essere formalmente approvato.

Il rendiconto dovrà:

- contenere gli opportuni riferimenti incrociati al protocollo di qualifica e/o convalida;
- contenere le considerazioni sugli eventuali scostamenti osservati rispetto al protocollo;
- sintetizzare i risultati ottenuti.

.Per i prodotti di terapie avanzate sono importanti anche gli aspetti di convalida degli ambienti controllati e classificati, delle apparecchiature di controllo, dei metodi analitici e dei metodi di pulizia.

Per la convalida dell' asepsi si utilizza un Media fill test (vedi pag. 40) per tre volte, ripetuto periodicamente due volte l'anno.

Quando viene completata con successo un'operazione di qualifica e/o convalida, è necessaria un'approvazione formale, perché si possa procedere al successivo stadio di qualifica e convalida

e) *pianificazione e calendario*: ossia un elenco mediante il quale l'organizzazione formalizza i tempi stimati per procedere alle operazioni di convalida degli impianti/sistemi/attrezzature/processi, identificati al punto c). Il documento dovrà essere aggiornato in relazione al reale stato di avanzamento delle operazioni di convalida.

f) *controllo dei cambiamenti*: ossia la formalizzazione del fatto che l'organizzazione gestirà le modifiche delle operazioni di convalida mediante la documentazione identificata al punto d) e provvederà alle opportune revisioni degli stessi documenti, così come previsto dal Sistema di Gestione della Qualità.

g) *riferimenti a documenti esistenti*: ossia l'elenco di tutte le norme, leggi, Procedure ed Istruzioni Operative di riferimento per il processo di convalida.

La convalida di processo (par. 21 dell'Annex 15 "Qualifica e Convalida") dovrebbe essere normalmente completata prima della distribuzione del medicinale (convalida prospettiva). In casi eccezionali in cui ciò non sia possibile, può essere necessario convalidare i processi durante la produzione di routine (convalida concomitante). I processi consolidati, in uso da tempo, dovrebbero anch'essi essere convalidati (convalida retrospettiva).

Controllo dei cambiamenti (change control) e riconvalida. Il controllo dei cambiamenti è un sistema formale mediante il quale rappresentanti qualificati di appropriate discipline analizzano le modifiche, proposte o già in essere, che potrebbero influenzare lo stato di convalida di impianti, sistemi, apparecchiature o processi. Lo scopo è di determinare se sia necessario prendere provvedimenti per garantire e documentare che il sistema si trovi in uno stato di convalida. La riconvalida consiste nel ripetere la convalida di un processo per garantire che le modifiche apportate al processo o all'apparecchiatura in accordo alle procedure di controllo dei cambiamenti non influenzino negativamente le caratteristiche di processo e la qualità del prodotto.

In alcuni casi i cambiamenti devono essere autorizzati dall'AIFA (es. sostituzione della Persona Qualificata)

Requisiti di Qualità farmaceutica per la produzione di prodotti per terapia cellulare somatica già consolidati nella pratica clinica. Una Linea Guida prodotta dall'Istituto Superiore di Sanità in data 2 marzo 2008, scaricabile dal sito dell'ISS e dal sito dell'AIFA (48) 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,

(48) http://www.agenziafarmaco.it/allegati/linee_guida020408.pdf oppure <http://www.iss.it/binary/bcen/cont/Qualita%20farmaceutica%20per%20la%20produzione%20di%20prodotti%20consolidati.1207136207.pdf>

e gli IRCCS che vengono autorizzati dal DM 5 dicembre 2006 a produrre i medicinali per terapia cellulare somatica.

3.5.5.2 Farmacovigilanza e Risk Management System (Annex 20)

L'efficacia clinica e le linee guida della sicurezza sono trattate nel Volume 3 della Disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea, le linee guida di farmacovigilanza per i medicinali per uso umano e veterinario nel Volume 9A. La farmacovigilanza viene definita dall'OMS come "la scienza e le attività relative alla rilevazione, la valutazione, la comprensione e la prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema legato al farmaco". Un "insieme di attività di farmacovigilanza e di interventi mirati ad identificare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ai prodotti medicinali, e la valutazione dell'efficacia di tali interventi" è definito Risk Management System nel Regolamento (CE) n. 1901/2006 (49), e nel volume 9A delle Eudralex (50). Il documento che descrive il Risk Management System, che è specifico per un particolare prodotto, è chiamato EU-Risk Management Plan (UE-RMP) che diventa parte costituente del dossier di registrazione del prodotto. Il Quality Risk Management è invece "un processo sistematico per la valutazione, il controllo, la comunicazione e la revisione dei rischi a salvaguardia della qualità lungo tutto il corso della vita del prodotto", con superamento pertanto della prassi di valutazione dei rischi a seguito dell'identificazione di un segnale.

Dal 14 febbraio 2008 le metodiche di Quality Risk Management (gestione dei rischi per la qualità) sono entrate a far parte come Annex 20 del volume 4 delle GMP europee; la loro applicazione è pertanto diventata obbligatoria nella produzione dei medicinali nei paesi della UE (51). L'applicazione di questa regola ha lo scopo di attuare un lavoro di team capace di individuare e tenere sotto controllo i rischi e le non conformità, a salvaguardia del prodotto farmaceutico in tutte le sue fasi. Una corretta e complessiva interpretazione dell'Annex 20 può essere ottenuta solamente se vista nel contesto più generale delle altre iniziative che recentemente le autorità regolatorie internazionali hanno adottato, tra queste la ICH Q8 Pharmaceutical Development e la ICH Q10 Quality Management. L' Annex 20 corrisponde alla linea guida ICH Q9 Quality Risk Management.

(49) Art. 34 Regolamento (CE) N. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004

(50) Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use .- Annex 1- Glossary

(51) Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 20 Quality Risk Management

Per assicurare coerenza, anche il Capitolo 1 delle GMP sul Quality Management è stato revisionato per includere aspetti di Quality Risk Management nella struttura del Sistema Qualità. I principi di Risk Management sono efficacemente utilizzati in molti settori di attività (es. finanza, assicurazioni, sicurezza sul lavoro, sanità); sta diventando evidente che un sistema di gestione del rischio è un elemento importante di un efficace sistema di qualità. L'obiettivo è la riduzione degli errori e dei difetti di produzione, riduzione dei rischi di contaminazione, riduzione dei guasti e miglioramento dell'affidabilità, protezione dei prodotti e dei processi dai rischi inclusi quelli chimici, microbiologici e fisici; protezione dell'ambiente dai rischi relativi ai processi produttivi.

La **sicurezza** viene definita come assenza di rischio; Il **rischio** è la combinazione (prodotto) della *probabilità* del verificarsi del *danno* e la *gravità* di tale danno (**R = P x G**). Se ne deduce che per incidere sul rischio bisogna agire sulla probabilità e sulla gravità delle conseguenze.

Il processo del Quality Risk Management è composto dalle seguenti fasi (**Figura 6**):

Risk Assessment (identificazione del rischio, analisi del rischio, valutazione del rischio);

Risk Control (riduzione del rischio, accettazione del rischio);

Risk Communication (condivisione dei rischi con la struttura in generale);

Output (risultati del processo di analisi dei rischi, piano di mitigazione dei rischi);

Risk Review (revisione e monitoraggio degli eventi).

Per analizzare gli eventi e adottare le opportune azioni di trattamento del rischio è necessario utilizzare alcune tecniche di analisi dei rischi rappresentate da:

FMEA, (failure mode and effect analysis); FMECA, (failure mode and criticality effect analysis); FTA, (failure tree analysis); HACCP, (hazard analysis critical control point); HAZOP, (hazard operability analysis); PHA, (preliminary hazard analysis).

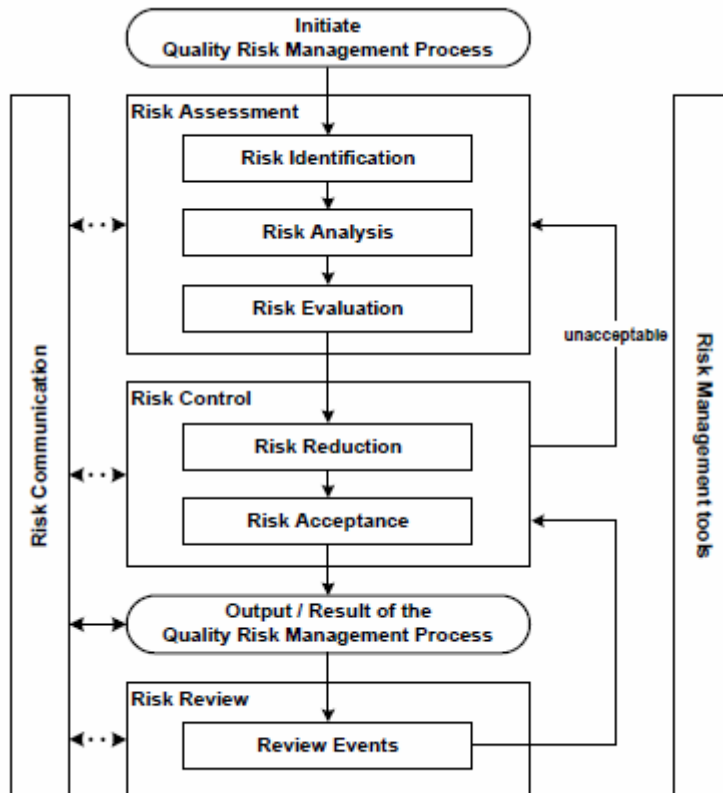


Figura 6: Schema di un processo di Quality Risk Management

Il Regolamento (CE) n. 1394/2007 sulle terapie avanzate stabilisce all' Art. 14 (Controllo dell'efficacia e delle reazioni avverse e gestione del rischio successivamente all'autorizzazione) che "1. Oltre ai requisiti di farmacovigilanza di cui agli articoli da 21 a 29 del regolamento (CE) n. 726/2004, nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio il richiedente descrive nei dettagli le misure previste per garantire il controllo dell'efficacia dei medicinali per terapie avanzate e delle reazioni avverse.

2. In particolari casi problematici, su parere dell'Agenzia la Commissione chiede che, come parte dell'autorizzazione all'immissione in commercio, venga attuato un sistema di gestione del rischio destinato ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ai medicinali per terapie avanzate, inclusa una valutazione dell'efficienza del sistema, oppure che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio svolga studi specifici successivamente all'immissione in commercio da sottoporre all'Agenzia per riesame. Inoltre, l'Agenzia può chiedere la trasmissione di relazioni supplementari circa la valutazione dell'efficienza del sistema di gestione del rischio e i risultati degli studi effettuati.

La valutazione dell'efficienza del sistema di gestione del rischio e i risultati degli studi effettuati sono inclusi nelle relazioni periodiche d'aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 24, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004”.

Inoltre, l' Art. 14 (4) del Regolamento (CE) n. 1394/2007 richiede specificamente che l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) elabori linee guida dettagliate in materia di follow-up post autorizzazione dell'efficacia e delle reazioni avverse, e di gestione del rischio, destinato ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi ai medicinali per terapie avanzate. Al fine di soddisfare questa richiesta, l'EMA ha emanato il 20 novembre 2008 la linea guida "Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products" (52) per integrare le vigenti linee guida in materia e fornire una base per lo sviluppo di future linee guida dettagliate. Le disposizioni della linea guida sono di carattere "globale", il che significa che descrivono un quadro di requisiti normativi applicabili a tutti i medicinali per TA. Questa linea guida descrive gli aspetti specifici di farmacovigilanza, la pianificazione della gestione dei rischi, il follow-up di sicurezza ed efficacia dei medicinali per TA autorizzati, così come alcuni aspetti del follow-up clinico dei pazienti trattati con tali prodotti. Le motivazioni scientifiche per le norme specifiche per la vigilanza post-autorizzazione dei prodotti medicinali per TA sono legate alla **sicurezza** e all'**efficacia**:

3.5.5.3 Rischi legati alla sicurezza del medicinale

I Medicinali per TA a causa della loro novità, della complessità e della specificità tecnica, possono portare con sé rischi non ancora conosciuti per la salute pubblica e per i singoli pazienti. Le norme specifiche descritte nella linea guida dovrebbero facilitare la diagnosi precoce di tali rischi e di fornire un quadro efficace per la mitigazione delle loro conseguenze per la salute pubblica o per i singoli pazienti. Le tipologie di rischio sono elencate nella linea guida nell'ordine cronologico: fabbricazione del prodotto, manipolazione, applicazione e follow-up clinico:

Rischi per i donatori viventi relativi alle procedure mediche /chirurgiche utilizzate durante o dopo l'approvvigionamento;

Rischi per i pazienti relativi alle caratteristiche di qualità del prodotto, in particolare:

(52) Scaricabile dal sito dell'EMA:
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/advancedtherapies/14999508enfin.pdf> e dal sito dell'AIFA http://www.agenziafarmaco.it/TERAPIE_CELLULARI

3. CONTESTO NORMATIVO PER I PRODOTTI MEDICINALI DI TERAPIA AVANZATA

- Specie di origine e caratteristiche delle cellule (e dei fluidi corporei connessi, biomateriali, biomolecole) che vengono usati durante la produzione, e dei test di sicurezza effettuati;
- Caratteristiche dei vettori per medicinali per terapia genica;
- Sostanze biologicamente attive utilizzate nella produzione (ad esempio, gli enzimi, anticorpi, citochine, sieri, fattori di crescita, antibiotici);
- Garanzia della qualità e delle caratteristiche del prodotto finito in termini di composizione definita, stabilità, attività biologica, purezza con riferimento a proteine non fisiologiche e frammenti delle stesse;
- Rischi legati a malattie trasmissibili (virale, batterica, infezioni e infestazioni parassitarie, ma anche neoplasie maligne e altri);

Rischi per i pazienti legati alla conservazione e distribuzione del prodotto, per esempio:

- Rischi connessi alla conservazione, il congelamento e lo scongelamento;
- Rischi di rottura della catena del freddo o di altro tipo di condizioni di temperatura controllata;
- Rischi relativi alla stabilità del prodotto;

Rischi per i pazienti relativi alle procedure di somministrazione, per esempio:

- Sostanze biologicamente attive utilizzate nella preparazione del prodotto prima della somministrazione (per esempio, enzimi, anticorpi, citochine, sieri, fattori di crescita, antibiotici);
- Rischi legati al condizionamento del paziente;
- Rischi delle relative procedure mediche o chirurgiche (come ad esempio anestesia, infusione, trasfusione, l'impianto, il trapianto o il metodo di applicazione, ...);
- I rischi connessi a follow-up clinico (immunosoppressione come co-terapia o, se necessario, per il trattamento delle complicanze, procedure diagnostiche, ricoveri ...);
- Rischi derivanti da errori o violazioni delle procedure standard per la somministrazione del prodotto (ad esempio modalità di somministrazione differenti tra diversi istituti sanitari / professionisti del settore sanitario con conseguenti risultati diversi);

Rischi connessi alle interazioni del prodotto con il paziente, per esempio:

- Immunogenicità indesiderate e loro conseguenze (compresa anafilassi, graft versus host disease, rigetto dell'organo trapiantato, reazioni di ipersensibilità, deficienze immunitarie, ecc ...);
- Rischi connessi sia a modificazioni genetiche sia volute che non volute delle cellule del paziente (apoptosi, cambiamento di funzione, alterazioni della crescita e/o differenziazione, neoplasie);
- Conseguenze precoci e tardive di homing, innesto, differenziazione, migrazione e proliferazione;

- Rischi legati alle infezioni, con vettori utilizzati in medicinali di terapia genica (tipo di vettori, cellule bersaglio, persistenza, potenziale di latenza e riattivazione, potenziale per l'integrazione di materiale genetico nel genoma dell'ospite, espressione prolungata del transgene, espressione alterata dei geni dell'ospite);

Rischi connessi a supporti, matrici e biomateriali (biodegradazione, fattori meccanici ...)

Rischi legati alla persistenza del prodotto nel paziente, per esempio:

- Disponibilità di procedure di soccorso o di antidoti e i loro rischi
- Complicanze tardive, in particolare tumori e malattie autoimmuni
- Considerazioni sul potenziale impatto di terapie precedenti, concomitanti o future sul prodotto, o viceversa, l'impatto del prodotto su altre terapie (per esempio, un trattamento con immunoglobuline più tardi potrebbe incidere sull'espressione del gene introdotto, tramite interazione anticorpale ...)

Rischi legati alla ri-somministrazione, ad esempio:

- Reazioni immunitarie - anafilassi, anticorpi neutralizzanti ...
- Rischi legati alla somministrazione ripetuta o a procedure chirurgiche ripetute

Rischi per i contatti stretti, per esempio: diffusione del virus, basato sulla valutazione del rischio ambientale, e le sue conseguenze

Rischi specifici genitore-figlio, per esempio:

- Rischio di integrazione nella linea germinale del transgene, o di altra trasformazione genetica della linea germinale
- Trasmissione fetale (di vettori, sostanze biologicamente attive, cellule, agenti infettivi ...)
- Esposizione transmammaria dei bambini durante l'allattamento (a vettori, sostanze biologicamente attive, cellule, agenti infettivi ...)

3.5.5.4 Problemi legati all'efficacia del medicinale

Data la natura dei medicinali per TA e le caratteristiche delle malattie che essi sono destinati a trattare, alla fine degli studi clinici pre-autorizzazione possono essere disponibili solo dati limitati di efficacia (per una dinamica lenta della malattia e degli effetti del trattamento, malattie rare ...). Pertanto, la valutazione piena dell'efficacia può avere bisogno di diversi anni di follow-up. Di conseguenza, ci potrebbero essere situazioni che richiedono che il profilo di efficacia debba essere ulteriormente studiato in un "real-setting", cioè in fase post-autorizzazione. Esempi pertinenti possono includere:

- Molti dei medicinali per TA incorporano organismi viventi. L'efficacia di tali medicinali è legata alle loro caratteristiche che cambiano dopo la somministrazione al paziente in lunghi periodi di tempo (mesi, anni, decenni). Ciò può risultare in un aumento (ad esempio la sovraespressione di un gene di interesse) o una diminuzione di efficacia, e le conseguenze per il paziente non possono essere pienamente stabilite nel corso degli

studi clinici pre-autorizzazione. Allo stesso modo, potrebbero non essere pienamente stabilite le conseguenze e la perdita di efficacia di un medicinale per TA sul decorso della malattia e le opzioni di trattamento futuro. L'immunità pre-esistente del destinatario al vettore (nel caso di medicinali per terapia genica) e la sua modifica con potenziali somministrazioni ripetute in fasi successive (individuali per ogni paziente) può di per sé alterare il decorso clinico di efficacia e sicurezza, e anche aggiungersi alla eterogeneità nel gruppo di pazienti; pertanto, potrebbe essere necessario il follow-up post-autorizzazione.

- Il tempo necessario per il nuovo tessuto per essere pienamente funzionale, dipende dal prodotto e può essere quantificato in anni. In una tale situazione la *proof of concept* (53) e un esito clinico positivo in studi clinici condotti utilizzando accettabili metodi surrogati per l'efficacia potrebbero essere sufficienti per le prove di efficacia necessari per la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, il profilo di efficacia potrebbe aver bisogno di essere confermato nella fase post-autorizzazione. In alcuni casi, l'impiego di medicinali per TA avviene una volta soltanto nella vita. La sostenibilità dell'efficacia nel corso del tempo è una questione che può essere affrontata solo da studi di follow-up di efficacia a lungo termine. Lo schema e la lunghezza di tale follow-up dipendono dalle caratteristiche del prodotto.

- L'efficacia di molti medicinali per TA in particolare è fortemente dipendente dalla qualità della procedura di somministrazione, compreso il condizionamento del paziente, il tipo di chirurgia e il follow-up clinico. Ci può essere molta diversità tra una sperimentazione clinica controllata pre-autorizzazione, e la normale assistenza sanitaria post-autorizzazione, così come tra centri sanitari diversi. Questi problemi possono essere rilevati e affrontati solo attraverso un buon sistema di follow-up di efficacia post-autorizzazione.

- Prodotti per terapia cellulare con vita limitata nel tempo possono richiedere un sistema di follow-up che controlli le dinamiche di efficacia. Ciò contribuirà a determinare la necessità di ri-applicazione del prodotto e di generare informazioni che riflettano adeguatamente i periodi di ri-applicazione richiesti nella pratica clinica.

La Direttiva 2006/86/CE della Commissione del 24 ottobre 2006 attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda "le prescrizioni

(53) Nella moderna concezione degli studi clinici le fasi I e II vengono unificate in quelli che vengono chiamati "proof of concept", test di altissimo valore scientifico con i quali, in breve tempo e con il minimo dispendio di energie, si cerca di valutare la tollerabilità, ma anche l'efficacia e la di farmaci particolarmente innovativi. Fase I in cui ci si propone di eseguire studi di tollerabilità (Massima Dose Tollerata) direttamente su pazienti (i.e. "Bridging Studies") e Fasi I/II di "proof-of-concept" su pazienti per testare l'azione di farmaci su markers clinici e biologici e di terapie avanzate. Fonte: A. Meneguez Atti Corso Fabbricazione e Caratterizzazione dei Medicinali Sperimentali per Terapie Avanzate. ISS, Roma, 30 novembre 2009.

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 umani”.

La Direttiva 2009/120/CE (54) stabilisce nell'allegato che: (1. Introduzione, comma 3) "data la natura specifica dei medicinali per terapie avanzate, può essere applicato un approccio basato sul rischio per determinare il volume dei dati sulla qualità e dei dati non clinici e clinici da includere nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, conformemente alle linee guida scientifiche relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali". I fattori di rischio che possono essere considerati comprendono: l'origine delle cellule (autologhe, allogeniche, xenogeniche), la capacità di proliferare e/o differenziarsi e indurre una risposta immunitaria, il livello di manipolazione cellulare, la combinazione delle cellule con molecole bioattive o materiali strutturali, la natura dei medicinali di terapia genica, la capacità di replicazione dei virus o microrganismi per uso in vivo, il livello di integrazione delle sequenze di acidi nucleici o dei geni nel genoma, la funzionalità a lungo termine, il rischio di oncogenicità e le modalità di somministrazione o uso.

3.5.6 Tracciabilità del paziente, del prodotto e delle sue materie prime.

La Tracciabilità è definita come “la facoltà di reperire e individuare i tessuti o le cellule in ogni fase dell’approvvigionamento, della lavorazione, del controllo e dello stoccaggio fino alla distribuzione al ricevente o al luogo di smaltimento, compresa la capacità di individuare il donatore e l’istituto dei tessuti o il centro di produzione che ricevono, lavorano o conservano i tessuti o le cellule e, a livello di strutture mediche, la capacità di individuare i responsabili che effettuano il trapianto dei tessuti o delle cellule sui riceventi; la tracciabilità comporta inoltre la facoltà di reperire e individuare tutti i dati pertinenti relativi ai prodotti e ai materiali che entrano in contatto con tali tessuti o cellule”(55).

Un sistema che consenta una completa tracciabilità del paziente, del prodotto e dei suoi materiali di partenza è fondamentale per controllare la sicurezza dei medicinali per terapie avanzate (56). L’istituzione e la gestione di tale sistema devono avvenire in modo da garantire la coerenza e la compatibilità con i requisiti di tracciabilità previsti dalla Direttiva 2004/23/CE (57), per quanto riguarda le cellule e i tessuti umani e dalla Direttiva

(54) Allegato alla direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009 che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate

(55) Direttiva 2006/17/CE della Commissione che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate prescrizioni tecniche per la donazione, l’approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani.

(56) Guideline on Human Cell Based Medicinal Products CHMP/410869

(57) Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, sulla “Definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l’approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la

2002/98/CE (58) per quanto riguarda il sangue e i suoi componenti. Il sistema di tracciabilità deve altresì rispettare le disposizioni della Direttiva 95/46/CE, relativa alla “tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati” e le relative leggi di protezione dei dati personali dei singoli Stati che recepiscono le Direttive europee.

In base all'articolo 152, dedicato alla sanità pubblica, del trattato che istituisce la Comunità Europea (trattato CE), la Comunità Europea stabilisce parametri elevati di qualità e di sicurezza per l'utilizzazione del sangue, degli organi e delle sostanze di origine umana.

La Direttiva 2004/23/CE stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di cellule e tessuti umani. Si applica ai tessuti e alle cellule, tra cui le cellule *staminali* ematopoietiche del sangue periferico, del sangue del cordone ombelicale e del midollo osseo, alle cellule riproduttive (ovuli, sperma), ai tessuti e alle cellule fetali e alle cellule staminali adulte ed embrionali. La direttiva esclude dal suo ambito il sangue e i suoi prodotti (diversi dalle cellule progenitrici ematopoietiche), gli organi umani e gli organi, i tessuti o le cellule d'origine animale. (Attualmente, il sangue e i suoi prodotti sono regolamentati dalle direttive 2001/83/CE e 2000/70/CE, dalla raccomandazione 98/463/CE e dalla direttiva 2002/98/CE) Sono inoltre esclusi dall'applicazione della direttiva 2004/23/CE i tessuti e le cellule utilizzati per il trapianto autologo (tessuti rimossi e trapiantati nuovamente sullo stesso individuo) nell'ambito dello stesso intervento e non soggetti ad un processo d'inserimento in una banca. La direttiva 2004/23/CE non disciplina la ricerca che fa uso di tessuti e cellule umani, ad esempio per fini diversi dall'applicazione al corpo umano, come la ricerca in vitro o su modelli animali. Solo le cellule e i tessuti che, nel corso di esperimenti clinici, sono applicati al corpo umano, devono corrispondere alle norme di qualità e sicurezza definite nella suddetta direttiva.

La Direttiva 2004/23/CE è suddivisa in quattro parti distinte: A) Disposizioni generali: campo d'applicazione, obblighi delle autorità degli Stati membri; B) Aspetti tecnici: selezione e valutazione dei donatori, approvvigionamento dei tessuti e delle cellule, qualità e sicurezza della lavorazione, dello stoccaggio e della distribuzione; C) Scambio

conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. Recepita in Italia da Decreto legislativo 6 novembre 2007 n 191 “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”.

(58) Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti.

d'informazioni, relazioni e sanzioni; D) Disposizioni finali: consultazione dei comitati, adeguamento al progresso tecnico.

In Italia Il DLgs n°191 del 6 novembre 2007 “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” all'art. 8 – Tracciabilità - stabilisce che:

“1. Con apposito decreto di recepimento di direttive tecniche europee adottato dal Ministero della salute...*(omissis)* ...sono fissate le disposizioni necessarie a garantire per tutti i tessuti e le cellule prelevati, lavorati, stoccati o distribuiti sul territorio nazionale la tracciabilità del percorso dal donatore al ricevente e viceversa. Tale tracciabilità riguarda anche le informazioni concernenti prodotti e materiali che entrano in contatto con i medesimi tessuti e cellule.

2. Con il medesimo decreto di cui al comma 1 è istituito un sistema di individuazione dei donatori, che assegna un codice unico a ciascuna donazione e a ciascuno dei prodotti da essa derivati.

3. Tutti i tessuti e le cellule sono resi identificabili tramite un'etichetta contenente le informazioni o i riferimenti che ne consentono il collegamento con le fasi di cui all'articolo 28, comma 1, lettere f) e h) (59).

4. Gli istituti dei tessuti conservano i dati necessari ad assicurare la tracciabilità in tutte le fasi. I dati richiesti ai fini della completa tracciabilità sono conservati per un periodo minimo di trenta anni dopo l'uso clinico. L'archiviazione dei dati può avvenire anche in forma elettronica.

5. Con il decreto di cui al comma 1 sono anche fissati, nel rispetto della normativa vigente e delle indicazioni formulate in sede europea, i requisiti di tracciabilità per tessuti e cellule, così come per prodotti e materiali che entrano in contatto con i predetti tessuti e cellule e che possono influenzarne qualità e sicurezza.

6. Con apposito decreto di recepimento di direttive tecniche europee adottato dal Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, è data attuazione alle procedure volte a garantire la tracciabilità a livello comunitario, formulate in sede europea.”

Il Regolamento (CE) n. 1394/2007 integra la direttiva 2004/23/CE con prescrizioni supplementari. Ove i medicinali per terapie avanzate contengano cellule o tessuti umani, la Direttiva 2004/23/CE si applica unicamente per quanto riguarda la donazione,

(59) Articolo 28, comma 1 lettera f) Procedure per l'approvvigionamento di cellule e/o tessuti e ricevimento all'istituto dei tessuti; lettera h) lavorazione, stoccaggio e distribuzione di tessuti e cellule

l'approvvigionamento e il controllo, in quanto gli altri aspetti sono contemplati dal Regolamento (CE) N. 1394/2007.

In particolare, per quanto riguarda la tracciabilità, il Regolamento (CE) N. 1394/2007 stabilisce che (art. 15):

“1. Il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per Terapia Avanzata istituisce e gestisce un sistema che garantisca la tracciabilità del prodotto individuale, dei materiali di partenza e delle materie prime, incluse tutte le sostanze che entrano in contatto con le cellule o i tessuti, attraverso l'origine, la fabbricazione, l'imballaggio, il magazzinaggio, il trasporto e la consegna all'ospedale, all'istituto o all'ambulatorio privato in cui il prodotto è utilizzato (60).

2. L'ospedale, l'istituto o l'ambulatorio privato in cui il prodotto di Terapia Avanzata è utilizzato istituisce e gestisce un sistema per la tracciabilità del paziente e del prodotto. Tale sistema contiene particolari sufficienti a consentire il collegamento di ogni prodotto al paziente che l'ha ricevuto e viceversa.

3. Ove un medicinale per Terapia Avanzata contenga cellule o tessuti umani, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al pari dell'ospedale, dell'istituto o dell'ambulatorio privato in cui il prodotto è utilizzato, garantisce che il sistema di tracciabilità allestito conformemente ai paragrafi 1 e 2 del presente articolo sia complementare e compatibile con le prescrizioni di cui agli articoli 8 e 14 della direttiva 2004/23/CE relativamente a cellule e tessuti umani diversi dalle cellule ematiche e agli articoli 14 e 24 della direttiva 2002/98/CE relativamente alle cellule ematiche d'origine umana.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conserva i dati di cui al paragrafo 1 per un minimo di 30 anni dopo la data di scadenza del prodotto oppure per un periodo più lungo ove richiesto dalla Commissione come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.”

La Linea Guida AIFA in vigore dal 05.03.2007 per le ispezioni ai produttori di medicinali per terapie avanzate e per terapia cellulare somatica (documento che riassume i punti principali da esaminare durante le ispezioni ai produttori) dispone per quanto riguarda la Tracciabilità che:

"70. Deve essere realizzato un sistema che consenta la tracciabilità di tutti i MTA (Medicinali per Terapie Avanzate) dal donatore al ricevente finale, comprese le fasi di trasporto e consegna.

(60) Questo concetto è stato successivamente ribadito dalla Direttiva 2009/120/CE (in cui la parola origine è sostituita da approvvigionamento)

71. Ciascun lotto di prodotto finito è etichettato con un codice in grado di collegarlo al donatore e a tutta la documentazione pertinente. L'etichettatura riporta tutti i dati necessari ad assicurare la tracciabilità dal donatore al ricevente e viceversa."

NOTA: Per ottemperare all'obbligo della tracciabilità in modo efficiente ed efficace, è necessario utilizzare idonei sistemi di codifica che consentano la tracciabilità completa dal donatore al prodotto al ricevente. Per le banche dei tessuti è oggi disponibile la tecnologia di Identificazione a Radio Frequenza (RFID), completa di un adeguato software gestionale (61). RFID (62) è una tecnologia per l'identificazione automatica di oggetti, animali o persone (AIDC Automatic Identifying and Data Capture) basata sulla capacità di memorizzare e accedere a distanza a tali dati usando dispositivi elettronici (chiamati TAG o transponder) che sono in grado di rispondere comunicando le informazioni in essi contenute quando "interrogati"; sono in pratica un sistema di lettura "senza fili". Il sistema RFID si basa sulla lettura a distanza di informazioni contenute in un tag RFID usando dei lettori RFID. Il TAG è applicato ad ogni confezione di tessuto. Questo sistema consente di attribuire numerose informazioni univoche ai tessuti/prodotti, di identificarli riducendo al minimo le possibilità di errore e favorisce un continuo monitoraggio delle giacenze e delle scadenze.

In Italia la vigilanza delle cell factories che utilizzano come materiali di partenza cellule e tessuti di origine umana deve essere sviluppata in collaborazione tra il Centro Nazionale Trapianti (CNT) e l'AIFA. Questo significa approntare un sistema che consenta, in caso di necessità, una rapida segnalazione di eventuali eventi e reazioni avverse gravi garantendo la possibilità di rintracciare tempestivamente il prodotto in tutte le sue fasi, i materiali e i pazienti che ne sono venuti in contatto. Il CNT ha già da tempo in atto un sistema per la gestione di eventi e reazioni avverse gravi per le cellule e i tessuti, che si integrerà con il sistema di biovigilanza del farmaco, oltre che nel sistema ispettivo di vigilanza alle strutture. In quest'ottica il CNT, su mandato delle Regioni, ha coordinato e sviluppato la stesura di "*Linee Guida riferite alla donazione, al prelievo, al controllo, alla tracciabilità dei tessuti e delle cellule umani destinati alla produzione di medicinali per terapia avanzata per applicazione sull'uomo ed alla notifica di reazioni ed eventi avversi gravi*" (ottobre 2008) e ha elaborato e raccolto un questionario di censimento delle *cell factories* esistenti in Italia, censendone 26, al fine di approntare una strategia comune

(61) Fonte: <http://www.btm.ior.it/>

(62) Fonte: Wikipedia. L'Enciclopedia libera.

condivisa tra i diversi organismi coinvolti (Regioni, CNT, AIFA) per la gestione in sicurezza di queste strutture e di questi prodotti (63).

3.5.7 Autorizzazione alla produzione e al rilascio di medicinali per terapie avanzate

Secondo il Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, art. 50, l'autorizzazione alla produzione e al rilascio è fornita dall'AIFA dopo ispezione. "1. Nessuno può produrre sul territorio nazionale, anche a solo scopo di esportazione, un medicinale senza l'autorizzazione dell'AIFA, la quale è rilasciata previa verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecnico-industriali conformi a quanto previsto dalle lettere b) e c) del comma 2". Un'officina farmaceutica deve essere conforme alle prescrizioni delle GMP e alle rilevanti linee guida Comunitarie ed internazionali (PIC/S) (64).

I documenti pre-ispettivi da fornire all'AIFA consistono in:

- relazione tecnica aggiornata sull'officina farmaceutica (Site Master File), ai sensi del D.M. 18/03/1996 comprensiva di:
 - organigramma (figure chiave);
 - planimetrie con l'indicazione dei flussi di personale e materiali nei reparti produttivi; planimetrie con classificazione degli ambienti, nel caso di produzioni in aree controllate;
 - elenco attrezzature di produzione ed apparecchiature di controllo;
 - Validation Master Plan ed elenco delle convalide;
 - elenco Procedure Operative Standard;
- lista dei medicinali fabbricati nell'officina, con l'indicazione degli estremi delle autorizzazioni
- lista dei reclami ricevuti negli ultimi due anni con schema riassuntivo delle tipologie e dell'esito;
- descrizione dei sistemi informatici con impatto GMP utilizzati in officina e relativo piano di convalida.

3.5.7.1 Site Master file

E' scaricabile dal sito della PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/Cooperation Scheme) www.picscheme.org e dal sito dell'AIFA www.agenziafarmaco.it; il Site Master

(63)Nanni Costa A.. Trapianto e terapie cellulari: l'interfaccia. Atti del Convegno Terapia cellulare e cell factories. Roma 16 ottobre 2009

(64) vedi Linea Guida per le ispezioni ai produttori di medicinali per terapie avanzate e per terapia cellulare somatica. www.agenziadelfarmaco.it

File (SMF) contiene specifiche informazioni relative al sistema di Assicurazione della qualità, di produzione e di controllo della qualità, consente di mantenere aggiornata la descrizione della struttura e dei processi che in essa si svolgono, consente al team ispettivo che svolgerà l'ispezione di documentarsi adeguatamente circa le caratteristiche globali della struttura e della gestione in atto nel sito.

Il SMF deve essere un documento conciso ma completo e gestito come un documento della qualità; deve contenere delle planimetrie che indichino la disposizione dei locali e delle varie fasi della produzione e del controllo; indicazioni amministrative, atti di nomina della Persona Qualificata, indirizzi, sede di produzione e sede legale.

Lo schema del SMF segue quello delle GMP:

C.1: general information

C.2 personnel

C.3 premises and equipments

C.4 documentation

C.5 production

C.6 quality control

C.7 contract manufacture and analysis

C.8 distribution, complaints and product recall

C.9 self inspection

3.8 Sperimentazione clinica

Anche la fabbricazione di medicinali per prove cliniche deve essere effettuata in una *cell factory* autorizzata dall'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) a seguito di visita ispettiva che ne attesti la conformità alle Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP).

Dopo le prime osservazioni sperimentali, in cui si prospettano applicazioni terapeutiche, si procede con un'estesa fase pre-clinica nella quale si devono accertare la sicurezza e l'efficacia del medicinale tramite studi "in vitro" e su animali da laboratorio (studi "in vivo"). Se i dati sperimentali ottenuti sono sufficienti si procede alle fasi di Sperimentazione clinica: dapprima la fase I, con l'obiettivo di indagare la tossicità del medicinale per determinarne il grado di sicurezza, successivamente le fasi II e III, per dimostrarne l'efficacia. Parallelamente procede il perfezionamento del processo produttivo del medicinale, prima su scala ridotta e poi su scala industriale (65).

(65)Galli M.C., Migliaccio G.e Carella C. Atti del Convegno Terapia cellulare e cell factories. Roma 19 ottobre 2009. <http://cellfactories.accmmed.org/>

Le prove cliniche per medicinali per terapie avanzate (66) devono essere svolte conformemente ai principi fondamentali e alle prescrizioni etiche di cui alla direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, in Italia recepita dal Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (67). La Good Clinical Practice (o GCP), è uno standard internazionale di etica e di qualità necessarie alla progettazione, alla conduzione, alla registrazione ed alle modalità di relazione degli studi clinici che interessano soggetti umani. In Italia le linee guida di GCP sono state per la prima volta recepite dalla legislazione nazionale con il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997 (68), mentre le ultime direttive comunitarie in materia sono state recepite con il Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 (67), e successive modificazioni, e con il Decreto legislativo 6 novembre 2007 n. 200 (69), che attua la Direttiva 2005/28/CE (70). La Direttiva 2005/28/CE stabilisce i principi di buona pratica clinica e le linee guida dettagliate conformi a tali principi, ai sensi dell'art. 1, paragrafo 3, della Direttiva 2001/20/CE. La Direttiva 2005/28/CE prevede, tra l'altro (71), che per l'applicazione dei principi, delle linee guida e dei requisiti relativi alle sperimentazioni cliniche di carattere non commerciale, realizzate dai ricercatori senza la partecipazione dell'industria farmaceutica, gli Stati membri possano introdurre norme specifiche in considerazione della particolarità di queste sperimentazioni, garantendo comunque il raggiungimento degli obiettivi di protezione dei diritti dei pazienti che partecipano alla sperimentazione nonché la corretta applicazione dei principi di buona pratica clinica. L'art. 2 della Direttiva 2005/28/CE stabilisce anche che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti della sperimentazione devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

La normativa italiana prevede che l'autorizzazione alla sperimentazione di fase I sia concessa dal Comitato etico locale sulla base di un parere favorevole (72) espresso da

(66) Regolamento n 1394/2007 considerazione (16)

(67) Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

(68) Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997. GU del 18 agosto 1997, n.191. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali

(69) Decreto legislativo 6 novembre 2007 n. 200 che attua la Direttiva 2005/28/CE della Commissione 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"

(70) Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005 che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali

(71) Considerazione n. 11 della Direttiva 2005/28/CE

(72) DPR 21 settembre 2001, n. 439 Art. 2 Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali

una Commissione istituita presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (73). Tale Commissione rilascia il proprio parere in merito ai requisiti dei prodotti farmaceutici e ne accerta la loro innocuità prima della sperimentazione clinica sull'uomo. La domanda di accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici, oltre che alla commissione ISS, deve essere trasmessa dal richiedente al Ministero della sanità. Il dossier da sottoporre per l'autorizzazione prevede i seguenti capitoli (74): descrizione generale, documentazione sulla qualità, documentazione sulla inattivazione/rimozione virale (se applicabile), documentazione sulla farmacologia, documentazione sulla tossicologia generale e safety farmacologica, documentazione sulla mutagenesi, documentazione clinica. In particolare per i prodotti per terapia cellulare somatica (non è ancora inserita l'ingegneria tissutale come settore a sé stante), la documentazione sulla qualità dovrà includere: la descrizione del processo di produzione e delle manipolazioni estensive che si intendono effettuare; le identificazioni dei componenti cellulari, dei terreni di mantenimento e dell'attività biologica desiderata per il prodotto per terapia cellulare; la descrizione dei materiali ausiliari ed additivi utilizzati durante il processo di produzione ma non presenti nel prodotto finale; la descrizione degli apparati utilizzati e della tipologia degli ambienti da dedicare alla preparazione ed alla somministrazione del prodotto; i controlli di qualità e sicurezza effettuati durante il processo di produzione.

La preparazione del prodotto dovrà avvenire nel rispetto delle norme GMP ed in ottemperanza a queste norme il dossier di autorizzazione dovrà contenere una documentazione riguardante l'analisi dei rischi legati al processo di produzione e la convalida del processo di produzione stesso (75) Per i prodotti per terapia genica e terapia cellulare somatica, la documentazione richiesta è indicata nelle linee guida pubblicate sul notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

Al fine di tener pienamente conto delle caratteristiche tecniche specifiche dei medicinali per TA era necessario (76) un adeguamento della direttiva 2005/28/CE (70) fissando norme concepite appositamente. Il Regolamento n. 1394/2007 sulle terapie avanzate all'art. 4 (Prove cliniche) afferma che:

(73) Con art.2 del Decreto legislativo 211/2003 l'Istituto Superiore di Sanità diviene Autorità Competente per l'autorizzazione della sperimentazione di farmaci di nuova istituzione e successivamente con il D.L.vo del 6 novembre 2007 art.35, per tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I, comprendendo di conseguenza anche le cosiddette "No First in Human".

(74) Decreto 26 aprile 2002. Istituto Superiore di Sanità. Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto Superiore di Sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del D.P.R. 21 settembre 2001, n. 439.

(75) Giordano R. Iter di un protocollo clinico sperimentale di terapia cellulare somatica. Atti del XXVIII Congresso SIFO, Rimini 8-11 ottobre 2007. Giornale italiano di Farmacia clinica, 21, 3, 2007

(76) Regolamento n 1394/2007 considerazione (16)

"1. Ai prodotti di ingegneria tissutale si applicano le norme di cui all'articolo 6 (*Comitato etico*), paragrafo 7 (77), e all'articolo 9 (*Inizio di una sperimentazione clinica*), paragrafi 4 (78) e 6 (79), della direttiva 2001/20/CE per quanto riguarda i medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica.

2. Previa consultazione dell'Agenzia, la Commissione elabora linee guida dettagliate sulla buona pratica clinica propria dei medicinali per terapie avanzate."

Per quanto riguarda la terapia cellulare, nel 2008 è stata pubblicata la linea guida "Human cell-based medicinal products (CHMP/410869/06)" che approfondisce i criteri e i parametri ritenuti necessari per preparare il dossier (IMPD: Investigational Medicinal Product Dossier) per l'Autorizzazione all'immissione in commercio. In particolare (65), viene introdotto per la prima volta il concetto di "analisi del rischio" come metodo per identificare quali studi sono necessari, fornendo una lista di fattori che possono aumentare o ridurre il rischio collegato al medicinale di terapia cellulare. Inoltre in essa sono definiti termini come farmacodinamica o farmacocinetica applicati a prodotti contenenti cellule vive, e sono descritti i possibili studi di sicurezza necessari. Gli aspetti maggiormente innovativi riguardano le definizioni di *identità* e di *potenza biologica* per un medicinale contenente cellule, nonché le metodologie che possono essere utilizzate dal ricercatore per definirle nel caso del suo specifico prodotto.

(77) Art 6 Par 7: Non è ammessa alcuna proroga del termine di 60 giorni di cui al paragrafo 5 ("Il comitato etico dispone di un termine di 60 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda presentata nella forma prescritta, per comunicare al richiedente e all'autorità competente dello Stato membro interessato il proprio parere motivato"), fatte salve le sperimentazioni che comportino medicinali per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, nonché tutti i medicinali che contengano organismi geneticamente modificati, nel cui caso è ammessa una proroga massima di 30 giorni. Per tali prodotti, il termine di 90 giorni può essere prorogato di altri 90 giorni in caso di consultazione di un gruppo o di un comitato, secondo le regole e le procedure dello Stato membro interessato. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di durata dell'autorizzazione.

(78) Art 9, Par 4: L'esame di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta da parte dell'autorità competente di cui al paragrafo 2 deve concludersi quanto prima possibile e non può superare i 60 giorni. Gli Stati membri possono, nel loro ambito di competenza, stabilire un termine inferiore a 60 giorni se ciò corrisponde alla prassi in essi seguita. L'autorità competente può tuttavia comunicare allo sponsor prima della scadenza di detto termine di non avere obiezioni. Non è ammessa un'ulteriore proroga del termine di cui al primo comma, fatte salve le sperimentazioni che comportino il ricorso ai medicinali elencati nel paragrafo 6 per i quali è ammessa una proroga massima di 30 giorni. Per tali prodotti, il termine di 90 giorni può essere prorogato di altri 90 giorni in caso di consultazione di un gruppo o di un comitato secondo le regole e le procedure dello Stato membro interessato. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite per la durata del termine di autorizzazione.

(79) Art 9, Par 6: Sono soggette ad autorizzazione scritta prima dell'inizio le sperimentazioni cliniche che comportino il ricorso a medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, compresa la terapia cellulare xenogenica, nonché a tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati. Non possono essere effettuate sperimentazioni di terapia genica che portino a modifiche dell'identità genetica del soggetto.

3.9 Iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche con terapia cellulare somatica in Italia

Procedura autorizzativa di una sperimentazione clinica di fase I (first in man)

Il Promotore deve acquisire (80):

- Autorizzazione (parere sull'ammissibilità) da parte della Commissione preposta presso l'Istituto Superiore di Sanità in base agli accertamenti dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione
- Studi *monocentrici*: parere unico sul protocollo clinico sperimentale da parte dell'unico Comitato Etico;
- Studi *multicentrici*: parere unico sul protocollo clinico sperimentale da parte del Comitato Etico coordinatore + accettazione/rifiuto del parere unico da parte dei Comitati Etici satelliti
- Contratto economico (ove applicabile) con il responsabile della struttura sanitaria (Direttore Generale) in cui si vuole condurre la sperimentazione

Procedura autorizzativa di una sperimentazione clinica di fase I (non first in man) o II o III o IV o bioequivalenza/biodisponibilità

Il Promotore deve acquisire (80):

Autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco

- Studi *monocentrici*: parere unico sul protocollo clinico sperimentale da parte dell'unico Comitato Etico;
- Studi *multicentrici*: parere unico sul protocollo clinico sperimentale da parte del Comitato Etico coordinatore + accettazione/rifiuto del parere unico da parte dei Comitati Etici satelliti
- Contratto economico (ove applicabile) con il responsabile della struttura sanitaria (Direttore Generale) in cui si vuole condurre la sperimentazione

3.9 Personale. Formazione e qualifica.

La creazione e il mantenimento di un soddisfacente sistema di Assicurazione della qualità e della corretta fabbricazione dei medicinali si basa sulle persone. Per questo motivo è necessario poter disporre di personale qualificato, in numero sufficiente, e le responsabilità individuali devono essere chiaramente comprensibili e registrate. Tutto il personale deve essere consapevole dei principi della GMP che lo riguarda e ricevere una formazione sia all'atto dell'assunzione sia continua nel tempo, commisurata alle esigenze e comprensiva delle istruzioni sulle pratiche igieniche necessarie (81).

(80) http://www.agenziafarmaco.it/allegati/iter_autorizzativo_sperimentazioni_cliniche_terapia_cellulare.pdf

(81) EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines Part I - Basic Requirements for Medicinal Products Chapter 2 Personnel

3.9.1 Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione

La normativa europea prevede che ciascun lotto di prodotto finito deve essere certificato da una **persona qualificata** (PQ) all'interno della Comunità Europea (CE) o nell'Area Economica Europea (AEE) prima di essere destinato alla vendita o alla fornitura nella CE/AEE o all'esportazione (82). In Italia in accordo alle normative europee il titolare dell'autorizzazione alla produzione di medicinali deve avvalersi di almeno una PQ e di ulteriore personale qualificato in base all' art. 52 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 (83) che recita: "1. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione di medicinali deve avvalersi di almeno una persona qualificata e dell'ulteriore personale qualificato di cui al comma 10. 2. La persona qualificata svolge la sua attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione può svolgere anche le funzioni di persona qualificata se ha i requisiti richiesti dal presente articolo. 3. L'AIFA riconosce l'idoneità della persona qualificata che possiede i seguenti requisiti: (*..omissis: seguono i titoli di studio ed esperienza pratica*). 8. La persona qualificata: a) vigila che ogni lotto di medicinali sia prodotto e controllato con l'osservanza delle norme di legge e delle condizioni imposte in sede di autorizzazione alla immissione in commercio del medicinale; b) controlla che, nel caso di medicinali di provenienza da paesi non appartenenti alla Comunità economica europea, ogni lotto di produzione importato è oggetto di un'analisi qualitativa completa (*..omissis*) c) attesta su apposita documentazione (*omissis*) le operazioni di cui alle lettere a) e b); d) è responsabile (*..omissis*) della tenuta della documentazione (*..omissis*); e) comunica immediatamente all'AIFA e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarità rilevata nel medicinale che è già stato immesso in commercio; f) collabora attivamente alle ispezioni effettuate dall'autorità sanitaria ai sensi del presente decreto ed effettua le operazioni richieste dalla stessa; g) vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali di cui è responsabile. 9. La persona qualificata non può svolgere la stessa funzione in più officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dell'officina principale. 10. La persona qualificata è coadiuvata almeno dal personale qualificato previsto dal capo II del presente titolo e dalle norme di buona fabbricazione."

(82) Allegato 16 della Guida alle norme di buona fabbricazione (NBF) dell'UE Titolo: Certificazione da parte di una persona qualificata e rilascio di lotti

(83) Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE

La Persona Qualificata è, in sintesi, la persona che si assume la responsabilità personale e legale di certificare che ciascun lotto di prodotto è stato prodotto in accordo con le autorizzazioni commerciali e con le GMP.

L'ulteriore personale qualificato è definito all' Art. 64 del capo II: "Personale. 1. In ogni sito produttivo il produttore dispone di sufficiente personale dotato di competenza e qualifiche idonee per realizzare l'obiettivo di garantire la qualità farmaceutica. 2. I compiti del personale direttivo e di controllo, compresa la persona qualificata responsabile dell'applicazione e della messa in opera delle norme di buona fabbricazione, sono specificati in appositi mansionari. I livelli di responsabilità sono definiti in un organigramma. Organigrammi e mansionari sono approvati ai sensi delle procedure interne del produttore. 3. Al personale di cui al comma 2 sono conferiti i poteri necessari per il corretto esercizio delle sue funzioni. 4. Il personale riceve una formazione iniziale e permanente, di cui è verificata l'efficacia, vertente in particolare sulla teoria e la pratica dell'assicurazione della qualità e delle norme di buona fabbricazione ed eventualmente su specifici requisiti della produzione dei medicinali sperimentali. 5. Sono organizzati e seguiti corsi di igiene adeguati alle attività da svolgere. Essi riguardano soprattutto la salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale."

Nella Linea Guida AIFA per le ispezioni ai produttori di medicinali per terapie avanzate inoltre si afferma che: "*Omissis*.. Vi deve essere un programma di aggiornamento continuo del personale almeno sulle tematiche richieste dalle GMP, con registrazione degli argomenti, copia del materiale didattico, verifica della frequenza e valutazione dell'apprendimento (84)

(84) Linea Guida AIFA per le ispezioni ai produttori di medicinali per terapie avanzate e per terapia cellulare somatica D.S.Q./12 Rev. 1 del 01.10.2007

4. COSTRUZIONE DI UN SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ ORIENTATO AL MIGLIORAMENTO

Per chi intenda costruire un Sistema Qualità conforme alle norme ed eventualmente farlo certificare, è necessario aver chiaro cosa sia necessario fare ed in quale sequenza. Indipendentemente dal tipo di attività per l'implementazione di un corretto Sistema Qualità, le attività da svolgere sono sostanzialmente le stesse, anche se con un diverso sviluppo dei vari aspetti, legati alla specifica tipologia ed alla complessità dell'organizzazione.

L'impostazione di un sistema qualità comporta:

- definire gli obiettivi,
- designare il responsabile del "Progetto Qualità",
- acquisire le conoscenze necessarie,
- coinvolgere le funzioni interessate,
- analizzare la situazione esistente,
- pianificare il "Progetto Qualità",
- preparare i documenti del Sistema Qualità,
- verificare, riesaminare ed adeguare il sistema.

L'obiettivo di tutte le norme ISO, della serie 9000, è quello di controllare tutte le fasi del processo che genera il prodotto o il servizio e non, come a volte erroneamente si ritiene, il controllo di qualità del prodotto o del servizio. La certificazione di qualità non deve essere confusa con la certificazione di conformità di un prodotto, che garantisce invece che detto prodotto sia adatto all'uso previsto e non produca effetti dannosi. La Certificazione del Sistema qualità, nasce dalla volontà dell'organizzazione di far "giudicare" da un Ente o Istituto di Certificazione, che tutte le azioni di controllo nell'intera filiera produttiva, indicate nei propri documenti della qualità (manuale, procedure, istruzioni ecc.), siano conformi e rispondenti alle norme di riferimento e, soprattutto, recepite, attuate e consolidate all'interno dell'organizzazione.

Con l'emissione della serie UNI EN ISO 9000:2000 (detta Vision 2000), nacque la correlazione del concetto di qualità certificata con quello di qualità percepita e della soddisfazione del cliente. Per la prima volta vennero introdotti i concetti di processo, sistema e interazione di processi.

Nella norma UNI EN ISO 9004:2000 (e 9000:2005) sono stati definiti gli otto principi di gestione per la qualità:

1. orientamento al cliente
2. leadership

3. coinvolgimento del personale
4. approccio per processi
5. approccio sistemico alla gestione
6. miglioramento continuo
7. decisioni basate sui dati di fatto
8. rapporti di reciproco beneficio coi fornitori.

In questi anni è in corso una nuova revisione delle norme della qualità.

Attualmente la famiglia è composta da due gruppi di norme:

- 1) le norme usate per la certificazione e per scopi contrattuali (ISO 9001 che definisce i requisiti dei sistemi qualità)
- 2) le norme usate per fini interni all'organizzazione che vuole dotarsi di un sistema di gestione per la qualità, come linee guida per la sua costruzione (ISO 9000 che descrive la terminologia e i principi essenziali dei sistemi di gestione qualità e della loro organizzazione, ISO 9004 che è una linea guida per il miglioramento delle prestazioni delle organizzazioni, ISO 19011 che è una linea guida per gli audit (85).

La norma ISO 9001 è strutturata in 4 clausole (paragrafi) fondamentali (86), corrispondenti alle 4 categorie essenziali di requisiti della gestione per la qualità nel quadro dell'approccio per processi e precisamente (**Figura 7**):

- una clausola introduttiva sul sistema di gestione per la qualità (clausola 4) che definisce i requisiti generali sulla struttura e documentazione del sistema.
- le responsabilità della direzione (clausola 5);
- la gestione delle risorse (clausola 6);
- la realizzazione dei prodotti (clausola 7);
- le misurazioni, analisi e miglioramenti (clausola 8).

Per governare i processi e per soddisfare sempre gli utilizzatori dei medicinali per TA (i "clienti") lo strumento giusto è l'applicazione del miglioramento continuo che sta alla base della Gestione per la Qualità.

(85) UNI EN ISO 19011:2003 Linee guida per gli audit dei sistemi di gestione per la qualità e/o di gestione ambientale

(86) Fonte: Thione L.. Guida alla Progettazione, Realizzazione, Valutazione e Miglioramento dei Sistemi di Gestione per la Qualità in conformità alle Norme della Serie ISO 9000:2000. Sincert, 2003.

I processi in questione sono, sia quelli connessi alla realizzazione del prodotto aventi ricadute dirette sul cliente finale dell'organizzazione (il paziente) (cioè i processi "primari", es. pianificazione della realizzazione del prodotto di TA, processi relativi al materiale biologico fornito dai pazienti, processi inerenti progettazione e sviluppo di nuovi prodotti), sia quelli definiti di "supporto", quali le attività di direzione, la gestione delle risorse, le misurazioni e i miglioramenti. L'efficace gestione dei processi può richiedere la disponibilità di procedure documentate in aggiunta a quelle "obbligatorie" previste dalla norma. Inoltre, se un'organizzazione esternalizza processi che influenzano la conformità dei prodotti ai requisiti applicabili (**attività in outsourcing** ad es. servizi di sterilizzazione di materiali, servizi di manutenzione di apparecchiature critiche, analisi di controllo qualità e microbiologiche ecc), deve comunque assicurare la supervisione ed il controllo degli stessi, dandone evidenza oggettiva nell'ambito del proprio sistema di gestione della qualità.

4.2 Requisiti relativi alla documentazione

Per quanto attiene ai documenti che descrivono e regolano la struttura ed il funzionamento dell'organizzazione (87) e, come tali, si evolvono con l'evoluzione della organizzazione stessa, la norma richiede, innanzi tutto la disponibilità di:

- dichiarazioni documentate sulla politica e sugli obiettivi per la qualità;
- manuale qualità (che può incorporare le dichiarazioni di cui sopra);

La norma richiede poi, esplicitamente, le seguenti **procedure documentate**:

- tenuta sotto controllo dei documenti;
- tenuta sotto controllo delle registrazioni relative alla qualità;
- verifiche ispettive interne;
- tenuta sotto controllo dei prodotti non conformi
- azioni correttive;
- azioni preventive

Altre procedure documentate possono risultare necessarie all'organizzazione per gestire efficacemente i processi rientranti nell'ambito del sistema di gestione per la qualità.

Nell'ambito dei documenti del SGQ, sono inoltre richiesti i:

- documenti di processo (documenti necessari per assicurare la pianificazione, il funzionamento ed il controllo dei processi).

Infine, con riferimento ai documenti di identificazione dello Stato del sistema ad un determinato istante, sono richieste le necessarie:

- registrazioni.

(87) vedi anche le corrispondenti regole GMP del Volume 4 EU Capitoli generali: parte I - Requisiti di base per i prodotti medicinali Capitolo 4 Documentazione

Suddetta documentazione può essere in qualsiasi forma (cartacea ed elettronica) ed utilizzare qualsiasi tipo di supporto.

4.3 Manuale della Qualità

Il Manuale della qualità (MQ) deve essere redatto ed emesso sotto l'autorità della direzione; indipendentemente dal suo formato ed estensione, il MQ deve fornire una immagine chiara ma sintetica, dell'approccio dell'organizzazione alla Gestione per la qualità e, ove rivolto anche a fini certificativi, deve contenere tutti gli elementi necessari a consentire all'organismo di certificazione di maturare una prima opinione in ordine alla maggiore o minore conformità del SGQ ai requisiti della norma, identificare gli aspetti salienti del sistema e predisporre, in modo ottimale, le attività di valutazione. Un MQ deve essere preferibilmente strutturato nei punti seguenti:

- presentazione generale dell'organizzazione;
- organigramma generale di tipo organizzativo / funzionale;
- richiamo introduttivo delle attività svolte;
- dichiarazioni sulla politica e sugli obiettivi per la Qualità;
- descrizione dello scopo/campo di applicazione del SGQ;
- specificazione delle eventuali esclusioni (di linee di Prodotto o di requisiti), con adeguata illustrazione delle motivazioni;
- evidenziazione di eventuali processi in outsourcing;
- opportuna illustrazione dei processi (almeno quelli Primari) che rientrano nel contesto del SGQ e relative interazioni, in forma descrittiva, o grafica, con adeguati richiami alla relativa documentazione di supporto;
- richiamo della struttura della documentazione del SGQ (MQ, procedure documentate e altre procedure di Sistema, documenti di processo, documenti di registrazione, altri documenti di supporto);
- esame di tutti i requisiti della norma e breve descrizione delle risorse e dei procedimenti posti in atto per assicurare la conformità ai requisiti (rinviano ove pertinente alle procedure documentate, ad altre procedure di sistema, ai documenti di processo e ad altra documentazione applicabile).

4.3.1 Regole generali per la preparazione del Manuale della Qualità

Al fine di garantire la completezza del contenuto e l'omogeneità della struttura delle sezioni cosituenti il MQ, è necessario seguire linee guida prefissate (88).

(88) R. Montefusco. Certificare il Sistema Qualità. Appendice C. ISEDI, 1995

Identificazione

Ogni sezione o capitolo del MQ deve essere contraddistinto da una sigla di identificazione univoca. Il criterio di assegnazione della sigla di identificazione deve essere formalizzato e tale da evitare che possano circolare più documenti con la stessa sigla identificativa.

Modulistica

Chi prepara ed emette sezioni del MQ deve utilizzare esclusivamente moduli standardizzati. I moduli da utilizzare devono essere dichiarati su una apposita procedura o appendice del manuale. Normalmente le prime pagine del MQ riportano in più, rispetto alle successive, gli spazi (o una griglia) che evidenziano l'iter di emissione (preparazione, verifica e approvazione).

Tutte le pagine delle sezioni del MQ devono essere numerate progressivamente, comprese quelle degli allegati. Ogni pagina deve riportare la dicitura "pag. X di N" dove X è il numero della pagina e N è il numero totale delle pagine della sezione.

Indice tipo di una sezione Tutte le sezioni andrebbero strutturate in modo simile al fine di renderne agile e chiara la consultazione.

Scopo: vengono descritte le motivazioni per le quali la sezione è stata emessa e le finalità che si prefigge.

Generalità: vengono introdotti gli argomenti trattati nella sezione e fornite le premesse per una migliore comprensione della stessa.

Riferimenti: a norme e/o a documenti specifici.

Responsabilità: vengono indicate le principali responsabilità gestionali riferite alle attività previste.

Modalità: vengono dettagliate, eventualmente in una serie di sottoparagrafi, divisi per argomenti, le modalità gestionali/operative e le relative responsabilità oggetto della sezione.

Impaginazione

Nella prima pagina va riportato l'indice della sezione, mentre nelle pagine successive va riportato il testo. In ogni pagina il testo, eventuali schemi e tabelle dovranno essere contenuti entro i bordi del modulo.

Validità

Una sezione viene ritenuta valida e quindi applicabile solo quando in prima pagina figurano le firme che certificano le fasi previste nell'iter di emissione: preparazione, verifica, approvazione.

Preparazione: la stesura delle singole sezioni del MQ viene normalmente effettuata dai responsabili degli enti/funzioni coinvolti nelle attività previste dalle sezioni stesse.

Verifica: viene solitamente svolta dal Quality Assurance Manager (Responsabile Qualità). Scopo della verifica è quello di garantire la congruenza con gli altri documenti del Sistema Qualità (procedure gestionali, procedure operative, istruzioni di lavoro ecc)

Approvazione: prima dell'emissione e della sua applicazione, il MQ viene approvato dalla direzione. Attraverso questo atto formale la direzione afferma la sua leadership e detta le politiche e gli obiettivi aziendali per la Qualità.

Revisioni

Le sezioni del MQ devono essere aggiornate; lo stato di revisione/aggiornamento viene indicato sulla prima pagina di ogni sezione /capitolo e viene riepilogato in una tabella contenente lo "stato delle revisioni" posta all'inizio del MQ (generalmente all'introduzione).

Distribuzione

La distribuzione del manuale può avvenire sia all'interno sia all'esterno dell'organizzazione. Se all'interno, di norma viene eseguita a favore di tutte le funzioni principali in copia controllata (cioè aggiornata e numerata); all'esterno viene in genere fornita agli utilizzatori clienti in copia controllata (se richiesto) o non controllata (copia aggiornata, di cui non è previsto però l'aggiornamento continuo).

4.4 Documenti necessari per la pianificazione, funzionamento e controllo dei processi

Non esistono indicazioni generali in ordine alle tipologie di documenti (procedure tecniche o istruzioni di lavoro o altra tipologia). Non sono accettabili generiche affermazioni in merito alla esistenza di prassi più o meno consolidate per la gestione dei processi, ma occorre che eventuali prassi di tale tipo, non documentate, siano supportate da adeguata formazione e trasmissione di conoscenze.

4.5 Registrazioni

Le registrazioni, espressamente richieste dalla norma, comprendono

- risultati dei riesami della direzione;
- registrazioni per il personale
- registrazioni necessarie a fornire fiducia sulla conformità dei processi e dei relativi prodotti
- risultati dei riesami dei requisiti
- requisiti di ingresso per la progettazione
- risultati dei riesami, delle verifiche, delle validazioni, riesame delle modifiche della progettazione
- risultati delle valutazioni dei fornitori;
- risultati della validazione dei processi
- registrazioni relative alla rintracciabilità

- registrazioni relative alla preservazione della proprietà del "cliente"
- risultati delle tarature e verifiche
- risultati delle verifiche ispettive interne
- evidenze di conformità dei prodotti e registrazioni relative ai prodotti non conformi
- risultati delle azioni correttive
- risultati delle azioni preventive

Tali documenti devono risultare adeguati in termini di chiarezza, completezza e aggiornamento, hanno la finalità di fornire evidenza dello stato del sistema e dei processi tramite apposite attività di controllo, contenere le necessarie informazioni ed evidenziare l'effettivo avvenuto svolgimento di tali attività.

4.6 Controllo della documentazione

Tutti i documenti del sistema di gestione per la qualità (inclusi i documenti applicabili di origine esterna) devono essere controllati; a tal fine, l'organizzazione deve predisporre un'apposita procedura documentata che garantisca che:

- ogni documento sia approvato per adeguatezza prima dell'uso;
- ogni documento sia periodicamente riesaminato, revisionato se richiesto, e riapprovato;
- i cambiamenti apportati e lo stato di revisione siano identificati;
- le versioni in vigore siano disponibili in ogni sede rilevante e competente, siano leggibili e facilmente rintracciabili;
- anche i documenti di origine esterna siano identificati e soggetti a distribuzione controllata;
- sia impedito l'uso indesiderato di documenti obsoleti (ad esempio tramite rimozione dai punti di emissione ed utilizzazione); documenti obsoleti eventualmente conservati per vari motivi (es. per motivi legali o a fini di conservazione di conoscenze) siano chiaramente identificati come tali.

Deve esistere una lista dello stato di revisione corrente dei documenti, di facile consultazione tale da prevenire l'uso di documenti non validi o obsoleti.

Le procedure vengono redatte in genere seguendo un **format prestabilito**:

- Nell'intestazione logo dell' Ente / Azienda e/o articolazione organizzativa che lo emette;
- Titolo della procedura;
- Codifica;
- Data di emissione/revisione;
- N° di revisione;
- N° pagina;
- Griglia di approvazione, che comprende:

4. COSTRUZIONE DI UN SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ ORIENTATO AL MIGLIORAMENTO

- Redazione. Vengono indicati, in questa sezione, i nomi di coloro che hanno partecipato alla formulazione della procedura, apportando le necessarie competenze relativamente alle attività o al processo oggetto del documento
- Verifica. Viene riportato il nome e la firma della funzione che verifica la procedura. Per verifica si intende l'attività di controllo ai fini dell'adeguatezza metodologica del documento rispetto alle regole di qualità prestabilite per la corretta gestione e stesura della documentazione; in genere è a cura del Quality Assurance Manager.
- Approvazione. Per approvazione si intende l'attività volta a controllare l'adeguatezza dei contenuti dal punto di vista professionale ed organizzativo; vengono riportati i nomi e le firme dei responsabili organizzativi dell'attività/processo che quindi ne dispongono l'applicazione. Inoltre si riportano in questa sezione coloro che hanno visionato il documento per competenza specifica;
 - Elenco Allegati;
 - Sommario;
 - Scopi/obiettivi della procedura in oggetto: perché è stata sviluppata, cosa si prefigge, quali sono gli obiettivi specifici del processo da perseguire;
 - Campo di applicazione: si individua a quale attività/situazione o contesto clinico la procedura viene applicata;
 - Luogo di applicazione: si individuano i luoghi fisici in cui la procedura si applica;
 - Riferimenti normativi, bibliografici e documentali. Si elencano i documenti che contengono le norme di riferimento in conformità delle quali la procedura in oggetto viene redatta;
 - Abbreviazioni e definizioni. Per la corretta lettura della procedura, si esplicitano in questo paragrafo le abbreviazioni usate, gli acronimi, i termini di non immediata comprensione utilizzati dei quali vengono fornite definizioni utili ad uniformarne l'interpretazione;
 - Matrice delle responsabilità. Per ciascuna delle attività descritte in procedura, vengono in questo paragrafo riassunte (anche tramite una tabella) le funzioni coinvolte e le relative responsabilità. Sarà esplicitato se ciascuna delle funzioni richiamate in procedura ha, nei confronti delle attività descritte, responsabilità primaria, o responsabilità di supporto;
 - Descrizione dell'attività (descrizione concisa, con eventuali richiami a istruzioni operative allegate)
 - Diagramma di flusso (rappresentazione grafica della sequenza) delle attività;
 - Indicatori e standard.

4.7 Controllo delle registrazioni della qualità

I documenti di registrazione fotografano, ad un determinato istante lo "stato" del sistema, onde fornire evidenza della conformità ai requisiti e dell'efficace funzionamento del sistema stesso; le registrazioni devono essere mantenute leggibili, facilmente identificabili e rintracciabili. Deve esistere una apposita procedura che definisca i criteri di identificazione, archiviazione, protezione, recupero, tempi di conservazione e modalità di eliminazione dei documenti (incluse le registrazioni relative al sistema qualità dei fornitori)

4.3 Impegni della direzione

La direzione deve fornire evidenza del suo impegno a garantire lo sviluppo e l'implementazione del SGQ ed a promuovere il continuo miglioramento della sua efficacia; a tal fine deve assicurare la:

- creazione della consapevolezza dell'importanza del soddisfacimento dei requisiti del "cliente", nonché dei requisiti regolamentari e di legge;
- definizione della politica per la qualità (di competenza diretta della direzione)
- definizione degli obiettivi per la qualità
- sorveglianza sul sistema mediante riesame da parte della direzione;
- messa a disposizione delle necessarie risorse.

Occorre fornire evidenza oggettiva della credibilità e dell'adeguatezza degli impegni assunti dalla direzione nei termini sopra richiamati

4.3.1 Attenzione al "cliente"

L'attenzione al "cliente" (il paziente) costituisce parte integrante ed essenziale delle responsabilità della direzione. La direzione deve garantire che i suoi bisogni e aspettative vengano analizzati, tradotti in requisiti e prescrizioni operative, e soddisfatti al fine di conseguire e incrementarne la soddisfazione. A tal fine, è importante tenere conto delle specifiche esigenze ed obbligazioni afferenti ai prodotti forniti, incluse quelle di natura regolamentare e giuridica.

4.3.2 Politica per la qualità

La direzione deve assicurare che la politica per la qualità sia:

- commisurata alle esigenze e agli scopi della organizzazione (soddisfazione dei bisogni dei "clienti" (pazienti) e degli altri stakeholders (parti interessate): donatori, familiari, operatori sanitari, strutture cliniche....
- finalizzata a promuovere la conformità ai requisiti applicabili ed il miglioramento continuo dell'efficacia del SGQ;
- provvista di meccanismi atti a stabilire gli obiettivi per la qualità ed al loro riesame;
- comunicata, compresa ed attuata da tutta la organizzazione;

- regolarmente riesaminata in termini di adeguatezza ed efficacia. L'adeguatezza della politica per la qualità e la sua efficace messa in atto possono essere verificate tramite l'analisi di vari indicatori, incluse le risultanze di interviste al personale.

4.3.3 Pianificazione per la qualità

Gli obiettivi per la qualità devono essere definiti per ciascuna funzione e livello della organizzazione e devono essere misurabili e consistenti con la politica per la qualità. Gli obiettivi per la qualità devono includere l'impegno al miglioramento continuo e comunque comprendere quelli relativi all'adeguatezza dei prodotti forniti. Gli obiettivi per la qualità devono essere descritti in appositi documenti (a livello generale nel MQ e a livello particolare in altri documenti) e considerati in sede di riesame della direzione.

4.3.3.1 Pianificazione del sistema di gestione per la qualità.

La direzione deve garantire che la pianificazione del SGQ avvenga in modo tale da:

- assicurare la conformità ai requisiti applicabili;
- risultare funzionale agli obiettivi di miglioramento;
- garantire che eventuali cambiamenti siano gestiti in modo controllato e che la integrità del sistema sia mantenuta nella fase di cambiamento.

Le attività richieste per il conseguimento degli obiettivi per la qualità (pianificazione per la qualità) devono essere opportunamente programmate e documentate (in ingresso ed uscita), in termini di:

- identificazione dei processi, procedure e istruzioni applicabili, tenendo conto delle possibili esclusioni;
- identificazione delle risorse umane e strumentali richieste;
- definizione delle modalità di verifica, dei criteri di accettabilità e relative esigenze di registrazione;
- impegno al miglioramento continuo

4.4 Responsabilità, autorità e comunicazione

Responsabilità ed autorità devono essere definite (in termini di funzioni e relative interazioni) e rese note ai fini della efficace gestione del sistema.

4.4.1 Rappresentante della direzione.

L'alta direzione deve nominare una persona (Quality Assurance Manager, chiamata anche Responsabile o Referente della Qualità), facente parte della struttura direzionale, che, indipendentemente da altre funzioni svolte, disponga delle responsabilità ed autorità necessarie per:

- garantire che i processi afferenti al sistema di gestione per la qualità siano correttamente stabiliti, attuati e mantenuti;

- riferire all'alta direzione sulle prestazioni del sistema e sulle necessità di miglioramento;
- promuovere la consapevolezza delle esigenze e requisiti dei "clienti" all'interno dell'organizzazione.

Tale figura deve essere individuata in modo inequivocabile nei documenti organizzativi; all'incarico deve corrispondere il conferimento di una sostanziale autorità ed autonomia.

4.4.2 Comunicazione interna La direzione deve assicurare l'attivazione di un efficace sistema di comunicazione interna, tra i vari livelli e funzioni competenti. Il sistema di comunicazione si articola in tre aspetti distinti anche se correlati, cioè:

- il sistema di comunicazione gerarchico (verticale);
- le informazioni / istruzioni (orizzontale);
- il sistema di verifica della efficacia della comunicazione (sistema di feed – back)

In linea generale, l'organizzazione può utilizzare tre metodi di comunicazione:

- comunicazione documentale scritta;
- scambi di informazione istituzionalizzati (riunioni e meeting verbalizzati);
- altri tipi di comunicazione anche non formalizzati (newsletter, bacheche, ecc..)

Occorre fornire evidenza dell'adeguatezza della comunicazione, in particolare per quanto attiene alla efficacia del SGQ, incluso l'equilibrio tra i metodi suddetti.

4.5 Riesame da parte della direzione

Il riesame è inteso a verificare che il SGQ mantenga nel tempo le sue caratteristiche di adeguatezza ed efficacia. Il riesame, finalizzato a valutare le necessità di adeguamento del SGQ, inclusi la politica e gli obiettivi, deve essere condotto ad intervalli regolari (es. una volta all'anno); esso deve basarsi su opportuni elementi (dati) di input e condurre alle necessarie azioni di adeguamento (output).

I **dati di input** comprendono:

- i rapporti di verifiche ispettive (interne o esterne);
- i ritorni dal cliente/paziente (reclami e i risultati delle misure della *customer satisfaction*);
- le analisi di performance dei processi e della conformità dei risultati;
- lo stato delle azioni preventive, correttive (e di miglioramento);
- le azioni di follow-up relative a riesami precedenti;
- i programmi di cambiamento;
- le raccomandazioni per il miglioramento

Dati di output. I risultati del riesame devono essere registrati e devono condurre all'adeguamento del SGQ in relazione a:

- miglioramento dell'efficacia del sistema e relativi processi (struttura, documentazione e attuazione del sistema; politica e obiettivi per la qualità; ecc..);
- miglioramento della rispondenza dei prodotti ai requisiti dei clienti/pazienti;

- disponibilità delle risorse

4.6 Gestione delle risorse

4.6.1 Messa a disposizione delle risorse.

L'organizzazione deve definire e rendere disponibili tempestivamente le risorse necessarie per:

- assicurare il buon funzionamento ed il miglioramento del SGQ (con riferimento a tutte le attività proprie del ciclo produttivo: direzione, progettazione, processi, verifiche, ecc.);
- accrescere la soddisfazione del "cliente" paziente attraverso il soddisfacimento dei requisiti applicabili.

4.6.2 Risorse umane (89). Il personale avente funzioni rilevanti per la qualità dei prodotti (e dei processi) deve disporre delle necessarie competenze, così come derivanti dalla scolarità, addestramento, abilità ed esperienza; a tal fine l'organizzazione deve:

- identificare i bisogni di competenze e formazione;
- fornire formazione o sviluppare altre azioni in relazione a tali bisogni;
- valutarne, con continuità, l'efficacia;
- assicurare la consapevolezza, da parte del personale, dell'importanza del ruolo e delle mansioni di ciascuno e del relativo contributo al conseguimento degli obiettivi per la qualità;
- mantenere registrazioni adeguate del grado di istruzione, esperienza, percorso formativo e qualifiche delle persone.

L'organizzazione deve fornire evidenza di aver rilevato l'efficacia delle azioni di addestramento e sensibilizzazione; a tal fine, occorre valutare il grado di apprendimento e verificare il livello di consapevolezza dei singoli.

4.6.3 Infrastrutture. L'organizzazione deve identificare, predisporre e mantenere in efficienza tutte le infrastrutture (impianti, attrezzature, strumenti) (90) necessari per conseguire la conformità dei prodotti ai requisiti applicabili (inclusi quelli non direttamente correlati ai bisogni dei pazienti ma che si originano, più in generale, dagli stakeholders) Tali infrastrutture comprendono: edifici, spazi di lavoro e relativi servizi; impianti e attrezzature di processo e relative dotazioni hardware e software; servizi di supporto logistico (es. trasporti, comunicazioni, manutenzioni, ecc.). Eventuali carenze che possono influenzare negativamente la conformità ai requisiti devono essere identificate e rimosse.

(89) vedi anche Volume 4 EU Capitoli generali: parte I - Requisiti di base per i prodotti medicinali - Capitolo 2 Personale

(90) vedi anche Volume 4 EU Capitoli generali: parte I - Requisiti di base per i prodotti medicinali - Capitolo 3 Locali e attrezzature

4.6.4 Ambiente di lavoro L'organizzazione deve assicurare la creazione di un ambiente di lavoro atto al conseguimento della conformità dei prodotti ai requisiti applicabili e, in generale, favorevole al conseguimento degli obiettivi per la qualità, con riferimento a: condizioni di sicurezza e salute; metodi di lavoro; etica sul lavoro; condizioni ambientali in genere.

4.7 Realizzazione di prodotti

4.7.1 Pianificazione delle attività di realizzazione (processi produttivi)

L'organizzazione deve identificare tutti i processi necessari per realizzare i prodotti in conformità ai requisiti applicabili; la pianificazione dei processi di realizzazione dei prodotti deve essere congruente con gli altri processi del sistema di gestione per la qualità; la sequenza e le eventuali interazioni di tali processi devono essere stabilite, pianificate e controllate; le responsabilità per il funzionamento ed il monitoraggio di suddetti processi devono essere definite ed attribuite. La pianificazione di tali processi deve tenere conto di:

- obiettivi per la qualità e requisiti dei prodotti;
- necessità di definizione, documentazione e risorse umane e strumentali;
- esigenze di verifica, validazione, monitoraggio, ispezione, prova e criteri di accettabilità dei risultati;
- registrazioni richieste per dimostrare la conformità dei processi e relativi risultati ai requisiti applicabili.

L'output della pianificazione deve essere adeguato alle modalità operative dell'organizzazione e formare oggetto di registrazione. La documentazione che descrive i processi del sistema di gestione per la qualità (inclusi i processi di realizzazione di prodotti) e le risorse da impiegare, relativamente ad uno specifico prodotto, progetto o contratto, viene definita "piano della qualità". Nello sviluppo dei processi di realizzazione dei prodotti, possono essere applicati i criteri e metodi tipici delle attività di progettazione e sviluppo.

4.8 Processi relativi al rapporto con i "clienti" (soggetti riceventi)

4.8.1 Identificazione dei requisiti dei riceventi. L'organizzazione deve formalizzare i requisiti dei "clienti" (es. soggetti riceventi il prodotto di TA), considerando:

- requisiti specificati e non specificati ma necessari, incluse le esigenze correlate al follow-up della somministrazione o del trial clinico del prodotto di TA a lungo termine.
- gli obblighi derivanti da disposizioni cogenti;
- ogni altro requisito stabilito dall'organizzazione

L'organizzazione deve dimostrare di avere identificato e tenere sotto controllo i requisiti cogenti applicabili ai prodotti. Le leggi e i regolamenti devono essere identificati, disponibili o facilmente recuperabili.

4.8.2 Riesame dei requisiti dei prodotti. Una volta identificati nella loro completezza, i requisiti devono essere riesaminati prima del perfezionamento del rapporto contrattuale (es. il rapporto tra laboratorio/cell factory e il ricevente). Nel caso di modifiche ai requisiti, la organizzazione deve assicurare l'adeguamento della documentazione e adeguata informazione alle funzioni coinvolte.

4.8.3 Comunicazione con il "cliente". L'organizzazione deve stabilire adeguate forme di comunicazione con il soggetto ricevente, in relazione a: informazioni su prodotti e servizi; informazioni di ritorno inclusi i reclami (es. eventi avversi) (91). Deve esistere adeguata documentazione informativa relativa sia alle caratteristiche dei prodotti somministrati, sia alle modalità di comunicazione; alle funzioni responsabili della comunicazione con il ricevente, nelle diverse fasi e per i vari aspetti (informazioni tecniche, reclami, ecc..). La documentazione deve essere definita, resa nota e risultare facilmente accessibile.

4.9 Progettazione e sviluppo

4.9.1 Pianificazione della progettazione e sviluppo. L'organizzazione deve pianificare e controllare le attività di progettazione e sviluppo dei prodotti, con riferimento a: fasi dei relativi processi; riesami, verifiche e validazione (92); responsabilità ed autorità. Le interfacce tra diversi gruppi coinvolti nella progettazione e sviluppo devono essere gestite in modo tale da assicurare efficacia di comunicazione e chiarezza di compiti/responsabilità. I risultati della pianificazione (registrazioni) devono essere aggiornati (e messi a disposizione del personale interessato) in relazione all'avanzamento ed all'evoluzione delle attività. Deve essere sempre disponibile un opportuno documento di pianificazione della progettazione.

4.9.2 Elementi in ingresso alla progettazione e sviluppo I dati di ingresso per le attività di progettazione e sviluppo (requisiti del ricevente o del "mercato", requisiti derivanti da obblighi di legge, requisiti ambientali, conoscenze pregresse, ecc..) devono essere definiti e documentati, con riferimento ai seguenti aspetti:

- caratteristiche funzionali e prestazionali;
- prescrizioni regolamentari e di legge applicabili;

(91) v. anche Volume 4 EU Annex 20 Quality Risk Management

(92) v. anche Volume 4 EU Annex 15 Qualification and Validation

- conoscenze pregresse derivanti da attività analoghe;
- ogni altro aspetto rilevante.

I dati di ingresso devono essere riesaminati per verifica di adeguatezza; eventuali carenze di definizione, ambiguità o conflittualità devono essere rimosse.

4.9.3 Elementi in uscita dalla progettazione e sviluppo I risultati delle attività di progettazione e sviluppo devono essere documentati e registrati in forma tale da permettere un chiaro confronto con i dati di input, riesaminati ed approvati prima del rilascio.

4.9.4 Riesame della progettazione e sviluppo. Ad opportuni stadi del processo di progettazione e sviluppo, occorre procedere ad un riesame formale e sistematico delle attività per la verifica del grado di rispondenza agli obiettivi e l'identificazione di eventuali problemi e ricerca di soluzioni. Il riesame deve coinvolgere tutte le funzioni interessate, con registrazione dei risultati e delle azioni di conseguenza intraprese

4.9.5 Verifica della progettazione e sviluppo. Va programmata e condotta una verifica finale per assicurare che i risultati ottenuti soddisfino ai requisiti di ingresso; devono essere mantenute registrazioni degli esiti della verifica e delle azioni conseguenti. La verifica può essere effettuata tramite confronto con progetti simili di provata validità, esecuzione di prove e dimostrazioni, impiego di metodi alternativi di analisi, ecc..

4.9.6 Validazione della progettazione e sviluppo. Deve essere infine eseguita una vera e propria validazione del progetto onde assicurare che il nuovo prodotto risponda pienamente alle esigenze per cui è stato progettato. I risultati della validazione e le azioni conseguenti devono essere registrati.

4.9.7 Controllo delle modifiche della progettazione e sviluppo. Modifiche, nel corso del processo di progettazione e sviluppo (93), possono essere introdotte solo previa chiara definizione (ed approvazione delle stesse da parte di personale autorizzato) e relativa registrazione. Vanno analizzati gli effetti di tali modifiche in termini di: impatto sulle attività di progettazione e sviluppo; interazioni tra le diversi componenti dei prodotti risultanti; compatibilità ed usabilità dei prodotti nel corso dell'intero ciclo di vita degli stessi. I risultati del riesame delle modifiche e azioni conseguenti devono essere registrati.

(93) Vedi anche Volume 4 EU Annex 15 Qualification and validation - Change control

4.10 Approvvigionamenti

4.10.1 Processi di approvvigionamento. L'organizzazione deve tenere sotto attento controllo i suoi processi di acquisto in modo da assicurarsi, sotto ogni aspetto ed in ogni momento, che i prodotti e/o servizi acquisiti siano conformi alle sue esigenze; il grado di complessità ed estensione di tali controlli dipende dalla criticità che rivestono ai fini della qualità dei prodotti dell'organizzazione stessa; i fornitori devono essere valutati e selezionati, sulla base di criteri prestabiliti. I risultati delle valutazioni e le azioni conseguenti devono essere registrati. Oltre ai requisiti relativi ai prodotti acquisiti vanno specificati, ove richiesto, quelli concernenti l'approvazione dei prodotti, la qualificazione del personale ed, eventualmente, il sistema di gestione per la qualità del fornitore.

4.10.2 Documentazione di approvvigionamento Deve contenere tutti gli elementi richiesti per la precisa definizione dell'oggetto e delle condizioni della fornitura, quali, fra l'altro:

- requisiti di approvazione o qualificazione di prodotti, procedure, processi, attrezzature e personale;

- eventuali requisiti sui sistemi di gestione aziendale del fornitore. Tutta la documentazione di acquisto deve essere revisionata e approvata prima del rilascio.

Verifiche dei prodotti approvvigionati. L'organizzazione deve definire ed attuare le azioni necessarie per la verifica della conformità dei prodotti e servizi acquisiti (ispezioni, collaudi, prove, ecc.). Qualora tali verifiche vengano eseguite presso il fornitore, le relative modalità devono essere specificate nella documentazione di acquisto.

4.11 Processi produttivi. Controllo delle attività

L'organizzazione deve tenere sotto controllo i propri processi produttivi mediante:

- chiara identificazione delle caratteristiche dei prodotti e servizi realizzati (specifiche di riferimento);

- disponibilità di norme, procedure e istruzioni di lavoro precise e comprensibili;

- uso e manutenzione di adeguate attrezzature e mezzi di produzione, installazione e servizio;

- creazione di un ambiente di lavoro adatto (94)

- disponibilità ed impiego di adeguati strumenti e apparecchiature di prova, misura e collaudo, dotati della necessaria accuratezza;

- esecuzione di opportune prove, misure e controlli;

(94) vedi anche pag 34 Produzione in asepsi

- messa in atto di provvedimenti per l'identificazione dello stato dei prodotti in relazione ai controlli di cui sopra;
- applicazione di appropriati metodi e criteri per il rilascio, la fornitura (somministrazione nel caso di un prodotto di TA) e assistenza successiva.

4.12 Validazione dei processi

Nel caso di processi produttivi il cui esito non può essere direttamente verificato tramite monitoraggio, prove e collaudi (come nel caso di un prodotto di TA) e le cui eventuali carenze si manifestano solo durante l'uso dei prodotti, tali processi devono essere altrimenti validati (vedi nota 92), con registrazione dei risultati. I relativi metodi di validazione comprendono:

- l'applicazione di specifici criteri per il riesame e approvazione dei processi;
- la qualificazione delle attrezzature impiegate e del personale addetto;
- l'esecuzione di verifiche speciali, non applicabili alla normale attività produttiva e l'uso di metodi particolari (quali quelle usati per la validazione dei processi di progettazione e sviluppo);
- l'introduzione di particolari requisiti sulle registrazioni;
- l'esecuzione di rivalidazioni

4.13 Identificazione e rintracciabilità

I prodotti devono essere chiaramente identificati e rintracciabili nel corso dell'intero processo produttivo a cui afferiscono. L'organizzazione deve identificare lo stato dei prodotti con riferimento alle misure e controlli richiesti; qualora la rintracciabilità costituisca uno specifico requisito (come nel caso di un prodotto di TA), va garantita l'identificazione univoca del prodotto e vanno predisposte opportune registrazioni (vedi più sopra i requisiti GMP relativi alla Tracciabilità, pag 54).

4.14 Prodotti di proprietà del cliente/ricevente e preservazione dei prodotti

L'organizzazione deve gestire con cura qualsiasi bene materiale (es i tessuti e le cellule) o immateriale (es dati personali) di proprietà del ricevente, assicurandone l'identificazione, la verifica e la protezione; qualsiasi perdita, danno o inadeguatezza deve essere registrata e comunicata all'interessato. L'identificazione, la manipolazione, la confezione, l'immagazzinamento e la conservazione dei prodotti, durante il processo produttivo e nel corso della consegna, devono essere tali da non influenzare negativamente la conformità degli stessi ai requisiti applicabili; la consegna dovrebbe aver luogo solo a seguito del completamento soddisfacente delle attività previste e della disponibilità e autorizzazione della relativa documentazione.

Per i tessuti e le cellule in particolare si fa riferimento a: raccolta in condizioni asettiche; valutazione qualitativa e quantitativa del tessuto raccolto; controllo colturale di ogni tessuto prelevato e manipolato; processazione in camera sterile; controllo colturale ad ogni passaggio operativo; controlli di sterilità finale e di attività biologica; confezionamento (ove richiesto) adeguato e sterile; trasporto e distribuzione a temperatura controllata; adeguato sistema di identificazione e tracciabilità. Il tessuto viene dichiarato idoneo all'impianto solo nel caso in cui il complesso di analisi effettuate e le prove di attività biologica ne consentano il rilascio.

4.15 Controllo dei dispositivi di monitoraggio e misurazione

L'organizzazione deve identificare le prove e misure da eseguire e le apparecchiature di prova, misura e controllo da utilizzare, per assicurare la conformità dei prodotti ai requisiti applicabili. Le apparecchiature di misura devono essere scelte, utilizzate e controllate in modo tale da assicurarne l'adeguatezza alle esigenze metrologiche connesse. Ove richiesto, l'organizzazione deve:

- tarare o verificare le apparecchiature in oggetto ad intervalli prestabiliti o prima dell'uso, con l'utilizzo di elementi di riferimento riferibili a campioni metrologici primari (o di materiali di riferimento certificati);
- in alternativa, documentare i criteri adottati per la taratura;
- determinare il procedimento seguito per la taratura e registrare i relativi risultati;
- provvedere alle necessarie messe a punto iniziali e periodiche;
- identificare suddette apparecchiature tramite opportuni indicatori o registrazioni, dando evidenza dello stato di taratura;
- prevenire interventi impropri che possono pregiudicare la taratura e i risultati delle misure;
- proteggere le apparecchiature da danneggiamenti e deterioramenti durante il trasporto, la manutenzione e il deposito;
- assicurare condizioni ambientali adeguate;
- verificare la validità dei risultati di prove e misure effettuate con apparecchiature risultate non conformi ai requisiti (es. fuori taratura) e stabilire le azioni conseguenti relativamente alle apparecchiature ed ai prodotti testati. L'adeguatezza del software utilizzato nelle apparecchiature in oggetto deve essere verificata e confermata prima dell'uso e ad intervalli regolari; i risultati delle operazioni di taratura e/o verifica devono essere registrati e conservati. Per l'efficace gestione dei dispositivi in oggetto, la

organizzazione deve fornire evidenza della conoscenza e corretta applicazione dei concetti e procedimenti di conferma metrologica (v. norma ISO10012-1/2) (95)

4.16 Misurazioni, analisi e miglioramenti

Il macro-processo di Misurazione, analisi e miglioramento è suddiviso nei seguenti paragrafi:

- Generalità o requisiti generali;
- Misurazione e controllo;
- Tenuta sotto controllo dei prodotti non conformi;
- Analisi dei dati;
- Miglioramento.

4.16.1 Generalità:

L'organizzazione deve pianificare e attuare i processi di monitoraggio, misurazione, analisi e miglioramento necessari al fine di:

- dimostrare la conformità del sistema di gestione per la qualità e dei prodotti forniti ai requisiti applicabili (requisiti dettati da leggi, norme, richieste del ricevente e specifiche definite internamente);
- realizzare il miglioramento continuativo della efficacia del sistema di gestione per la qualità. A tale scopo vanno individuati metodi appropriati, incluso l'uso di **tecniche statistiche**. Modi, tempi e sedi delle misurazioni devono essere definiti ed i relativi risultati devono essere registrati; l'efficacia delle misurazioni deve essere periodicamente riesaminata.

I risultati di questo macro-processo costituiscono importanti dati di input per il riesame della direzione e per l'eventuale pianificazione di azioni correttive o di miglioramento del sistema.

4.16.2 Misurazione e controllo

La norma suddivide le attività di monitoraggio, misura e controllo fra:

- misurazione e monitoraggio delle prestazioni del sistema;
- misurazione e monitoraggio dei processi;
- misurazione e monitoraggio del prodotto e/o servizio.

Monitoraggi e misurazioni riguardano la valutazione delle prestazioni del SGQ. Attraverso la valutazione della soddisfazione del "cliente" è possibile misurare le prestazioni in uscita del sistema, mentre con le verifiche ispettive interne può essere valutata la conformità nel tempo del sistema stesso.

(95) ISO 10012 Requisiti di assicurazione della qualità relativi agli apparecchi per la misurazione

4. COSTRUZIONE DI UN SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ ORIENTATO AL MIGLIORAMENTO

Misura della soddisfazione del cliente/utente. L'organizzazione deve attivare opportuni procedimenti per la raccolta ed il monitoraggio di dati e informazioni sulla soddisfazione o meno del utente (percezione del grado di soddisfacimento dei suoi requisiti e conseguente livello di fiducia nelle capacità dell'organizzazione), secondo modalità e tempistiche definite in modo pianificato e continuativo. Su questo aspetto ci viene in aiuto la UNI EN ISO 9004:2000, che indica alcune metodologie di valutazione della cosiddetta "customer satisfaction":

- analisi dei reclami dei clienti;
 - questionari di customer satisfaction;
 - comunicazioni dirette con i clienti/pazienti;
 - rapporti da organizzazioni dei consumatori (pazienti);
- ecc.

L'organizzazione deve fornire evidenza dell'esistenza ed efficace messa in atto di un sistema di raccolta e analisi dei dati.

Verifiche ispettive interne L'organizzazione deve predisporre ed attuare un programma di verifiche ispettive interne (96) del suo sistema di gestione per la qualità e processi correlati, onde accertarsi che detto sistema:

- è conforme ai requisiti della norma e ad ogni altro requisito applicabile di origine interna o esterna;
- è stato efficacemente attuato ed è correttamente mantenuto.

Le verifiche ispettive interne devono inoltre consentire di identificare opportunità di miglioramento. Il programma di verifiche ispettive interne deve tenere conto dello stato e della importanza dei processi e dell'area di attività da ispezionare e dei risultati di verifiche precedenti e deve comprendere, fra l'altro:

- la pianificazione delle attività ispettive (tempi, aree ed elementi da ispezionare);
- la nomina del personale ispettivo (che non deve essere coinvolto nelle attività oggetto dell'ispezione);
- la definizione dei metodi e criteri per la conduzione delle verifiche ispettive che devono assicurare obiettività ed imparzialità.

La **procedura per le verifiche ispettive interne** (procedura documentata) deve definire le responsabilità e le modalità di programmazione, conduzione, documentazione e registrazione; deve inoltre assicurare che gli esiti siano:

(96) V. anche Volume 4 EU Capitoli generali: parte I - Requisiti di base per i prodotti medicinali Capitolo 9 – Autoispezioni.

- portati a conoscenza della direzione, che è tenuta ad adottare, tempestivamente, i necessari provvedimenti;
- comunicati all'area ispezionata i cui responsabili devono attuare le necessarie azioni correttive, conformemente alle indicazioni ricevute.

I risultati delle verifiche ispettive devono essere documentati e registrati in termini di:

- attività, aree e processi ispezionati;
- non conformità o carenze riscontrate;
- stato delle iniziative intraprese a seguito di verifiche precedenti;
- raccomandazioni per miglioramenti;
- azioni correttive concordate e verifica degli esiti delle stesse.

Per la miglior gestione delle verifiche ispettive interne, si fa riferimento alla norma UNI EN ISO19011:2003.

Monitoraggio e misurazioni dei processi. L'organizzazione deve porre in atto adeguate misure e monitoraggi dei processi gestiti; i metodi utilizzati devono consentire di confermare o meno la continua adeguatezza dei processi agli scopi previsti e fornire indicazioni in merito a necessità di correzioni o opportunità di miglioramento. Qualora i processi non consentano di ottenere i risultati attesi, devono essere intraprese le necessarie azioni correttive. L'organizzazione deve fornire evidenza di aver individuato e di gestire correttamente tutti gli elementi necessari per il monitoraggio dei processi.

Monitoraggio e misurazioni dei prodotti. Devono essere eseguite opportune **prove e misure** per verificare che i prodotti soddisfino ai requisiti specifici loro applicabili; tali misure vanno effettuate a stadi opportuni del processo produttivo, secondo i criteri stabiliti. Deve essere fornita evidenza (registrazioni) delle attività ispettive, delle prove svolte e della conformità o meno ai criteri di accettazione prefissati. I criteri di accettazione adottati devono essere registrati, inclusa l'indicazione dell'autorità responsabile per il relativo rilascio. La consegna dei prodotti non deve avvenire prima del completamento di tutte le attività previste con esito soddisfacente.

4.16.3 Tenuta sotto controllo dei prodotti non conformi

E' necessaria una procedura documentata. L'organizzazione deve garantire che eventuali prodotti riconosciuti come non conformi ai requisiti applicabili siano identificati e gestiti in modo tale da impedirne la consegna, l'uso, l'applicazione o l'installazione indesiderati. Le non conformità riscontrate devono essere identificate, registrate e valutate. I prodotti non conformi possono essere gestiti nei modi seguenti: rendendoli conformi, mediante rimozione della non conformità identificata; accettandoli, previa autorizzazione degli aventi causa; precludendone l'utilizzo. Le responsabilità e autorità in materia devono essere definite e le modalità adottate devono essere registrate. Prodotti

corretti devono essere riverificati per dimostrarne la conformità. Qualora le non conformità vengano evidenziate durante l'uso, l'organizzazione è tenuta ad adottare adeguati provvedimenti in relazione alle conseguenze di tali non conformità. Di tale prassi occorre fornire evidenza tramite opportune istruzioni e registrazioni

4.16.4 Analisi dei dati per il miglioramento

Devono essere predisposti procedimenti per la raccolta e l'analisi dei dati rilevanti ed utili a valutare l'adeguatezza e l'efficacia ed a individuare le possibilità di miglioramento del sistema di gestione per la qualità. Tali dati devono essere tratti da tutte le possibili fonti (quali le misurazioni e monitoraggi di cui sopra, le azioni correttive e preventive, le non conformità riscontrate sui prodotti, i reclami, i rapporti con i fornitori, ecc..) Tali dati devono essere analizzati al fine di determinare: l'idoneità, l'efficacia e l'adeguatezza del sistema di gestione della qualità; gli andamenti delle operazioni dei processi; il grado di soddisfazione dell'utente; il raggiungimento della conformità ai requisiti dell'utente; l'adeguatezza delle caratteristiche dei prodotti e/o servizi a quanto pianificato.

I dati devono essere tali da consentire confronti nel tempo, per valutare ove possono essere apportati miglioramenti; deve altresì aversi evidenza dell'utilizzo sistematico di tali dati ai fini previsti.

4.16.5 Miglioramento continuo

L'organizzazione deve perseguire il miglioramento continuo dell'efficacia del suo sistema di gestione per la qualità; a tal fine, deve utilizzare la politica e gli obiettivi per la qualità, i risultati delle verifiche ispettive interne, le analisi dei dati, le azioni correttive e preventive ed il riesame del sistema. Metodologie per il miglioramento continuo comprendono: adeguamenti e sviluppi progressivi della politica e degli obiettivi per la qualità; valorizzazione dei risultati delle verifiche ispettive interne; potenziamento delle tecniche di analisi dei dati; rafforzamento e potenziamento delle azioni preventive; ampliamento ed intensificazione dei riesami della direzione; ecc..

4.16.6 Azioni correttive

Tramite apposita procedura (documentata), l'organizzazione deve stabilire un processo inteso a rimuovere le cause di non conformità, prevenendone la ripetizione (processo reattivo); a tal fine occorre:

- identificare e valutare le non conformità nelle diverse forme applicabili (prodotto, processo, sistema), inclusi i reclami dei pazienti;
- investigare le cause delle non conformità riscontrate e registrare i risultati di tali indagini;
- definire ed attuare le azioni correttive richieste per l'eliminazione delle cause individuate;
- registrare i risultati dell'azione;

- riesaminarne gli esiti in termini di efficacia. Le responsabilità per le azioni correttive devono essere definite; le azioni correttive vanno implementate anche nel caso di non conformità riscontrate successivamente su prodotti e servizi già forniti, dandone comunicazione agli utenti, ove possibile.

4.16.7 Azioni preventive

A prescindere dall'attuazione di azioni correttive nei casi di riscontrata necessità (processo reattivo), la organizzazione è tenuta ad attuare un programma di verifiche finalizzate a ridurre il rischio di occorrenza di non conformità (processo pro-attivo); le azioni preventive devono essere commisurate all'importanza dei problemi potenziali correlati (analisi del rischio) (97) Il processo di azione preventiva deve essere definito da apposita procedura (documentata) e deve comprendere:

- l'identificazione delle potenziali non conformità e loro possibili cause;
- la definizione e attuazione dei relativi provvedimenti;
- la registrazione dei risultati ottenuti;
- la verifica di efficacia tramite riesame.

Le responsabilità per l'attuazione delle azioni preventive devono essere definite.

Per le azioni correttive/preventive può essere utilizzato uno format specificato (Figura 8)

In sintesi, nelle Norme ISO9000 il processo di individuazione ed attuazione delle azioni correttive/preventive è integrato in un processo generale di raccolta dati, misura ed analisi finalizzato al miglioramento delle prestazioni.

(97) Vedi anche Volume 4 EU Annex 20 Quality risk management

4. COSTRUZIONE DI UN SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ ORIENTATO AL MIGLIORAMENTO

Centro di Biologia e Medicina della Rigenerazione Sede di Trecenta	Azione <input type="checkbox"/> Correttiva <input type="checkbox"/> Preventiva	MOD//CBMR/04 Rev. 0 Data: 01/12/2009 Pagina 1 di 1
---	--	---

Attività interessata:

Problema rilevato	Descrizione della situazione non conforme:	
	Documenti di riferimento:	
	Sintesi delle cause individuate:	

Azione pianificata	Soluzione individuata:		Risultati attesi:	
	Piano di azione			
	<i>Cosa</i>	<i>Chi</i>	<i>Tempi</i>	
	<i>Indicatori di controllo</i>		<i>Responsabile rilevazione</i>	
	Eventuali investimenti necessari (tipologie e costi):			

Approvazione	Data: Firma:
	Eventuali autorizzazioni richieste:

Verifica	Verifica efficacia azione intrapresa:
	Commento:
	Data: Firma:

Figura 8

4.17 La revisione delle norme UNI EN ISO 9000

Nel 2008 è stata emessa la nuova versione dello standard: la UNI EN ISO 9001:2008. È stata pubblicata il 15 novembre 2008 (98) (il 26 novembre in lingua italiana) la nuova versione della Norma ISO 9001, che regola i Sistemi di Gestione della Qualità delle organizzazioni. Essa rappresenta la seconda revisione di questo Standard, a cura dell'UNI - Ente nazionale italiano di unificazione. I cambiamenti voluti nella nuova edizione sono stati improntati su due linee direttive. La prima concerne la necessità di una maggiore puntualizzazione dei alcuni concetti, per migliorarne la comprensione e, conseguentemente, evitare che siano necessarie delle interpretazioni che possono portare a non applicare sempre nello stesso modo alcuni punti della norma. La seconda, invece, risiede nella volontà di ricercare una sempre maggiore compatibilità con la Norma ISO 14001:2004 (che regola i Sistemi di Gestione Ambientale), in modo da facilitare ancora di più l'integrazione dei due strumenti.

4.17.1 Variazioni della norma UNI EN ISO 9001 dopo la revisione del 2008.

Nel paragrafo "Sistema di Gestione per la qualità", nella versione del 2000 si specificava che l'organizzazione doveva identificare i processi, stabilire la sequenza e le interazioni fra essi e monitorare, misurare ed analizzare i processi. Inoltre, si parlava già dei processi che l'organizzazione dava all'esterno, affermando che questi dovevano essere controllati. Con la revisione, si chiarisce meglio come debbano essere posti sotto controllo da parte dell'organizzazione proprio quei processi che la stessa esternalizza.

Nel paragrafo dedicato alle "Risorse umane", nella versione del 2000 si affermava la necessità che il personale, le cui attività avevano influenza sulla qualità del prodotto, avesse un'adeguata istruzione, addestramento, abilità e preparazione. Con la revisione del 2008 si chiarisce meglio come debba essere ampliata la formazione del personale in quanto la conformità del prodotto ai requisiti è influenzata indirettamente dall'operato del personale stesso. Ciò si traduce in un maggior sforzo che le organizzazioni dovrebbero porre in essere al fine di istruire ed addestrare gli addetti.

Nel paragrafo dedicato all' "Ambiente di lavoro", la versione del 2000 affermava, genericamente, che l'organizzazione doveva definire e gestire le condizioni dell'ambiente di lavoro, in modo da assicurare la conformità ai requisiti dei prodotti. La revisione del 2008 viene in aiuto alle organizzazioni fornendo alcuni esempi su cosa si intenda per ambiente di lavoro e come l'organizzazione possa agire, in base alle proprie peculiarità.

(98) Fonte: Standard ISO 9001:2000 e Brochure informativa "Sistemi di gestione per la qualità. La nuova norma UNI EN ISO 9001:2008", UNI - Ente nazionale italiano di unificazione (A cura di), www.uni.com

Il paragrafo dei "Processi relativi al cliente" nella determinazione dei requisiti relativi al prodotto è stato puntualizzato nella versione del 2008 fornendo alcuni esempi su quali possano essere le attività successive alla consegna del prodotto al cliente o della erogazione di un servizio. In alcuni casi, tali azioni, che devono essere gestite all'interno del sistema qualità dell'organizzazione, possono accompagnare il cliente fino allo smaltimento del prodotto stesso. I requisiti relativi al prodotto e le azioni che ne derivano sono concetti importanti perché contribuiscono a definire correttamente il campo di applicazione del sistema.

Il paragrafo dedicato ai "Monitoraggi e misurazioni" prevede un sottoparagrafo dedicato alla valutazione della soddisfazione del cliente. La revisione del 2008 pone l'accento su come l'organizzazione possa affrontare tale tema attraverso le informazioni che normalmente essa già possiede, quali, ad esempio, l'andamento delle vendite. In questo modo si invitano in maniera implicita le organizzazioni ad avvalersi di tali dati, ai quali si possono eventualmente affiancare le più classiche indagini di customer satisfaction.

Per quanto concerne i temi delle "Azioni correttive" e delle "Azioni preventive", la nuova ISO 9001:2008 puntualizza che non sono tanto le azioni in sé a dover essere riesaminate dopo che sono state implementate, ma la loro effettiva efficacia nell'ambito del sistema di gestione.

4.17.2 Variazioni della norma UNI EN ISO 9004 dopo la revisione del 2009

La ISO 9004:2000 prevedeva una linea guida che rappresentasse un aiuto a migliorare efficacemente ed efficientemente il sistema di gestione per le prestazioni e la qualità delle organizzazioni. Alla sua prima edizione, la norma ISO 9004:2000 già si proponeva degli obiettivi decisamente più ambiziosi rispetto alla ISO 9001:2000, rivolgendosi a quelle organizzazioni che intendessero prendere in esame l'efficacia, l'efficienza e il miglioramento delle proprie prestazioni, sviluppando in ogni parte i contenuti già editi nei punti ad essi dedicati già presenti nella ISO 9001:2000. Oggi, a distanza di quasi dieci anni, la crisi economica e la crescente globalizzazione hanno mutato gli scenari ed i mercati nei quali le aziende operano. E' stata pubblicata il 2 novembre 2009 la nuova edizione della norma ISO 9004 che si presenta come il superamento della precedente ISO 9004:2000 e che è destinata ad apportare una vera e propria rivoluzione grazie alle sostanziali e numerose novità introdotte.

La nuova ISO 9004 risponde alla necessità di un riallineamento al mutato scenario economico-sociale ed è una guida - comprensibile e facile da applicare - per la gestione strategica e operativa delle organizzazioni che desiderano conseguire il successo e mantenerlo nel lungo periodo.

4. COSTRUZIONE DI UN SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ ORIENTATO AL MIGLIORAMENTO

La ISO 9004:2009, pur mantenendo un esplicito ancoraggio agli otto principi di gestione per la qualità aggiunge nuovi elementi al quadro di riferimento, enfatizzando in particolare:

- la prospettiva etico-sociale;
- la mission e vision dell'organizzazione;
- l'adattività e la flessibilità, intese come capacità dell'organizzazione di modificare, anche in modo sostanziale, se stessa e i propri prodotti e processi, in risposta alle mutevoli condizioni di rischio/opportunità;
- il knowledge management;
- il risk management;
- l'allineamento e il collegamento con gli altri sistemi di gestione adottati dall'organizzazione;
- la capacità di trasformare le strategie in azioni concrete e correlare i risultati agli obiettivi.

Per garantire una maggiore pervasività, un'accelerazione nell'acquisizione della padronanza dei processi, una visione sistemica e di valutazione dell'efficacia oltre che di rinforzo delle prassi, il nuovo testo della ISO 9004:2009 propone all'alta direzione l'affiancamento con i modelli più conosciuti di eccellenza, basandosi su autovalutazione e benchmarking. Il modello al quale si ispira è quello giapponese che ha un concetto esteso di Sistema di Gestione della Qualità.

Questi sono i principali argomenti trattati:

- Ambiente dell'organizzazione - Identificazione degli scenari di mercato, delle opportunità e dei rischi
- Identità dell'organizzazione – Principi, mission, vision posizione sul mercato
- Imperativi strategici dell'organizzazione per un successo sostenibile
- Responsabilità del Management
- Gestione delle risorse
- Realizzazione del prodotto
- Misurazioni, analisi e miglioramento
- Risultati e organizzazione sostenibile
- Feedback e formazione
- Miglioramento strategico e innovazione nel Sistema di Gestione della Qualità

5. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La crescente domanda di cellule e tessuti umani per uso clinico e per ricerca, e i rapidi progressi nelle scienze mediche, tecniche e naturali rendono sempre più necessaria la cooperazione nazionale e internazionale come pure il rispetto dei principi etici e degli standards di assicurazione della qualità. Le direttive europee e i corrispondenti decreti italiani di recepimento obbligano le organizzazioni che producono medicinali a dotarsi di un idoneo sistema di qualità. L'introduzione di un sistema di gestione della qualità che comprenda nel suo ambito tutti gli aspetti relativi alla qualità e alla sicurezza è uno strumento adatto allo scopo. Lo standard internazionale ISO 9000 prevede sia il rispetto delle metodologie cogenti sia gli aspetti generali del quality management (ricerca e sviluppo, controllo della progettazione, educazione e formazione, documentazione, tracciabilità, controllo di gestione, azioni correttive ecc.). I processi e i risultati sono continuamente monitorati con opportuni indicatori al fine di valutare l'efficienza e l'efficacia del sistema nella sua globalità, dei processi operativi e di supporto nonché gli esiti del processo di fabbricazione del prodotto di terapia avanzata (stato di salute e di soddisfazione del soggetto ricevente, e nel senso più esteso, della soddisfazione delle altre parti interessate, cioè della collettività e dei vari attori che si interfacciano con il processo produttivo vero e proprio).

Vi è, tuttavia, una differenza reale tra la conformità alle GMP, e la certificazione ISO. Le GMP sono un requisito normativo imposto dalla legge. La norma ISO 9000 non è specifica per ogni settore o servizio, mentre le GMP sono costituite da un insieme di regole che descrivono i metodi, le attrezzature, i mezzi e la gestione delle produzioni per assicurarne gli standard di qualità appropriati.

Le principali analogie e differenze tra ISO 9000 e GMP sono riassunte nella **Tabella 3**:

Tabella 3

Analogie	ISO 9000	GMP
	Coinvolge tutta l'azienda	Coinvolge prevalentemente la produzione e attività connesse
	Garantisce la qualità di tutte le attività aziendali	Garantisce la qualità (sicurezza) del prodotto
	Soddisfazione del Cliente	
	Miglioramento continuo	
Differenze	Norma Contrattuale Volontaria	Regola Prescrittiva Obbligatoria

	ISO 9000	GMP
	Non stabilisce specifiche	Stabilisce aspetti organizzativi e tecnici
	Scopo: Controllo, gestione e Certificazione di tutte le attività e mezzi dell'organizzazione	Scopo: Rintracciabilità e Certificazione attività e mezzi legati al farmaco

Componenti fondamentali delle GMP sono:

- documentare, tramite apposite registrazioni, ogni aspetto del processo, ogni attività ed ogni operazione
- utilizzare personale che abbia ricevuto un'apposita formazione
- occuparsi attivamente degli ambienti con specifiche riguardo a sterilità, pulizia e sanitizzazione
- verificare con regolarità il buon funzionamento degli strumenti e dei macchinari
- validare i processi
- gestire i reclami

Il sistema di gestione della qualità ISO 9000 migliora l'operatività interna, motiva, coinvolge tutto il personale nel miglioramento continuo

- include nei propri schemi organizzativi le prescrizioni di leggi ed organismi di controllo
- riduce le possibilità di errori o incomprensioni
- include gli aspetti commerciali e promuove una immagine di affidabilità
- in caso di contestazioni le procedure documentate permettono l'accertamento dei fatti e delle responsabilità

In conclusione, un'organizzazione che voglia raggiungere sia la conformità GMP che la certificazione ISO deve prevedere anche una comprensione delle analogie e delle differenze tra i due sistemi. Il processo di ottenimento della certificazione ISO per una società già in conformità GMP è un compito facilmente raggiungibile, infatti per la maggior parte, le GMP e le norme ISO condividono le stesse idee ed esigenze per la qualità. L'orientamento generale delle regole tecniche nelle successive revisioni è comunque quello di includere sempre più aspetti presenti nelle norme ISO 9000, così che in futuro i due sistemi presenteranno sempre maggiori analogie.

Dato che i prodotti di terapia cellulare e ingegneria tissutale, (prodotti per terapia avanzata) assumono con il Regolamento n. 1394/2007 la normativa dei farmaci e si interfacciano con la normativa dei trapianti e della medicina trasfusionale (di cui restano validi gli aspetti relativi all'approvvigionamento delle cellule e dei tessuti e i relativi

controlli), si stabilisce in Italia una responsabilità condivisa tra il Centro Nazionale Trapianti, le Regioni e l'autorità competente per il farmaco (l'AIFA).

Questo adeguamento determina un importante cambiamento nell'approccio di ricerca finalizzato alla sperimentazione sull'uomo, poiché in questo campo la ricerca è in mano prevalentemente alle strutture pubbliche che operano in un contesto non assimilabile a quello di una officina farmaceutica di tipo industriale. In particolare la ricerca universitaria è coinvolta in primo piano nella progettazione di questi nuovi tipi di medicinali, in quanto sono richieste conoscenze scientifiche avanzate (quali la manipolazione estensiva delle cellule con tecniche innovative, progettazione di scaffolds, ...). E' pertanto richiesto al mondo accademico un importante sforzo di adeguamento alla legislazione in vigore in tema di standard di qualità. D'altra parte la complessità di questi prodotti, per cui i modelli farmaceutici di sperimentazione preclinica e clinica disponibili possono non essere applicabili (ad esempio lo sviluppo di modelli animali, per importanti differenze fisiologiche ed immunologiche con la specie umana), determina anche per le commissioni di esperti in seno alle autorità legislative nazionali e internazionali, problematiche nuove per l'emanazione di procedure e linee guida specifiche per questi prodotti sperimentali (65).

L'"uso ospedaliero" (Art. 28 del Regolamento 1394/2007) dei prodotti di terapie avanzate, quindi la produzione e l'impiego clinico per singoli pazienti trattati nell'ambito di un ospedale, richiederà una regolamentazione specifica, attualmente ancora in fase di preparazione, che dovrà garantire l'efficacia e la sicurezza di questi prodotti e nello tempo supportare la ricerca universitaria e ospedaliera.

6. SITOGRAFIA

<http://cellfactories.accmed.org>

<http://cfweb.ismett.edu/>

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/advanced-therapies/index_en.htm

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/human_substance/press_tissues_cells_en.htm

<http://eur-lex.europa.eu/it/index.htm>

<http://www.accredia.it>

<http://www.agenziafarmaco.it>

<http://www.agenziatrapiantilazio.it>

<http://www.aicq.it>

<http://www.ascca.it>

<http://www.asq.org>

<http://www.bancatessuti-treviso.org/index.html>

<http://www.bancheocchi.it/>

<http://www.biolab.it>

<http://www.btm.ior.it/>

<http://www.dialogosuifarmaci.it>

<http://www.edqm.eu/en/Homepage-628.html>

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/mes/advancedtherapies.htm> (EMA)

<http://www.fda.gov>

<http://www.iso.ch>

<http://www.iss.it>

<http://www.ministerosalute.it>

<http://www.normativasanitaria.it/index.jsp>

<http://www.picscheme.org>

<http://www.qualitiamo.com>

<http://www.trapianti.ministerosalute.it>

<http://www.uni.com>

7. BIBLIOGRAFIA

Articoli scientifici e Atti di Corsi e Convegni

Bercegeay S, Cassidanius A, Darmon C, Dehaut F, Lemarre P, Pandolfino MC, Dréno B. Conception and organisation of a cell therapy unit of Nantes, France. *Hematol Cell Ther.* 1999 Nov;41(5):223-8.

Bini G. CTP Systems. Ingegneria in GMP della struttura produttiva per terapie avanzate. Atti del Corso Advanced therapies, tissue engineering, cellule staminali e produzione in GMP: aspetti e problematiche. Bologna, 19 dicembre 2006.

Calcagno R. La pulizia delle Clean room: aspetti e metodi di intervento. ASCCA Gennaio/Marzo n°1 2004

Galli MC, Migliaccio G, Carella C. Le sperimentazioni cliniche di Fase I dei prodotti medicinali per terapie avanzate. Atti del Convegno Terapia cellulare e cell factories Roma 19 ottobre 2009

Giordano R. Iter di un protocollo clinico sperimentale di terapia cellulare somatica. Atti del XXVIII Congresso SIFO, Rimini 8-11 ottobre 2007. *Giornale italiano di Farmacia clinica*, 21, 3, 2007

Hengster P, Hermann M, Pirkebner D, Draxl A, Margreiter R. Islet isolation and GMP, ISO 9001:2000: what do we need--a 3-year experience. *Transplant Proc.* 2005 Oct;37(8):3407-8.

Koech DK. The need for good practices in biomedical technology. *Afr J Health Sci.* 1996 Feb;3(1):1.

Martínez-Pardo ME, Mariano-Magaña D. The tissue bank at the Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares: ISO 9001:2000 certification of its quality management system. *Cell Tissue Bank.* 2007;8(3):221-31.

Meneguez A. Applicazione delle BPL/GLP nella sperimentazione non clinica di MTA. Corso Fabbricazione e Caratterizzazione dei Medicinali Sperimentali per Terapie Avanzate. ISS, Roma, 30 novembre 2009.

Mistò R. Il controllo microbiologico degli ambienti: tra le banche di tessuti e le GMP farmaceutiche. Atti IV Corso di Società Italiana Banche degli Occhi. Torino, 10 Ottobre 2009

Nanni Costa A. Trapianto e terapie cellulari: l'interfaccia. Atti del Convegno Terapia cellulare e cell factories. Roma 19 ottobre 2009.

Nevalainen DE, Lloyd HL. ISO 9000 quality standards: a model for blood banking? *Transfusion.* 1995 Jun;35(6):521-4.

Thione L. Stato dell'arte, problemi e prospettive. Qualità, accreditamento e Valutazione della conformità nel moderno sistema socio-economico. Monografia SINCERT Novembre 2005.

Toniolo M, Camposampiero D, Griffoni C, Jones GL. Quality management in European eye banks. *Dev Ophthalmol.* 2009;43:70-86.

Pintus C. Terapie avanzate e medicinali innovativi. Curare malattie gravi e riparare tessuti. Dialogo sui farmaci n. 3/2008 pag.117

Von Versen R, Mönig HJ, Salai M, Bettin D. Quality issues in tissue banking: quality management systems - a review. Cell Tissue Bank. 2000;1(3):181-92.

Volumi

Montefusco R. Certificare il Sistema Qualità. ISEDI, 1995

Legislazione europea

Direttiva 90/385/CEE del Consiglio del 20 giugno 1990 per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi.

Direttiva 93/42/CEE del Consiglio del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici.

Direttiva 2000/70/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 novembre 2000 che modifica la direttiva 93/42/CEE del Consiglio per quanto riguarda i dispositivi medici che incorporano derivati stabili del sangue o del plasma umano.

Direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla "tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati".

Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.

Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Recepita in Italia da: Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti.

Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell' 8 ottobre 2003 che stabilisce "Principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione".

Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, sulla "Definizione di 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 cellule umani Recepita in Italia da Decreto legislativo 6 novembre 2007 n 191.

Direttiva 2005/28/CE della Commissione, dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali. Recepita in Italia da Decreto legislativo 6 novembre 2007 n. 200.

Direttiva 2005/61/CE della Commissione, del 30 settembre 2005, che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi - Recepita in Italia da Decreto legislativo 9 novembre 2007 n. 207 (GU n. 261 del 09/11/2007) (Sangue e derivati).

Direttiva 2005/62/CE della Commissione, del 30 settembre 2005, recante applicazione della direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali - Pubblicata nel n. L 256 del 1° ottobre 2005. Recepita in Italia da Decreto legislativo 9 novembre 2007 n. 208 (GU n. 261 del 09/11/2007) (Sangue e derivati).

Direttiva 2006/17/CE della Commissione dell'8 febbraio 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate "Prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani".

Direttiva 2006/86/CE della Commissione del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio 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 umani".

Direttiva 2007/47/CE del Parlamento europeo e Consiglio, del 5 settembre 2007, che modifica la direttiva 90/385/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, la direttiva 93/42/CEE del Consiglio concernente i dispositivi medici, e la direttiva 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi.

Direttiva 2006/86/CE della Commissione del 24 ottobre 2006 che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio 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 umani".

Direttiva 2007/47/CE del Parlamento europeo e Consiglio, del 5 settembre 2007, che modifica la direttiva 90/385/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, la direttiva 93/42/CEE del Consiglio concernente i dispositivi medici, e la direttiva 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi.

Direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009 che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate.

Eudralex Volume 3 L'efficacia clinica e le linee guida di sicurezza

Eudralex Volume 4 - GMP Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Eudralex Volume 9A Linee guida di farmacovigilanza

Linea guida "Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells" del Consiglio d'Europa. Council of Europe Publishing settembre 2004.

Linea guida EMEA/CHMP Guideline on risk management systems for medicinal products for human use Doc Ref EMEA/CHMP/96268/2005

Linea guida EMEA/CHMP "Guideline on human cell-based medicinal products" 21 Maggio 2008. Doc Ref EMEA/CHMP/410869/2006.

Linee guida dell' Unione Europea di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, adottate dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA) nella seduta plenaria del Comitato permanente per i medicinali per uso umano (CPMP) del 17 luglio 1996, di cui al documento E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline.

Raccomandazione 98/463/CE del Consiglio del 29 giugno 1998 sull'idoneità dei donatori di sangue e di plasma e la verifica delle donazioni di sangue nella Comunità europea.

Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali.

Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (art.34).

Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004.

Regolamento (CE) n. 668/2009 della Commissione del 24 luglio 2009 che attua il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla valutazione e alla certificazione dei dati sulla qualità e dei dati non clinici riguardanti medicinali per terapie avanzate realizzati da micro, piccole e medie imprese.

Norme ISO

Norma UNI EN ISO 9000:2005 Sistemi di gestione per la qualità - Fondamenti e vocabolario

Norma UNI EN ISO 9001:2000 e Norma UNI EN ISO 9001:2008 Sistemi di gestione per la qualità. Requisiti'

Norma UNI EN ISO 9004:2000 Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni'

Norma UNI EN ISO. 9004:2009 Gestire un'organizzazione per il successo durevole. L'approccio della gestione per la qualità

Norma UNI EN ISO 14644-1 Camere bianche ed ambienti associati controllati Parte 1- Classificazione della pulizia dell'aria.

Norma UNI EN ISO 14644-2 Camere bianche ed ambienti associati controllati - Parte 2- Specifiche per la prova e la sorveglianza per dimostrare la conformità continua con la ISO 14644-1.

Norma UNI EN ISO 14644-3 Camere bianche ed ambienti associati controllati - Parte 3: Metodi di prova

Norma UNI EN ISO 14644-5 Camere bianche e ambienti associati controllati - Parte 5: Funzionamento

Norma UNI EN ISO 14698-1 Camere bianche ed ambienti associati controllati, 'Controllo della biocontaminazione', Parte 1: principi generali e metodi.

Norma UNI EN ISO 14698-2 Camere bianche ed ambienti associati controllati, 'Controllo della biocontaminazione', Parte 2: Valutazione e interpretazione dei dati di biocontaminazione.

Norma UNI EN ISO 10012:2004 Sistemi di gestione della misurazione - Requisiti per i processi e le apparecchiature di misurazione.

Norma UNI EN ISO 19011:2003 Linee guida per gli audit dei sistemi di gestione per la qualità e/o di gestione ambientale

Legislazione italiana

Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano - 14 febbraio 2002 sui "Requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e di tessuti e sugli standard minimi di attivita' di cui all'art. 16, comma 1, della legge 1 aprile 1999, n. 91, recante "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti".

Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano - 07 marzo 2002 per "l'individuazione del bacino di utenza minimo, riferito alla popolazione che comporta l'istituzione dei centri interregionali per i trapianti" ai sensi dell'articolo 10, comma 2, della legge 1 aprile 1999, n. 91, recante: "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti".

Decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46. Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997 - Supplemento Ordinario n. 49

Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 Codice in materia di protezione dei dati personali

Decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191. Attuazione della Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti.

Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario dei medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Codice in materia di protezione dei dati personali. G.U. n. 174 del 29 luglio 2003 - Supplemento Ordinario n. 123

Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191. 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 cellule umani.

Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. 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.

Decreto legislativo del 20 dicembre 2007, n. 261. Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti.

Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997. Ministero della Sanità. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la sperimentazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=25870>secuzione

Decreto Ministeriale del 8 Aprile 2000. Ministero della Sanità. "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti, attuativo delle prescrizioni relative alla dichiarazione di volontà dei cittadini sulla donazione di organi a scopo di trapianto".

Decreto Ministeriale 02 marzo 2004. Ministero della Salute. Istituzione di una banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica.

Decreto Ministeriale 24 settembre 2004. Ministero della Salute. Disposizioni sulle documentazioni da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali ad uso umano in attuazione della direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003.

Decreto Ministeriale del 2 dicembre 2004. Ministero della Salute. Modalità per il rilascio delle autorizzazioni all'esportazione o all'importazione di organi e tessuti.

Decreto Ministeriale 5 dicembre 2006. Ministero della Salute. Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali.

Decreto Ministeriale 5 dicembre 2006. Ministero della Salute. Modifica del decreto ministeriale 3 marzo 2005, recante «Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti».

Decreto Ministeriale 18 dicembre 2007. Ministero della Salute. Proroga dell'autorizzazione alla produzione di medicinali per terapia genica e cellulare somatica di cui al decreto 5 dicembre 2006.

Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001. G.U. n. 294 del 19 dicembre 2001. Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.

Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 26 aprile 2002 Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre

all'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439.

Determinazione 21 giugno 2007. Agenzia Italiana del Farmaco. Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati.

Determinazione 06 agosto 2007. Agenzia Italiana del Farmaco. Rettifica della Determinazione 21 giugno 2007, relativa alla individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati.

Legge n°91 del 1 aprile 1999. Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti.

Linee guida per l'idoneità ed il funzionamento dei centri individuati dalle regioni come strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e di tessuti». Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano - 29 aprile 2004

Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto in attuazione dell'art. 15, comma 1, della legge 1 aprile 1999, n. 91. Accordo tra il Ministro della Salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano. 23 settembre 2004.

Linee guida del Centro nazionale trapianti 01 marzo 2005. Linee guida per la valutazione di idoneità del donatore e protocolli specifici.

Linee guida del Centro Nazionale Trapianti del 19 giugno 2007 per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuti a scopo di trapianto

Linea Guida per le ispezioni ai produttori di medicinali per terapie avanzate e per terapia cellulare somatica AIFA D.S.Q./12 Rev. 1 del 01.10.2007

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