

### **1. Medicinali di terapia cellulare somatica e medicinali di ingegneria tissutale**

La sostanza attiva del medicinale è rappresentata da cellule e/o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale.

Il dossier deve contenere almeno:

- 1.1 descrizione del medicinale (sostanza attiva e prodotto finito), della sua indicazione clinica, del meccanismo di azione;
- 1.2 informazioni relative al materiale di partenza, al suo approvvigionamento e controllo;
- 1.3 informazioni relative alle materie prime e ai materiali che vengono in contatto con il prodotto e relativi risultati analitici a fronte di specifiche definite;
- 1.4 informazioni relative all'adeguatezza dei materiali impiegati (in particolare sicurezza virale o rischio TSE per materiale di origine animale);
- 1.5 compatibilità dei componenti non cellulari (supporti, matrici, biomateriali, biomolecole, dispositivi o altre componenti) per prodotti combinati e relativi risultati analitici a fronte di specifiche definite;
- 1.6 specifiche di qualità per il rilascio della sostanza attiva;
- 1.7 specifiche di qualità per il rilascio del prodotto finito;
- 1.8 descrizione del processo di produzione inclusi i controlli di processo e la convalida del processo in asepsi;
- 1.9 informazioni sulle misure in atto per prevenire l'entrata nel processo di virus esogeni;
- 1.10 controlli critici del processo (controlli microbiologici e/o virali, controllo di crescita cellulare);
- 1.11 risk-assessment del prodotto (ad esempio possibilità di trasmissione di infezioni, immunogenicità, tumorigenicità, perdita di funzionalità cellulare, virus contenuti in prodotti per terapia cellulare in grado di replicarsi, integrazione del genoma retro/lenti virale);
- 1.12 informazioni sulle condizioni di conservazione previste prima della somministrazione al paziente, incluso eventuale trasporto, con evidenza della stabilità del prodotto.

Per confermare le specifiche di qualità della sostanza attiva e del prodotto finito attivo devono essere forniti i risultati analitici relativi a tre lotti.

Tali specifiche di qualità devono contenere i seguenti parametri:

- identità (caratteristiche chimico- fisiche e funzionali);
- sterilità/endotossine/micoplasmii;
- impurezze relative ai materiali di partenza;
- impurezze relative al processo;
- potenza;
- vitalità cellulare;
- cariologia, l'eventuale mancanza deve essere adeguatamente giustificata;
- tumorigenicità e stabilità cellulare, l'eventuale mancanza deve essere adeguatamente giustificata;
- quantità per dose.

Deve essere fornita un'adeguata descrizione di tutti i metodi analitici utilizzati per l'analisi del medicinale ed evidenza che siano stati convalidati.

Se il prodotto è conservato prima della somministrazione al paziente, devono essere fornite evidenze della stabilità del prodotto nelle condizioni di stoccaggio previste.



## **2. Medicinali di terapia genica**

I medicinali per terapia genica possono contenere:

- sequenze di acido nucleico ricombinante o virus o microrganismi geneticamente modificati (la sostanza attiva consiste di una o più sequenze di acido nucleico o di uno o più virus o microrganismi geneticamente modificati);
- cellule geneticamente modificate (la sostanza attiva consiste di cellule geneticamente modificate da sequenze di acido nucleico ricombinante o virus o microrganismi geneticamente modificati).

Per materie prime si intendono tutti i componenti da cui il prodotto per terapia genica è ottenuto (virus primario, plasmidi di trasfezione, cellule di packaging, vettore, plasmidi, cellule batteriche ospite, cellule umane o animali oggetto della modificazione genetica).

Il dossier deve contenere almeno:

- 2.1 descrizione del medicinale (sostanza attiva e finito), della sua indicazione clinica, del meccanismo di azione;
- 2.2 informazioni relative ai materiali di partenza(es. virus primario, MVB/WVB, plasmidi, cellule di packaging, vettore, cellule batteriche ospite, cellule umane oggetto della modificazione genetica), al loro approvvigionamento e controllo;
- 2.3 informazioni relative ai materiali che vengono in contatto con il prodotto;
- 2.4 informazioni relative all'adeguatezza dei materiali impiegati (in particolare sicurezza virale o rischio TSE per materiale di origine animale);
- 2.5 specifiche di qualità per il rilascio del vettore usato per la modificazione genetica nel caso di cellule umane geneticamente modificate;
- 2.6 specifiche di qualità per il rilascio della sostanza attiva;
- 2.7 specifiche di qualità per il rilascio del prodotto finito;
- 2.8 descrizione del processo di produzione inclusi i controlli di processo e la convalida del processo in asepsi;
- 2.9 informazioni sulle misure in atto per prevenire l'entrata nel processo di virus esogeni
- 2.10 risk-assessment del prodotto (ad esempio rischio conseguente all'integrazione nel genoma delle cellule riceventi);
- 2.11 informazioni sulle condizioni di conservazione previste prima della somministrazione al paziente, incluso eventuale trasporto, con evidenza della stabilità del prodotto;
- 2.12 nel caso di cellule umane geneticamente modificate, tutte le informazioni previste al punto 1.

Per confermare le specifiche qualità della sostanza attiva e del prodotto finito attivo devono essere forniti i risultati analitici relativi a tre lotti, salva deroga preventivamente autorizzata.

Le specifiche di qualità devono contenere i seguenti parametri:

- identità (vettore e transgene);
- sterilità/endotossine/micoplasmici;
- impurezze relative ai materiali di partenza, inclusi, se del caso, il vettore replicativo e il rapporto tra particelle totali e particelle infettive;
- impurezze relative al processo;
- potenza, attività biologica del prodotto del transgene;
- quantità per dose.

Deve essere fornita un'adeguata descrizione di tutti i metodi analitici utilizzati per l'analisi del medicinale ed evidenza che siano stati convalidati.

Per l'elaborazione del dossier può essere fatto riferimento anche allo schema previsto dal modulo 3 del CTD per prodotti per terapie avanzate e riportato in allegato al decreto del Ministero della Salute del 18 maggio 2010 che modifica la parte IV dell'allegato I del decreto



legislativo 219/2006 (ovvero l'allegato alla Direttiva 2009/120/CE del 14 settembre 2009 che modifica la Direttiva 2001/83 per ciò che concerne i medicinali per terapie avanzate).

Ulteriori linee guida a cui fare riferimento sono rappresentate dai seguenti documenti emessi dall'Agenzia Europea dei Medicinali:

- Concept paper on the development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83 applied to advanced therapy medicinal product (EMA/CHMP/CPWP/708420/2009)
- Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/486831/2008/corr)
- Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006)

