

# Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI

*Stefania Vaglio*

*La medicina rigenerativa: approccio multidisciplinare*

*Università degli Studi di Napoli Federico II  
Polo delle Scienze e delle Tecnologie per la Vita*

**Napoli 16 aprile 2011**

***TERAPIE AVANZATE***

***Cell-based medicinal products (CB-MPs)***

Somatic cell therapy products

Tissue engineered products

Autologus

Allogeneic

Xenogeneic



## Inquadramento regolatorio

Dir.2001/83/EC Annex 1 dà una definizione di CTMP e GTMP e li inserisce nella cornice generale dei farmaci biotecnologici

DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL OF 6 NOVEMBER 2001 ON THE COMMUNITY CODE RELATING TO MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

Dir.2001/20/EC sperimentazione clinica (autorizzazione scritta)

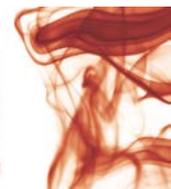
DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

EMA/CHMP 410869/2006 (requisiti tecnici)

COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCT  
(CHMP)

DRAFT

GUIDELINE ON HUMAN CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS



## Inquadramento regolatorio

Reg. 726/2004 autorizzazione europea al commercio

REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 31 March 2004  
laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products  
for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency

Good Laboratory Practices, Good Manufacturing Practice, Good Clinical Practice

Farmacovigilanza

Farmacopea Europea

Regole specifiche per Terapia Genica relative ai Genetically Modified Micro-Organisms (Dir.1998/81/EC) e Genetically Modified Organisms (Dir.2001/18/EC)



## Inquadramento regolatorio

Regulation (EC) N. 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/ EC and Regulation (EC) n. 726/2004

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 13 November 2007  
on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC  
and Regulation (EC) No 726/2004  
(Text with EEA relevance)

In vigore dal 30 Dicembre 2008 in tutti i paesi europei



## *Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI*

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 13 November 2007  
on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC  
and Regulation (EC) No 726/2004  
(Text with EEA relevance)

(a) **Advanced therapy medicinal product** means any of the following medicinal products for human use:

- a gene therapy medicinal product as defined in Part IV of the Annex to Directive 2001/83/EC,
- a somatic cell therapy medicinal product as defined in Part IV of Annex to Directive 2001/83/EC,
- a tissue engineered product as defined in point (b)



## *Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI*

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 13 November 2007  
on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC  
and Regulation (EC) No 726/2004  
(Text with EEA relevance)

(b) **Tissue engineered product** means a product that:

-contains or consists of engineered cells or tissue, and

-is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue

A tissue engineered product may contain cells or tissue of human or animal origin, or both. The cells and tissue may be viable or non-viable. It may also contain additional substances, such as cellular products, bio-molecules, bio-materials, chemical substances, scaffold or matrices



## *Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI*

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 13 November 2007  
on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC  
and Regulation (EC) No 726/2004  
(Text with EEA relevance)

(c) Cells or tissues shall be considered **engineered** if they fulfil at least one of the following conditions:

the cells or tissues have been subject to substantial manipulation so that biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended clinical use have been achieved; manipulations listed in Annex 1 are not considered substantial

the cells or tissues are not intended to be used for the same essential function(s) in the recipient and the donor



## *Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI*

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 13 November 2007  
on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC  
and Regulation (EC) No 726/2004  
(Text with EEA relevance)

Annex 1 Manipulations referred to in the first intent of Article 2  
*(not considered substantial)*

cutting, grinding, shaping, centrifugation, soaking in antimicrobial or antibiotic solution, sterilization, irradiation, cell separation, cell concentration, cell purification, filtering, lyophilisation, freezing, cryopreservation, vitrification



## *Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI*

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL  
of 13 November 2007  
on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC  
and Regulation (EC) No 726/2004  
(Text with EEA relevance)

A product which may fall within the definition of

- somatic cell therapy medicinal product or a tissue engineered product and
- a gene therapy product ,

shall be considered as a **gene therapy medicinal product**



## REQUISITI DI TRACCIABILITÀ PER GLI ATMP

I produttori e coloro che usano un ATMP (es. negli ospedali) devono stabilire e mantenere attivo un **sistema di tracciabilità** (Reg.1394/2007, art. 15) che assicuri di tracciare per **30 anni dopo la scadenza**:

- il prodotto e il suo processo produttivo, inclusi reagenti a contatto con le cellule
- il paziente e l'ATMP ricevuto

Dal prodotto al paziente e viceversa



## PROCEDURA DI CLASSIFICAZIONE

Regulation (EC) 1394/2007, art 17

Nuova procedura, effettuata dal CAT (Committee for Advanced Therapy)

Scopo: definire i casi dubbi

Nel dubbio se il prodotto sia o no un ATMP in EU, si chiede al CAT la classificazione



## **COMMITTEE FOR ADVANCED THERAPY-CAT**

Nuovo Comitato dell'EMA (European Medicines Agency), specifico per ATMP

1 membro+1 sostituto per ciascuno Stato,

2 per organizzazioni dei medici (ESCGT,EGBMT),

2 per organizzazioni dei pazienti (Eurordis, European Genetic Alliances' Network)

La composizione finale assicura una appropriata copertura di tutte le aree scientifiche riguardanti le Terapie Avanzate



**MINISTERO DELLA SALUTE**

**DECRETO 3 marzo 2005**

**Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti.**

*Art.1. Procedure e modalità per la donazione di sangue intero o di emocomponenti .*

Il prelievo di sangue intero o di emocomponenti (inclusi gli emocomponenti per uso topico) viene eseguito in una struttura trasfusionale da personale all'uopo specificamente formato.



**MINISTERO DELLA SALUTE**

**DECRETO 3 marzo 2005**

**Caratteristiche e modalita' per la donazione del sangue e di emocomponenti.**

Emocomponenti per uso non trasfusionale (topico).

Gel piastrinico.

Colla di fibrina.



**Legge del 21 ottobre 2005, N.219**

**"NUOVA DISCIPLINA DELLE ATTIVITA' TRASFUSIONALI E DELLA PRODUZIONE NAZIONALE DEGLI EMODERIVATI".**

(Gazzetta Ufficiale del 27.10.2005 n. 251)

1. Salvo che il fatto costituisca piu' grave reato, chiunque preleva, procura, raccoglie, conserva o distribuisce sangue, o produce al fine di mettere in commercio o mette in commercio prodotti del sangue al di fuori delle strutture accreditate o senza le autorizzazioni previste dalla legge o per fini di lucro, e' punito con la reclusione da uno a tre anni e con la multa da 206 euro a 10.329 euro. Se il colpevole e' persona che esercita la professione sanitaria, alla condanna segue l'interdizione dall'esercizio della professione per uguale periodo.



DECRETO LEGISLATIVO 20 dicembre 2007, n.261

*(GU n. 19 del 23-1-2008)*

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.

Art. 1.

*Campo di applicazione*

Il presente decreto si applica alla raccolta e al controllo del sangue umano e dei suoi componenti, a qualunque uso siano destinati.

Art. 2. *Definizioni* Ai fini del presente decreto si intende per:

b) «componenti del sangue» o «emocomponenti»: i componenti del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine, plasma) che possono essere preparati a fini terapeutici con vari metodi;

c) «prodotto del sangue»: qualunque prodotto terapeutico derivato dal sangue o dal plasma umano



## *Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI*

DECRETO LEGISLATIVO 20 dicembre 2007, n.261

*(GU n. 19 del 23-1-2008)*

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.

### *Art. 4. Autorizzazione e accreditamento dei servizi trasfusionali*

1. Le attività relative alla raccolta e al controllo del sangue umano e degli emocomponenti, ..., a qualunque uso siano destinati,

nonché alla loro lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione, ove siano destinati alla trasfusione,

sono effettuate unicamente dai servizi trasfusionali ... e, limitatamente alle attività di raccolta del sangue e degli emocomponenti, dalle unità di raccolta ...



DECRETO LEGISLATIVO 20 dicembre 2007, n.261

*(GU n. 19 del 23-1-2008)*

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.

Art. 2.

*Definizioni*

1. Ai fini del presente decreto si intende per:
  - e) «servizio trasfusionale»: le strutture...che sono responsabili sotto qualsiasi aspetto della raccolta e del controllo del sangue umano e dei suoi componenti, quale ne sia la destinazione, nonché della lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione quando gli stessi sono destinati alla trasfusione



DECRETO LEGISLATIVO 20 dicembre 2007, n.261

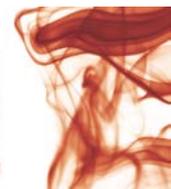
*(GU n. 19 del 23-1-2008)*

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.

**Art. 11.**

**Tracciabilità**

1. Per ciascuna unità di sangue o di emocomponenti raccolta, controllata, lavorata, conservata, rilasciata, distribuita e assegnata e' assicurata la tracciabilità del percorso dal donatore al ricevente e viceversa. A tale fine i servizi trasfusionali istituiscono, conformemente alle direttive emanate dalle regioni in materia e alle disposizioni vigenti e all'articolo 25, comma 1, lettera a), un sistema di identificazione di ogni singola donazione di sangue e di ciascuna unità di sangue o di emocomponenti in modo da garantire la sicura tracciabilità del donatore, della trasfusione e del ricevente. Il sistema deve identificare senza possibilità di errore ciascuna donazione singola e tipo di emocomponente. Tale sistema e' utilizzato anche presso le unità di raccolta.



## *Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI*

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

La presente direttiva definisce le suddette prescrizioni di natura tecnica tenendo conto della raccomandazione 98/463/CE del Consiglio, del 29 giugno 1998, sull'idoneità dei donatori di sangue e di plasma e sulla verifica delle donazioni di sangue nella Comunità europea <sup>(2)</sup>, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano <sup>(3)</sup>, della 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 <sup>(4)</sup>, della direttiva 2004/33/CE della Commissione, del 22 marzo 2004, che applica la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa a taluni requisiti tecnici del sangue e degli emocomponenti <sup>(5)</sup>, nonché di alcune raccomandazioni del Consiglio d'Europa, delle monografie della farmacopea europea, in particolare per quanto concerne il sangue o i suoi componenti come materia prima per la produzione di specialità medicinali, delle raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), così come dell'esperienza internazionale in tale ambito.

**CENTRO  
NAZIONALE  
SANGUE**



## Le convenzioni per il servizio di medicina trasfusionale

Decreto Ministeriale 1 settembre 1995

**Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private, accreditate e non accreditate, dotate di frigoemoteche.**



## Le convenzioni per il servizio di medicina trasfusionale

La produzione deve avvenire nell'ambito di protocolli operativi e con modalità conformi alle normative vigenti ed approvati dai Servizi Trasfusionali territorialmente competenti, che sono tenuti ad esercitare attività di controllo.



**Identificazione delle responsabilità**  
**Training**  
**Redazione di procedure operative**  
**Tracciabilità**  
**Reporting**  
**Auditing**



## Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI



Ministero della Salute  
DIREZIONE GENERALE PREVENZIONE

N. 26 PV. XIII / CNST. 39 / 2181  
Proposta al Togliato del  
N.P.

MINUTA

Roma, 5 SET. 2002

Alla  
Federazione Nazionale  
Degli Ordini dei Medici  
Chirurghi e degli Odontoiatri.

P.zza Cola di Rienzo, 80/A  
00192 - Roma

OGGETTO:

Metodologia P.R.P. (Plasma ricco di piastrine)

Con nota del 27 giugno 2001, prot. n. M.P/sf 9244, codesta Federazione, accogliendo la proposta della Commissione per gli iscritti all'albo degli Odontoiatri, ha chiesto a questa Amministrazione di esprimersi nel merito della metodologia indicata in oggetto.

Al riguardo si segnala preliminarmente:

1. che la raccolta, lavorazione, distribuzione ed uso omologo ed autologo del sangue e dei suoi componenti sono attività espressamente trasfusionali (e dunque disciplinate dalla legge 4 maggio 1990, n. 107) e che la produzione di emocomponenti mediante la raccolta di sangue intero da autodonatore, la separazione con mezzi fisici semplici dell'emocomponente da utilizzare e l'assegnazione dello stesso, sono riconducibili ad attività consolidate delle strutture trasfusionali, come previsto dall'art. 5 della citata legge;
2. che l'ottava edizione (2001) dell'allegato tecnico alla Raccomandazione R(95) 15 sulla "Preparazione, uso ed assicurazione di qualità dei componenti del sangue" adottata dal Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa il 12 novembre 1995 e la Raccomandazione R(98) 10 su "Uso degli eritrociti umani per la preparazione di sostanze trasportatrici di O<sub>2</sub>", adottata dal Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa il 18 settembre 1998, precisano:
  - che gli emocomponenti devono essere preparati seguendo i principi della Good Manufacturing Practice (G.M.P.) a prescindere dall'uso al quale sono destinati;
  - che ogni preparazione di emocomponenti deve essere sottoposta ad un controllo di qualità, per dichiarare, nei diversi tipi di preparazione

necessari ai clinici, nelle varie applicazioni terapeutiche, la qualità raggiunta dei prodotti forniti.

Nel merito della valutazione richiesta da codesta Federazione, è stato comunque acquisito il parere del Consiglio Superiore di Sanità, il cui orientamento - espresso anche sulla base di documenti della Commissione Nazionale del Servizio Trasfusionale nonché dell'Istituto Superiore di Sanità - può essere così sintetizzato:

- a) viene riaffermata la sfera di appartenenza della materia alla disciplina trasfusionale, configurandosi nella fattispecie una diversa via di somministrazione dell'emocomponente, non già infusione/trasfusionale ma locale;
- b) viene altresì riaffermato che il prelievo, la lavorazione, lo stoccaggio dei prodotti da autodonazione debbano essere comunque sottoposti alle stesse norme di tracciabilità totale ed assoluta garantite per il sangue utilizzato per via trasfusionale;
- c) si rimanda ai principi contenuti nel D.M. 1 settembre 1995 ("Disciplina dei rapporti tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private accreditate e non accreditate dotate di frigoemoteche") per la regolazione della materia a livello regionale con apposite convenzioni che prevedano le modalità di preparazione e di fornitura delle varie tipologie di prodotti emocomponenti fra le Aziende sanitarie sede di struttura trasfusionale e le sopra citate strutture sanitarie. Il predetto decreto, tra l'altro, prescrive espressamente che la convenzione regolante i rapporti tra le strutture pubbliche dotate di servizio trasfusionale e le altre debba disciplinare "... tutte le attività connesse all'assegnazione, conservazione e distribuzione di sangue umano e dei suoi componenti, al sistema urgenza/emergenza e all'attività di medicina trasfusionale";
- d) viene ribadito che i dispositivi medici utilizzati per produrre il concentrato piastrinico siano soggetti a quanto previsto dal D. Lvo 24 febbraio 1997, n. 46 ("Attuazione della Direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici") e, quindi, abbiano la marcatura CE relativa alla specifica destinazione all'uso.

IL DIRIGENTE GENERALE  
(Dr. Ezio Oleari)

Il Dirigente responsabile  
Segretario della C.N.S.T.  
Dr.ssa Isabella Sturvi

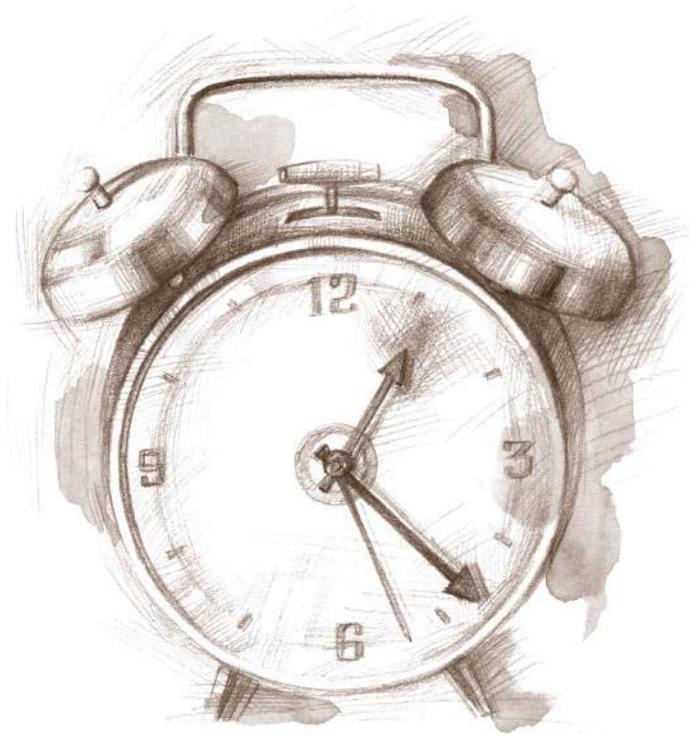
# SANGUE

**Consiglio Superiore di Sanità  
Verbale seduta del 22 marzo 2002**

*".....la produzione, conservazione e distribuzione della colla di fibrina, come pure di gel di piastrine, autologhe o omologhe, derivate da sangue umano ricadano sotto la disciplina specifica regolante l'attività trasfusionale".*



*Focus su gel di piastrine: GLI ASPETTI LEGISLATIVI*



*Grazie per l'attenzione*

