



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MESSINA
DIPARTIMENTO PATOLOGIA UMANA**

ALL. 1

SUPPORTO PER ACCREDITAMENTO AIFA PER LA CELL FACTORY

La Cell Factory realizzata presso il Laboratorio di Immunologia e Biotecnologie Terapeutiche del Dipartimento di Patologia Umana dell' Università degli Studi di Messina necessita di accreditamento per vari tipi di processo di cui sicuramente il più stringente è quello in ambito Good Manufacturing Practice (GMP) per la realizzazione di prodotti di terapie cellulari. Per le strutture in GMP è necessario seguire il flusso logico delle operazioni di qualifica e convalida in modo che si possa dimostrare che sia la struttura che i processi all' interno sviluppati siano conformi alle GMP e quindi idonei al superamento di un'ispezione delle competenti autorità ispettive.

A tal proposito si necessita di dimostrare la conformità alle Good Manufacturing Practice (GMP), quindi alle seguenti normative:

EU GMP - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Vol. 4 Good Manufacturing Practice - Medicinal Products for Human and Veterinary Use - ed. in vigore - Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products"; Annex 2 "Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use"; Annex 11 "Computerised Systems"; Annex 15 "Qualification and Validation"; Annex 20 "Quality Risk Management".

- Regolamento (CE) N. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 Nov. 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della Direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) N. 726/2004.
- EMEA Committee for Human Medicinal Products (CHMP) - Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products - Doc. Ref. EMEA/CHMP/410869/2006.
- 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 2006/17/CE della Commissione dell'8 Febbraio 2006 [e Decreto Legislativo del 6 Novembre 2007 n° 191], che attua la Direttiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione dei tessuti e cellule umane.
- AIFA - Documento della Qualità D.S.Q./12 Rev. 1 del 01.10.2007 "Linea Guida per le ispezioni ai produttori di medicinali per terapie avanzate e per terapia cellulare somatica".

- Decreto Ministeriale 5 Dicembre 2006 “Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali” (G.U. n. 57 del 09.03.07) [e Determinazione AIFA del 21-06-07 - G.U. n. 151 del 02.07.07 “Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati” e rettifica Determinazione del 06-08-07 - G.U. n. 188 del 14.08.07] e successive proroghe (Decreto 18 Dic. 2007 - G.U. n. 66 del 18.03.08 e Decreto 24 Dic. 2008 - G.U. n. 303 del 30.12.08).
- Documento I.S.S. del 02-03-08 “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 Tecnico della Consulta Permanente e del Centro Nazionale per i Trapianti - Linee guida per il prelievo, la conservazione e l’utilizzo della cute a scopo di trapianto - 15/07/04.
- Decreto Legislativo n. 219 del 24 Aprile 2006 - 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.
- Farmacopea Europea e USP/NF ed. in vigore.

ISO 14644 “Cleanrooms and associated controlled environments”.

ISO 14698 “Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control”.

- UNI EN 12469 “Criteri di prestazione per le postazioni di sicurezza microbiologica”.
- Linea Guida NSF/ANSI 49 “Class II – Laminar flow – biosafety cabinetry”.
- UNI EN 737 “Impianti di distribuzione dei gas medicali - Impianti di evacuazione dei gas anestetici – Requisiti fondamentali”.

ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities - Volume 3 “Sterile Manufacturing Facilities”; Volume 5 “Commissioning and Qualification”; Volume 6 “Biopharmaceutical Manufacturing Facilities”.

D.Lgs. 81/2008 - Salute e sicurezza sul lavoro - Testo Unico.

UNI EN 12128 “Laboratori di ricerca, sviluppo e analisi – livelli di contenimento di laboratori microbiologici, aree di rischio, situazioni e requisiti fisici di sicurezza”

D.Lgs. 206/2001 – Attuazione della direttiva 98/81/CE del Consiglio che modifica la Direttiva 90/219/CEE concernente l’impiego confinato di microorganismi geneticamente modificati.

La conformità alle normative deve essere dimostrata attraverso un percorso che coinvolge vari aspetti che devono essere assemblati e certificati tutti assieme quali il personale, la struttura, il processo ed il sistema qualità.

La stazione appaltante ha ipotizzato un percorso di accreditamento che sia finalizzato, al termine del percorso, al conseguimento della autorizzazione da parte di AIFA per la produzione di terapie cellulari per uso sperimentale clinico. A tal fine, sarà necessaria l’implementazione sia delle attività di qualifica su apparecchiature e struttura, sia la convalida delle procedure e metodiche specifiche operate dal personale, come richiesto per questa tipologia di struttura.

In virtù di quanto sopra esposto e considerando anche:

- le tempistiche e l’impostazione che la stazione appaltante si è data per l’intero progetto,
- la necessità di procedere in modo modulare e comunque con attività tra loro coerenti e omogenee finalizzate all’accreditamento del progetto minimizzando l’impatto dei costi
- la volontà di armonizzare le risorse di personale, materiale e know-how già in essere presso la stazione appaltante
- la volontà della stazione appaltante di identificare un partner tecnico per questa tipologia di supporto che accompagni la stazione appaltante per il tempo del percorso di accreditamento

si determina che l'appalto abbia per oggetto in prima battuta le Attività preliminari all'accreditamento in modo da poter delineare un percorso chiaro e condiviso; in particolare si richiede:

- Emissione, dopo analisi da eseguire a carico dell'appaltatore della documentazione relativa alla formalizzazione dei requisiti utente per la clean room ed i processi GMP
- Impostazione del sistema qualità in GMP in modo da comprendere lo staff necessario e il loro profilo specifico professionale
- Analisi del rischio sul processo produttivo come richiesto da AIFA in modo da poter definire gli aspetti critici del processo produttivo come regolamentato dal Decreto Ministero della Salute del 18 maggio 2010 – *“Attuazione della direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009 che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate. Capitolo #1 “Data la natura specifica dei medicinali per terapie avanzate, può essere applicato un approccio basato sul rischio.....”*
- Supporto per la redazione della documentazione preliminare al percorso di autorizzazione richiesta da AIFA; in particolare quella ai sensi del Decreto Ministero della Salute del 18/03/1996 - Modalità di vigilanza sulle officine di produzione centri di saggio e sperimentazione (area farmaci).
- Elaborazione, in sinergia con il personale della stazione appaltante di un piano di impostazione che vada a gestire le attività di qualifica. In questo piano dovranno quindi essere previste le attività di qualifica con un approccio in GMP secondo Annex 15; queste dovranno prevedere: la qualifica (in tutti i suoi gradi e passaggi) della struttura, delle apparecchiature ed impianti, e di ogni item che si ritiene critico per la qualità e sicurezza del prodotto; tale attività darà garanzia che la struttura rispetti i requisiti in termini di funzionalità, di classi di contaminazione ambientale sia dal punto di vista particellare che microbiologico. Il suddetto documento dovrà essere impostato, redatto e formalizzato a cura dell'appaltatore, l'approvazione è a carico della stazione appaltante.

Si richiede che il concorrente (impresa singola, consorzio, RTI ecc.), al fine di partecipare alla procedura, abbia conseguito la certificazione di qualità (ISO 9001) per la conduzione di servizi di consulenza in GMP.