

**Scheda informativa Requisiti della documentazione da fornire per sperimentazioni cliniche con espianti standardizzati/TG/OGM**

**Numero di identificazione:** BW315\_00\_980  
**Versione:** 4.0  
**Valido dal:** 28.04.2023

<b>Indice</b>	
<b>1</b>	<b>Termini e definizioni, abbreviazioni .....2</b>
1.1	Definizioni.....2
1.2	Abbreviazioni.....5
<b>2</b>	<b>Introduzione.....5</b>
<b>3</b>	<b>Obiettivo.....6</b>
<b>4</b>	<b>Campo di applicazione.....6</b>
<b>5</b>	<b>Altri documenti vigenti.....6</b>
<b>6</b>	<b>Descrizione .....6</b>
6.1	Requisiti generali e formali per un dossier di autorizzazione alla sperimentazione clinica con espianti standardizzati, con TG e con OGM.....6
6.2	Elaborazione delle richieste da parte di Swissmedic.....7
6.2.1	Procedure di autorizzazione per gli espianti standardizzati della terapia cellulare somatica e dell'ingegneria tissutale .....7
6.2.2	Procedura di autorizzazione per terapia genica (TG) o OGM.....8
6.2.3	Procedura di autorizzazione di una modifica.....8
6.3	Requisiti specifici del protocollo sperimentale.....9
6.4	Requisiti specifici per le informazioni e la dichiarazione di consenso dei soggetti sperimentali .....9
6.5	Requisiti specifici del dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure, IB) .....10
6.6	Requisiti specifici della documentazione relativa ai preparati sperimentali (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) .....10
<b>7</b>	<b>Disposizioni transitorie .....11</b>
<b>8</b>	<b>Allegato .....11</b>

## **1 Termini e definizioni, abbreviazioni**

### **1.1 Definizioni**

#### **Espianto standardizzato (prodotto finito)**

Ai sensi dell'articolo 2, capoverso 1, lettera c dell'ordinanza sui trapianti (RS 810.211), dal 1° maggio 2016, con espianti standardizzati si intendono:

1. i prodotti costituiti da o contenenti organi, tessuti o cellule di origine umana, laddove questi organi, tessuti o cellule:
  - sono stati sottoposti a una manipolazione rilevante, oppure
  - non sono destinati a svolgere nel ricevente la stessa funzione come nel donatore
2. i prodotti costituiti da o contenenti organi, tessuti o cellule di origine animale.

Ai sensi dell'articolo 2, capoverso 1, lettera d dell'ordinanza sui trapianti, con manipolazione rilevante si intende:

1. la moltiplicazione di cellule mediante coltura cellulare,
2. la modificazione genetica di cellule,
3. la differenziazione o l'attivazione di cellule.

Può trattarsi di prodotti per la terapia cellulare somatica o la terapia genica ex vivo (come definite nell'Allegato I Parte IV della Direttiva 2003/63/CE) nonché di prodotti da ingegneria tessutale (Tissue Engineering) (come definiti nel Regolamento UE 1394/2007 del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate).

L'espianto serve, tra l'altro, al ripristino, al miglioramento o all'influenzamento delle funzioni fisiologiche del corpo umano tramite un effetto farmacologico, immunologico o metabolico sull'uomo, o può essere utilizzato per sostituire tessuto umano nonché per guarire o proteggere da malattie, lesioni o disabilità.

### **Promotore**

Ai sensi della OSRUm Art. 2 lettera c, il promotore è una persona o istituzione con sede o rappresentanza in Svizzera che si assume la responsabilità dell'organizzazione di una sperimentazione clinica, segnatamente dell'avvio, la gestione e il finanziamento della stessa in Svizzera.

### **Sperimentatore**

Ai sensi della OSRUm Art. 2 lettera d, lo sperimentatore o la sperimentatrice è una persona responsabile sul posto dello svolgimento pratico di una sperimentazione clinica in Svizzera, nonché della protezione delle persone partecipanti; lo sperimentatore che assume la responsabilità di organizzare in Svizzera una sperimentazione clinica ne è allo stesso tempo il promotore.

### **Sponsor Initiated Trials (o sperimentazioni avviate dallo sperimentatore)**

Sperimentazioni avviate da medici senza promotore commerciale, in cui lo sperimentatore principale assume anche la funzione di promotore.

### **Source data (dati originali o dati sorgente)**

Tutte le informazioni ricavate, nell'ambito di una sperimentazione clinica, da registrazioni originali come ad es. ECG, cartelle cliniche, referti di laboratorio ecc., che sono necessari per la ricostruzione senza lacune e la valutazione.

### **Scheda di raccolta dei dati (Case Report Form, CRF)**

Documento (stampato su carta o elettronico) in cui sono registrati i dati sperimentali necessari in base al protocollo dello studio, che vengono comunicati al promotore.

### **Progetto sperimentale (protocollo dello studio)**

Documento che descrive l'/gli obiettivo/i, il disegno, i metodi, le analisi statistiche e l'organizzazione di una sperimentazione clinica.

### **Preparato sperimentale**

Forma farmaceutica di un principio attivo o placebo che viene testato in uno studio clinico o utilizzato come sostanza di riferimento.

**Dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure, IB)**

Elenco dei dati clinici e non clinici relativi al preparato in studio, rilevanti per i test con i preparati sperimentali sull'essere umano.

**Medicinale di terapia genica**

Come definito nel Regolamento CE 1394/2007.

**OGM**

Medicamenti che contengono organismi geneticamente modificati ai sensi dell'Ordinanza sull'emissione deliberata nell'ambiente del 10 settembre 2008, in particolare i virus in grado di replicarsi.

**Medicinale di terapia cellulare somatica**

Come definito nel Regolamento CE 1394/2007.

**Tessuto elaborato mediante biotecnologia (Tissue Engineering, ingegneria tissutale)**

Come definito nel Regolamento CE 1394/2007.

**Prodotto finito (medicinale finito)**

«Consiste della sostanza attiva formulata nel suo contenitore primario per l'uso medico previsto e nella sua combinazione finale per i medicinali per terapie avanzate combinate» (v. Direttiva 2009/120/CE o 2003/63/CE Parte IV).

**Sostanza attiva (principio attivo)**

È composta di cellule e/o tessuti prodotti mediante ingegneria cellulare o tissutale o da cellule geneticamente modificate (v. Direttiva 2009/120/CE)

**Ingredienti per la produzione (materiali sussidiari)**

«I materiali usati nella fabbricazione della sostanza attiva (ad esempio terreni di coltura, fattori di crescita) non destinati a costituire parte della medesima» (v. Direttiva 2009/120/CE e introduzione alla documentazione di omologazione trapianti).

**Materie prime**

V. Direttiva 2009/120/CE e introduzione alla documentazione di omologazione degli espianti standardizzati.

## 1.2 Abbreviazioni

CRF	Scheda di raccolta dei dati (Case Report Form)
TG	Prodotto di terapia genica
OGM	Organismi geneticamente modificati
IB	Dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure)
ICH E6	Linee guida ICH guideline for Good Clinical Practice
IMPD	Dossier del prodotto medicinale sperimentale (Investigational Medicinal Product Dossier)
OSRUm	Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche nella ricerca umana (Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche, OSRUm)
ASSM	Accademia Svizzera delle Scienze Mediche (ASSM)
Espianto standardizzato	Espianto standardizzato

## 2 Introduzione

Requisiti della documentazione da fornire per le sperimentazioni cliniche con espianti standardizzati, terapia genica (TG) o con OGM

### Fondamenti legalmente vincolanti:

- Legge federale sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer), art. 53-57
- Legge federale sul trapianto di organi, tessuti e cellule (Legge sui trapianti dell'8 ottobre 2004, in vigore dall'1° luglio 2007)
- Legge federale concernente la ricerca sull'essere umano (Legge sulla ricerca umana, LRUm) del 30 settembre 2011 (stato all'1° gennaio 2014)
- Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche nella ricerca umana (Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche, OSRUm) del 20 settembre 2013 (stato all'1° gennaio 2014)
- Linee guida ICH sulla buona pratica clinica (Good Clinical Praxis) E6 (CPMP/ICH/135/95)
- Allegato 2 delle linee guida EU-GMP
- Requisiti generali dei medicinali per l'esecuzione di sperimentazioni cliniche, come elencati su Internet alle pagine [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) / Autorizzazioni d'esercizio / Sperimentazioni cliniche e [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) / Autorizzazioni d'esercizio / Documenti e formulari

Ulteriori istruzioni / linee guida EU non vincolanti per la Svizzera (come supporto per la redazione della documentazione):

### Linee guida europee /documenti di riflessione

- Commissione Europea 03/12/2009 ENTR/F/SF/dn D (209 35810); Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal
- 21 May 2008, Doc. Ref. EMA/CHMP/410869/2006; Guideline on human cell based medicinal products
- 16 March 2010, EMA/CAT/571134/2009, Committee For Advanced Therapies (CAT); Reflection paper on stem cell-based medicinal products
- 11 March 2011, EMA/CAT/CPWP/573420/2009, Committee for Advanced Therapies (CAT); Reflection Paper on clinical aspects specific to Tissue Engineered Products, Draft
- EMA/149995/2008; CHMP Guideline on safety and efficacy follow-up – Risk management of advanced therapy medicinal products

- 22 March 2007 Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/28367/2007 Corr.; Committee for medicinal products for human use (CHMP) DRAFT Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products
- 17 December 2009, EMA/CHMP/CPWP/288934/2009; DRAFT Concept paper on the development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, Part IV of DIR. 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products

#### FDA-Guidances / Regulations

- Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy

### **3 Obiettivo**

Inserire il testo concernente l'obiettivo. Questo deve essere descritto utilizzando la forma compiuta di modo che si possa constatare o misurare chiaramente cosa si raggiunge rispettando le direttive.

### **4 Campo di applicazione**

Il presente promemoria si rivolge ai promotori e agli sperimentatori<sup>1</sup> che desiderino autorizzare una sperimentazione clinica con espianti standardizzati, prodotti per terapia genica o OGM presso Swissmedic o vogliano apportare una modifica a una richiesta già autorizzata.

A motivo delle particolarità di questi prodotti, per alcuni requisiti sono necessari gli adeguamenti descritti nei prossimi capitoli, che vanno rispettati nella presentazione della documentazione.

### **5 Altri documenti vigenti**

---

#### **Identificazione dei documenti**

Denominare il documento che deve essere obbligatoriamente considerato e collegato con un link.

Inserire il testo concernente gli altri documenti vigenti che devono essere obbligatoriamente considerati in relazione con questa prescrizione. Se possibile, collegare i documenti menzionati con un link diretto al documento originale.

### **6 Descrizione**

#### **6.1 Requisiti generali e formali per un dossier di autorizzazione alla sperimentazione clinica con espianti standardizzati, con TG e con OGM**

I documenti per la prima autorizzazione nonché per la notifica di modifiche di una sperimentazione clinica devono essere presentati nel modo seguente: 1 originale in forma cartacea, oltre a tutta la documentazione presentata su CD-Rom o DVD. Se la richiesta riguarda una terapia genica o gli OGM, oltre all'originale vanno presentati in aggiunta anche 3 CD-ROM o DVD.

---

<sup>1</sup> Nei cosiddetti «investigator driven trials» lo sperimentatore ha sia i compiti del promotore che quelli dello sperimentatore.

Tutta la corrispondenza va inviata all'indirizzo seguente:

Swissmedic  
 Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
 Reparto Ispettorati e Autorizzazioni / Unità Trapianti  
 Case Manager  
 Hallerstrasse 7  
 3012 Berna

I documenti per l'autorizzazione devono essere presentati secondo un ordine preciso in un registro in 20 sezioni. Per quanto concerne la sequenza e la denominazione delle singole sezioni del registro, valgono i requisiti indicati nella checklist «Liste de contrôle Documents pour essais cliniques Thérapie génique/OGM» (I-315.AA.01-A12) e, per quanto pertinenti, i requisiti relativi ai documenti da presentarsi per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica con medicinali.

La lettera di accompagnamento deve contenere, ben visibili, i seguenti numeri:

- «Trial number/numero di protocollo»
- Numero EudraCT (se disponibile)
- Numero di riferimento Swissmedic (se si tratta di una modifica a una sperimentazione già autorizzata)
- Elenco dei documenti inoltrati con numero/data della versione

Gli eventuali requisiti contenutistici speciali per le singole sezioni del registro per espianti standardizzati, TG o OGM, sono descritti nei capitoli seguenti.

## **6.2 Elaborazione delle richieste da parte di Swissmedic**

### **6.2.1 Procedure di autorizzazione per gli espianti standardizzati della terapia cellulare somatica e dell'ingegneria tissutale**

Chi desidera effettuare sperimentazioni cliniche con espianti standardizzati sulla base della terapia cellulare somatica e dell'ingegneria tissutale, ha il dovere di richiedere un'autorizzazione prima dell'inizio della sperimentazione, ai sensi dell'art. 54 della Legge sugli agenti terapeutici. Entro 7 giorni sarà confermato al promotore che la richiesta è pervenuta e gli saranno comunicate eventuali carenze formali nei documenti inviati (OSRUm, art. 33 cpv. 1). Entro 30 giorni dalla la conferma dell'arrivo della documentazione formalmente corretta viene presa la decisione circa la richiesta (OSRUm art. 33 cpv. 2).

Se un medicinale è utilizzato per la prima volta su persone o è prodotto con una procedura nuova, questo termine può essere prorogato di massimo 30 giorni, ai sensi della OSRUm art. 33 cpv. 3. Tale proroga viene comunicata al promotore. Qualora vengano richieste ulteriori informazioni ai sensi dell'art. 31 cpv. 2 della OSRUm, il termine è bloccato fino al loro arrivo.

In assenza di obiezioni o domande supplementari da parte di Swissmedic, la sperimentazione viene autorizzata entro il termine, mediante assegnazione di un numero di riferimento e una conferma di autorizzazione. Vengono informati i cantoni interessati (farmacista cantonale, medico cantonale) e la/le commissione/i d'etica coinvolta/e.

In caso di mancato rispetto delle disposizioni di legge, l'Istituto può porre domande supplementari o subordinare l'autorizzazione all'osservanza di condizioni (devono essere soddisfatte prima dell'inclusione del primo paziente) e/o obblighi (possono essere soddisfatti dopo l'inclusione del primo paziente ma in ogni caso entro il termine legale).

### 6.2.2 Procedura di autorizzazione per terapia genica (TG) o OGM

Chi desidera effettuare sperimentazioni cliniche con prodotti di terapia genica o con OGM, ha il dovere di richiedere un'autorizzazione prima dell'inizio della sperimentazione, ai sensi dell'art. 54 della Legge sugli agenti terapeutici o della OSRUm art. 35. Entro 7 giorni sarà confermato al promotore che la richiesta è pervenuta e gli saranno comunicate eventuali carenze formali nei documenti inviati (OSRUm, art. 33 cpv. 1). Ai sensi dell'art. 35 cpv. 5 della OSRUm, entro 60 giorni dalla conferma dell'arrivo della documentazione formalmente corretta l'Istituto prende una decisione.

Se un medicamento è utilizzato per la prima volta su persone o è prodotto con una procedura nuova, questo termine può essere prorogato di massimo 30 giorni, ai sensi dell'art. 33 cpv. 3 della OSRUm. Tale proroga viene comunicata al promotore.

Prima di concedere l'autorizzazione, l'Istituto richiede il parere della Commissione federale per la sicurezza biologica (CFSB), dell'Ufficio generale dell'ambiente (UFAM) e dell'UFSP (OSRUm art. 35 cpv. 2).

In caso positivo, entro questo termine Swissmedic dispone la sperimentazione da autorizzare, mediante assegnazione di un numero di riferimento e di una conferma di autorizzazione, e informa i cantoni interessati (farmacista o medico cantonale), la/le commissione/i d'etica coinvolta/e, l'UFSP, l'UFAM e la CFSB. L'autorizzazione concessa resta valida per la durata della sperimentazione clinica, e comunque per un massimo di 5 dalla concessione, ai sensi dell'art. 35 cpv. 6 dell'OSRUm.

### 6.2.3 Procedura di autorizzazione di una modifica

Si distingue fra modifiche sostanziali e di modesta entità.

Ai sensi dell'art. 34 cpv. 1 dell'OSRUm, le modifiche sostanziali alle sperimentazioni cliniche autorizzate devono essere autorizzate dall'Istituto prima di essere attuate. Fanno eccezione i provvedimenti che devono essere adottati senza indugio per la protezione delle persone partecipanti. Entro 7 giorni sarà confermato al promotore che la richiesta è pervenuta e gli saranno comunicate eventuali carenze formali nei documenti inviati.

Oltre alle modifiche definite nell'art. 34 dell'OSRUm, anche le seguenti sono considerate modifiche sostanziali:

- Correzioni del protocollo
- Nuovo centro
- Cambiamento dello sperimentatore principale (per ciascun centro)
- Cambiamento del promotore
- Cambiamento o aggiunta di assistenti dello sperimentatore
- Modifica dell'informazione destinata ai pazienti
- Modifica della dichiarazione di consenso
- Documenti nuovi/modificati per i pazienti
- Inserzioni nuove/modificate
- Contratti nuovi/modificati



- Cambiamento dell'assicurazione
- Nuovo numero di lotto/nuovo certificato di analisi (questo tipo può essere classificato anche come «modesto»; decisione «caso per caso»)
- Dossier per lo sperimentatore (IB) nuovo/modificato
- Modifiche nella produzione/qualità del prodotto sperimentale (IP)

Tutte le modifiche sostanziali sono autorizzate entro 30 giorni dall'arrivo della documentazione completa di richiesta relativa alla modifica.

Le restanti modifiche riguardanti i documenti inviati all'Istituto, devono essere fatte pervenire all'Istituto il più presto possibile. La/le commissione/i d'etica coinvolta/e viene/vengono informate dell'autorizzazione di modifiche sostanziali del protocollo. In caso di sperimentazioni cliniche con prodotti di terapia genica o con OGM vengono coinvolti, se necessario, anche l'UFSP, l'UFAM e la CFSB. In caso di mancato rispetto delle disposizioni di legge, l'Istituto può porre domande supplementari o subordinare l'autorizzazione della modifica all'osservanza di obblighi e/o condizioni.

### 6.3 Requisiti specifici del protocollo sperimentale

In linea di massima, il contenuto e la struttura di un protocollo devono soddisfare i requisiti dell'ICH E 6. Durante la preparazione di un protocollo per effettuare una sperimentazione clinica con espianti standardizzati, TG o OGM è necessario prestare particolare attenzione ai seguenti punti, e trattarli adeguatamente nel protocollo:

- Chiara definizione dell'inizio e della fine dello studio (ad es. «first patient in» (prima visita primo paziente) e «last patient out» (ultima visita ultimo paziente));
- Dati particolareggiati sull'idoneità dei donatori e sulla procedura di donazione;
- Dati particolareggiati sulla « [Traceability](#) », la tracciabilità dei prodotti (da donatore a ricevente e da ricevente a donatore, anche se donatore e ricevente sono la stessa persona);
- Indicazioni su come viene garantita la tracciabilità anche dopo la conclusione dello studio;
- Nel caso siano utilizzati dispositivi medici: precisa descrizione della funzione e dati sulla valutazione di conformità;
- Dati sugli interventi chirurgici necessari per il prelievo e l'applicazione, nonché sulle terapie ausiliarie. Si tratta di interventi chirurgici o terapie standardizzati? Fanno parte dello studio?
- Informazioni sul follow-up (anche sul follow-up a lungo termine) sulla base di un Risk Assessment (valutazione del rischio). Come viene garantito e mantenuto il contatto con il soggetto/paziente anche dopo la fine dello studio? Dati precisi su cosa viene coperto dallo studio previsto. Se si prevedono ulteriori studi, inserire un breve rimando. Indicare se il follow-up vale anche per soggetti/pazienti che non hanno concluso lo studio (volontariamente o involontariamente);
- Indicazioni chiare su quali dati costituiscano i «Source Data».

### 6.4 Requisiti specifici per le informazioni e la dichiarazione di consenso dei soggetti sperimentali

I modelli delle informazioni destinate ai pazienti/soggetti possono essere scaricati dalla homepage delle Commissioni etiche svizzere per la ricerca sull'essere umano (swissethics) (<http://swissethics.ch/templates-i.html>).

Per gli espianti standardizzati, la TG e gli OGM devono essere trattati specificamente i seguenti punti:

- Dati su quali parti dello studio sono sperimentali. È necessario indicare chiaramente se si tratta di prodotti clinici mai testati in precedenza sull'essere umano;
- Informazioni su tutte le «treatment options» (opzioni terapeutiche) definite. Se pertinente, è necessario indicare se la cassa malati dei pazienti debba coprire costi;
- Dati comprensibili sugli eventuali rischi potenziali ancora poco noti delle cellule trapiantate (ad es. per quanto concerne la carcinogenicità, l'espansione cellulare);
- Se durante uno studio clinico si prelevano campioni di tessuti o cellule per future analisi relative alla malattia studiata o al preparato sperimentale studiato, il paziente deve essere informato, nell'informazione destinata ai pazienti, su tali campioni, sulle analisi a cui saranno sottoposti e sulla durata della conservazione. Il consenso del paziente deve essere accertato mediante una casellina di spunta sì/no. Il paziente deve inoltre essere informato del suo diritto di far distruggere in qualsiasi momento tali campioni;
- Nel caso di prelievo di campioni con scopo d'uso ancora incerto o non ancora definito, c'è la possibilità di richiedere al paziente un consenso generico. I modelli di questi consensi generici possono essere scaricati dalla homepage delle Commissioni etiche svizzere per la ricerca sull'essere umano (swissethics) (<http://swissethics.ch/templates-i.html>);
- Indicazione sull'eventuale pubblicazione dei dati. Se sì, in che forma (anonimizzata).

## **6.5 Requisiti specifici del dossier per lo sperimentatore (Investigator's Brochure, IB)**

Per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica è necessario presentare una Investigator's Brochure (vale anche per gli studi avviati dallo sperimentatore).

I capitoli relativi alla qualità devono contenere dati particolareggiati sulla produzione e la qualità del prodotto sperimentale (IP). I capitoli relativi agli «studi non clinici» (preclinici), o clinici, devono descrivere gli studi non clinici e clinici eseguiti con il preparato sperimentale (compresi gli eventi indesiderati comparsi). Nel caso per il prodotto sperimentale non fossero ancora disponibili dati preclinici o clinici possono essere descritti anche studi effettuati con altri preparati. In questo caso occorre motivare fino a che punto tali dati siano applicabili all'uso del prodotto sperimentale.

## **6.6 Requisiti specifici della documentazione relativa ai preparati sperimentali (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD)**

Le linee guida sulla qualità farmaceutica dei preparati sperimentali si basano sulla Legge federale sui medicinali e i dispositivi medici del 15 dicembre 2000 (Legge sugli agenti terapeutici, LATer, RS 812.21) e sulla sua conversione nella Legge federale concernente la ricerca sull'essere umano (Legge sulla ricerca umana, LRUm, RS 810.30) del 30 settembre 2011 e nell'Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche nella ricerca umana (Ordinanza sulle sperimentazioni cliniche, OSRUm, RS 810.305) del 20 settembre 2013 (stato all'1° gennaio 2014).

L'ICH non definisce alcun requisito formale per la documentazione clinica relativa ai preparati sperimentali clinici, ma sono applicabili i requisiti formali relativi alla qualità contenuti nella direttiva ICH M4Q (R1) «The Common technical Document».

Le seguenti direttive valgono per la sezione sulla qualità (CMC, Chemistry, Manufacturing and Controls) della documentazione da allegare alla domanda di autorizzazione. Esse descrivono la

struttura e gli aspetti formali della documentazione relativa alla qualità. Le direttive sono state elaborate sul modello della Direttiva EMA «Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials» (CHMP/QWP/-185401/2004).

L'impianto della Direttiva EMA corrisponde ampiamente a quello della Direttiva ICH M4Q(R1) e consente quindi di effettuare una stesura continuativa della sezione sulla «Qualità» dal momento dell'autorizzazione di uno studio clinico fino all'inoltro dei documenti relativi all'omologazione.

L'Allegato 1 del presente documento contiene l'elenco dei titoli/capitoli con una descrizione dei contenuti. Non sono esaurienti e intendono solo mostrare esempi di possibili contenuti. Se possibile, il contenuto di ogni capitolo deve orientarsi alle linee guida ICH.

## 7 Disposizioni transitorie

Inserire il testo concernente le disposizioni transitorie se occorre chiarezza sulla transizione da una direttiva a un'altra. Le condizioni di transizioni devono essere formulate in modo chiaramente misurabile e limitato.

## 8 Allegato

### Allegato 1

Documentazione relativa ai preparati sperimentali: dati più precisi relativi ai singoli capitoli

#### 2.2.1.S. Sostanza attiva (*principio attivo*)

##### 2.2.1.S. Informazioni generali

- Devono essere elencati i componenti esatti del/i principio/i attivo/i, incluso il nome del produttore.
- Un riassunto delle caratteristiche fisiche, fisiologiche e biologiche del principio attivo (origine, fenotipo, marcatori cellulari, ecc.), inclusa la descrizione di altro materiale come ad es. le molecole bioattive (fattori di crescita, ecc.) e/o i componenti strutturali (matrici, dispositivi medici, ecc.), se sono parte integrante del principio attivo.

#### 2.2.1.S.2. Produzione

##### 2.2.1.S.2.1. Produttore

- Indicare nome, indirizzo e competenza di ciascun produttore, compresi gli appaltatori (anche per le analisi) nonché tutte le sedi produttive proposte o tutti gli stabilimenti che sono coinvolti nella produzione e nella verifica.

##### 2.2.1.S.2.2. Descrizione del processo produttivo e dei controlli di processo

- Dettagliato e chiaro diagramma di flusso del processo di produzione, a partire dai test sul donatore fino alla preparazione e ai test sul principio attivo. Dal diagramma devono risultare evidenti:
  - le fasi di lavoro fondamentali eseguite;
  - le materie prime e i materiali sussidiari necessari per ciascuna fase;
  - i controlli eseguiti in ciascuna fase;
  - le apparecchiature utilizzate in ciascuna fase;
  - gli ambienti in cui viene attuata ciascuna fase;
  - le specifiche di produzione seguite;
  - nel diagramma di flusso devono essere evidenziati gli eventuali prodotti intermedi.
- Ciascuna fase di produzione deve essere descritta in tutti i dettagli, a partire dall'esame del donatore fino alla preparazione e all'esame del principio attivo. Devono essere disponibili informazioni su:

- i dispositivi per il prelievo di cellule e tessuti, le procedure di prelievo, i criteri di definizione dei requisiti o i criteri di esclusione dei donatori;
- una descrizione riassuntiva del processo di produzione;
- i parametri di processo (ad es. volumi, temperature, population doubling levels, condizioni di incubazione, tempistiche critiche, concentrazioni cellulari, confluenza);
- controlli di processo, inclusi i criteri di accettazione (dettagli nel capitolo «Controllo delle fasi critiche e dei prodotti intermedi»);
- materie prime utilizzate (dettagli nel capitolo «Controllo dei materiali»);
- contenitori utilizzati (dettagli nel capitolo «Contenitori»);
- apparecchi e locali utilizzati (dettagli nel capitolo «Locali e apparecchi»).
- Programma di prelievo campioni.
- Descrizione e caratterizzazione dei prodotti intermedi (ad es. sistemi di banche delle cellule, vettori genici, colture primarie).
- Se necessario, informazioni sulla conservazione del principio attivo e sui possibili prodotti intermedi.
- Se necessario, descrizione delle procedure di trasferimento delle materie prime, dei prodotti intermedi e del principio attivo fra apparecchi, zone sterili ed edifici e, se applicabile, deve essere descritta la spedizione.
- Descrizione del sistema di attribuzione del numero di lotto e delle dimensioni del lotto.
- Se necessario, descrizione delle possibili procedure di riduzione della carica microbica eseguite sulla materia prima cellulare.
- Metodi e provvedimenti tesi a garantire una produzione asettica.

#### 2.2.1.S.2.3. *Controllo dei materiali*

- Devono essere elencate e descritte nei dettagli tutti i materiali sussidiari utilizzati nella produzione del principio attivo o dei prodotti intermedi (ad es. materia prima cellulare, banche di cellule, eccipienti, dispositivi medici, biomateriali, vettori virali, plasmidi, medicinali, soluzioni, mezzi, contenitori, sostanze biologicamente attive come ad es. fattori della crescita ed enzimi, materiali monouso e materiali riutilizzabili a contatto diretto con il prodotto, incluse le procedure di sterilizzazione).
- Informazioni, in forma di riassunto, su donazione, fornitura e test dei tessuti e delle cellule umani utilizzati come materie prime. Se come materie prime si utilizzano cellule o tessuti che presentano criticità (ad es. tessuto tumorale, cellule staminali), occorre fornire una motivazione.
- Certificati (ad es. Certificate of Analysis, Certificate of Conformity, marchi CE) per tutti i materiali sussidiari.
- Specifica sui materiali sussidiari.
- Informazioni sull'idoneità dei materiali sussidiari (for in vitro use or human use).
- Requisiti di sicurezza virale o di innocuità virale dei materiali sussidiari, con documenti giustificativi.
- Descrizione della fonte, del produttore e della caratterizzazione (incl. attività biologica) del materiale di origine biologica.
- Se necessario, requisiti specifici per i materiali di origine umana e origine animale dal punto di vista dell'encefalopatia spongiforme bovina animale trasmissibile (TSE).
- Nel caso dei prodotti xenogenici a base di cellule è necessario fornire informazioni sull'origine degli animali (ad es. provenienza geografica, allevamento degli animali, età), criteri particolari di accettazione, misure di prevenzione e controllo delle infezioni degli animali di origine/donatori, test degli agenti infettivi sugli animali inclusi microrganismi e virus a trasmissione verticale e dimostrazione dell'idoneità degli impianti di allevamento.
- Deve essere descritto e motivato il sistema di controllo per tutti gli additivi (sostanze strutturali o di legame, dispositivi medici, biomateriali, biomolecole e/o altri componenti) che sono combinati con le cellule elaborate con processi biotecnologici e ne diventano parte integrante.
- Controlli che vengono eseguiti sulle materie prime, compresa una breve descrizione dei metodi di analisi utilizzati.
- Programma di prelievo di campioni di tutti i materiali sussidiari.
- Descrizione della conservazione dei materiali sussidiari.

#### 2.2.1.S.2.4. *Controllo delle fasi critiche di produzione e dei prodotti intermedi*

- Analisi del rischio dell'intero processo produttivo per identificare le fasi critiche della produzione.
- Elencazione delle fasi critiche.
- Elencazione di tutti i metodi di analisi per la sorveglianza delle fasi critiche e dei prodotti intermedi, compresi i criteri di accettazione.
- Validazione dei metodi di analisi.

#### 2.2.1.S.2.5. *Validazione o valutazione del processo*

- Informazioni a questo riguardo solo nell'ambito degli studi cardine.

#### 2.2.1.S.3. *Caratterizzazione*

- Origine (autogena, allogenica o xenogena) delle cellule (in caso di origine animale della materia prima, anche Paese di origine).
- L'identità delle sostanze attive, quale tipo di cellule.
- Se disponibile, la determinazione dell'attività biologica (potency assay).
- La purezza (requisiti relativi a possibili impurità cellulari, impurità microbiologiche, altre sostanze estranee).

#### 2.2.1.S.4. *Controllo delle sostanze attive (principio attivo)*

##### 2.2.1.S.4.1. *Specifiche relative alla sostanza attiva*

- Descrizione delle specifiche relative al rilascio della sostanza attiva (contiene tra l'altro una breve descrizione della sostanza attiva, i parametri verificati, i criteri di accettazione, i metodi utilizzati).

##### 2.2.1.S.4.2. *Metodi di analisi*

- Descrizione di tutti i metodi di analisi critici nell'ambito del controllo qualità (ad es. identità, purezza, impurità, funzionalità).

##### 2.2.1.S.4.3. *Validazione dei metodi di analisi*

- Se disponibile, la validazione dei metodi di analisi (programma e rapporto di validazione).

##### 2.2.1.S.4.4. *Analisi dei lotti*

- Esecuzione e documentazione del controllo dei lotti.
- Rilascio della sostanza attiva.

##### 2.2.1.S.4.5. *Motivazione delle specifiche*

##### 2.2.1.S.5. *Standard o materiali di riferimento*

- Informazioni sugli standard di riferimento e i materiali di riferimento (certificati di analisi).

##### 2.2.1.S.6. *Contenitori*

- Descrizione del contenitore primario (inclusi i componenti) ed eventualmente del contenitore secondario.
- Identificazione dei contenitori (etichettatura).
- Requisiti di qualità per il contenitore primario.
- Discussione dell'idoneità del contenitore primario o secondario (inclusi innocuità, adsorbimento, extractables & leachables, protezione dalla contaminazione, compatibilità della sostanza attiva e delle materie prime del contenitore, ecc.).

##### 2.2.1.S.7. *Stabilità*

- Se disponibile, descrizione degli studi eseguiti sulla sostanza attiva.

- Descrizione del progetto di studio (compresi condizioni di laboratorio, condizioni ambientali, programma di prelievo campioni).
- Definizione dei parametri verificati inclusi i criteri di accettazione.
- Riassunto degli studi di stabilità.
- Conclusioni tratte dagli studi di stabilità (ad es. temperatura da mantenersi in magazzino, definizione delle date di scadenza).

### *2.2.1.P. Prodotto finale*

#### *2.2.1.P.1. Descrizione e composizione*

- Descrizione della composizione qualitativa e quantitativa (ad es. principi attivi, eccipienti, conservanti, componenti non cellulari come matrici, scaffold o dispositivi medici).
- Funzione dei componenti.
- Descrizione della forma di somministrazione.
- Descrizione dei contenitori.

#### *2.2.1.P.2. Sviluppo*

- Breve descrizione dello sviluppo del preparato sperimentale.

#### *2.2.1.P.3. Produzione*

##### *2.2.1.P.3.1. Produttore*

- Nomi, indirizzi e responsabilità di tutti i produttori che partecipano alla produzione e ai test (incl. analisi esterne).

##### *2.2.1.P.3.2. Composizione dei lotti*

- Se necessario, devono essere indicate le dimensioni dei lotti.

##### *2.2.1.P.3.3. Descrizione della produzione e controlli di processo*

- Occorre rendere disponibile un diagramma di flusso e una descrizione riassuntiva del processo di produzione. Se necessario, occorre descrivere e motivare l'eventuale aggiunta di materie prime come dispositivi medici, sostanze strutturali o di legame, biomateriali, biomolecole e/o altri componenti.
- Le misure adottate per assicurare la qualità microbiologica devono essere descritte nei dettagli.

##### *2.2.1.P.3.4. Controllo dei processi critici e dei prodotti intermedi*

- Occorre spiegare in un breve riassunto l'identificazione delle fasi critiche di produzione e il loro controllo.

##### *2.2.1.P.3.5. Validazione o valutazione del processo*

- Non necessaria.

#### *2.2.1.P.4. Controllo degli eccipienti*

##### *2.2.1.P.4.1. Specifiche*

- Fare riferimento alle Farmacopee o, se non vi sono descritti, allegare un certificato di analisi.
- Se possibile, indicare la relativa Farmacopea e, nel caso l'eccipiente non vi fosse descritto, allegare i relativi certificati di analisi.

##### *2.2.1.P.4.2. Metodi di analisi*

- Se non si può fare riferimento al metodo di una Farmacopea, è necessario descrivere il metodo utilizzato.

#### 2.2.1.P.4.3. Validazione dei metodi di analisi

- Se disponibili, primi studi di valutazione.
- Nel caso degli studi cardine è assolutamente necessaria una completa validazione dei metodi di analisi.

#### 2.2.1.P.4.4. Derivazione delle specifiche

- Se disponibile. Assolutamente necessaria per gli studi pilota.

#### 2.2.1.P.4.5. Eccipienti umani e animali

- Devono essere identificati tutti gli eccipienti, di origine sia umana sia animale, che entrano in contatto con il prodotto durante il processo di produzione, e deve esserne descritto l'utilizzo nella produzione.

#### 2.2.1.P.4.6. Eccipienti di tipo nuovo (ad es. il componente del veicolante)

- Devono essere fornite informazioni su ciascun eccipiente e, ove necessario, devono essere descritte le interazioni fra eccipiente e cellule o tessuti.
- Devono essere fornite tutte le informazioni relative ai dispositivi medici che vengono utilizzati in un preparato sperimentale combinato. Nei casi in cui il centro di valutazione (notified body) ha eseguito una valutazione del dispositivo, occorre fornire i risultati di tale verifica.

#### 2.2.1.P.5. Analisi del prodotto finale

##### 2.2.1.P.5.1. Specifica/Specifiche

- Per gli studi clinici di fase I/II devono essere disponibili le specifiche preliminari (inclusi i parametri verificati, i criteri di accettazione e i metodi di analisi utilizzati).
- Nel caso di studi pilota è necessario presentare le relative specifiche finali.

##### 2.2.1.P.5.2. Metodi di analisi

- Deve essere descritto ciascun metodo analitico citato nella specifica.

##### 2.2.1.P.5.3. Validazione dei metodi analitici

- Deve essere presentata l'applicabilità o l'idoneità dei metodi analitici nell'ambito di studi clinici di fase I/II. In caso di studi pilota, è necessario mostrare la validità dei metodi analitici utilizzati (piano e rapporto di validazione).

##### 2.2.1.P.5.4. Analisi dei lotti

- Deve essere resa disponibile in forma tabellare o come certificato di analisi. Occorre specificare il numero di lotto, le dimensioni del lotto, il luogo di produzione, i metodi di analisi, i criteri di accettazione e i risultati dei test.

##### 2.2.1.P.5.5. Caratterizzazione delle impurità

- Devono essere evidenziate ulteriori impurità nel prodotto finale che non siano già state citate al punto 3.1.S.3.2.

##### 2.2.1.P.5.6. Derivazione delle specifiche

- Se disponibile, deve essere mostrata la derivazione delle specifiche preliminari o finali, inclusi i metodi utilizzati per la verifica e i criteri di accettazione.
- Vanno definiti i limiti superiori per le impurità. Possono essere preliminari e devono essere giustificati tenendo in considerazione i risultati degli studi preclinici.

#### *2.2.1.P.6. Standard o materiali di riferimento*

- Ove eseguibili, i parametri per la caratterizzazione dei riferimenti o degli standard devono essere indicati. Se necessario, è possibile fare riferimento al paragrafo 3.2.S.5.

#### *2.2.1.P.7. Sistemi contenitori (container closure system)*

- Breve descrizione della confezione (contenitore primario e secondario). L'etichettatura del preparato sperimentale e, se necessario, i mezzi indispensabili per la ricostituzione.

#### *2.2.1.P.8. Stabilità*

- Risultati degli studi di stabilità in forma tabellare, compreso un riassunto dei test di stabilità finora eseguiti. Su questa base deve essere ricavata la durata del preparato sperimentale.

#### *2.2.1.A. Allegati*

##### *2.2.1.A.1. Controllo della sicurezza delle sostanze estranee*

- Tutte le forme di rischio potenziale di TSE devono essere presentate in forma tabellare e discusse mediante un'analisi del rischio. Inoltre, devono essere rese disponibili informazioni dettagliate su come ridurre al minimo o evitare il rischio di TSE.
- Dal punto di vista della sicurezza virale, devono essere messe a disposizione informazioni per il controllo del rischio di contaminazione virale potenziale. È necessario che sia stato verificato un ingresso di virus nel prodotto e la loro eliminazione nell'ambito del processo di produzione.
- Deve essere stata eseguita una precedente analisi dei rischi. Da questo punto di vista, deve essere giudicata in modo critico la scelta e il controllo delle materie prime, degli eccipienti e dei reagenti. Con l'analisi devono inoltre essere discusse strategie per riscontrare additivi o gli interventi di riduzione dei virus nell'ambito della produzione.



## Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
4.0	Trasferimento dei processi ATM nell'area delle autorizzazioni Assegnazione di un nuovo numero ID Adeguamenti formali, nuovo layout	dei