

In caso di superamento del tetto di spesa negoziato si applica uno sconto automatico sull'ex factory per recuperare l'eccedenza nei 12 mesi successivi.

Art. 2.

Classificazione ai fini della fornitura

RRL: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.

Art. 3.

Condizioni e modalità di impiego

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico di cui all'allegato 2 alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta, pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004.

Art. 4.

Farmacovigilanza

Il presente medicinale è inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse di cui al decreto del 21 novembre 2003 (*Gazzetta Ufficiale* 1° dicembre 2003), e successivi aggiornamenti; al termine della fase di monitoraggio intensivo vi sarà la rimozione del medicinale dal suddetto elenco.

Art. 5.

Disposizioni finali

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 18 giugno 2007

Il direttore generale: MARTINI

07A06005

DETERMINAZIONE 21 giugno 2007.

Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati.

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito in legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze 20 settembre 2004, n. 245, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco ai sensi del comma 13 dell'art. 48 succitato;

Visto il decreto del Ministro della salute del 30 aprile 2004, registrato in data 17 giugno 2004 al n. 1154 del registro visti semplici dell'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute, con cui è stato nominato il dott. Nello Martini in qualità di direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, di attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, di attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché di attuazione della direttiva 2003/94/CE, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione;

Visto il decreto 2 marzo 2004 del Ministro della salute di istituzione di una banca dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica;

Visto, il decreto 5 dicembre 2006 del Ministero della salute, sulla 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, e in particolare l'art. 1, comma 3 che prevede che con provvedimento del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), da aggiornare periodicamente, sentita la Commissione consultiva tecnico-scientifica della medesima Agenzia, vengono elencati gli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati;

Vista la proposta dell'Istituto superiore di sanità (ISS) presentata alla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA il 12 giugno 2007, relativa agli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica clinicamente e scientificamente consolidati;

Visto il parere favorevole della CTS del 12 giugno 2007, sulla richiamata proposta dell'ISS;

Determina:

Art. 1.

Ai sensi dell'art. 1, comma 3, del decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006, citato in premessa, sono indicati, nell'allegato 1 della presente determinazione, che ne costituisce parte integrante, gli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati.

Art. 2.

L'allegato di cui all'art. 1 può essere sottoposto a revisione con cadenza periodica.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 21 giugno 2007

Il direttore generale: MARTINI

ALLEGATO N. 1

LISTA DELLE TIPOLOGIE DI TERAPIA CELLULARE SOMATICA
CONSOLIDATE DA ALMENO DUE ANNI

Vi sono numerose applicazioni nella pratica clinica che prevedono l'utilizzo di cellule somatiche viventi. In seguito alla mancanza del riconoscimento come prodotto medicinale, molte di queste procedure sono state sviluppate in assenza di studi preclinici e clinici strutturati. Pertanto una lista di queste tipologie può essere effettuata solo sulla base di pubblicazioni scientifiche e dell'analisi dei prodotti correlati presenti sul mercato.

Le seguenti tipologie di prodotti per terapia cellulare somatica sono presenti in letteratura da almeno due anni.

1.1. *Pelle espansa in vitro.*

La pelle è forse il tessuto in cui la terapia somatica cellulare è più avanzata. Esistono vari prodotti registrati negli Stati Uniti ed in corso di registrazione in Europa, oltre ad una serie di applicazioni consolidate in ambito ospedaliero.

Esempi di questi tipologie di prodotti possono consistere in cheratinociti cresciuti su un substrato biodegradabile come il TransCyte, oppure di strutture comprendenti una matrice biodegradabile, progenitori epiteliali, cheratinociti e fibroblasti strutturati tridimensionalmente in un prodotto complesso (Apligraf). Altri prodotti commerciali sono EpiDex, DermaGraft, Integra, Epicel, Alloderm, Xenoderm.

L'approccio varia dal rimpiazzo con elementi cellulari autologhi (Genzyme Biosurgery), allogenici (Advanced Tissue Sciences and Organogenesis), fino a rimpiazzamenti completamente acellulari (Integra).

Questi prodotti vengono derivati da espianti di cellule primarie di origine sia autologa sia allogenica ed amplificati in vitro mediante coltura in presenza di terreni di coltura complessi.

Il prodotto viene utilizzato per il trattamento temporaneo o permanente delle ustioni estese, ove non sia possibile ricorrere alla pratica dell'autografting, e delle ulcere croniche refrattarie ai trattamenti meccanici (dressing).

1.2. *Cartilagine artificiali per riparazioni articolari o per ricostruzione dopo traumi.*

Si tratta di una serie di applicazioni volte alla ricostruzione della cartilagine articolare danneggiata da traumi fisici o di natura eziologica. La cartilagine articolare ha un basso ricambio cellulare e quindi una bassa capacità di ricostruzione autonoma. L'uso di approcci chirurgici è la terapia corrente ma con risultati non ricostitutivi dell'integrità funzionale dell'articolazione. La ricostruzione mediante inserzione di condrociti autologhi inseriti in una matrice biologica riassorbibile con capacità meccaniche simili a quella della cartilagine nativa è uno degli esempi delle terapie che appartengono a questa categoria.

Si tratta di preparazioni di condrociti espansi in vitro o di cellule mesenchimali purificate, talvolta incluse in matrici, che vengono utilizzate per la riparazione di danni articolari sia mediante la semplice sostituzione del tessuto danneggiato sia attraverso il differenziamento e il rimpiazzo in vivo del tessuto desiderato (cellule mesenchimali). Un esempio di prodotto commerciale basato su condrociti inseriti in una matrice biodegradabile è il Cartigel.

L'origine dei condrociti utilizzati può essere da espianti di tessuto cartilagineo amplificati in vitro o dalla differenziazione in senso condrocitario di cellule staminali mesenchimali.

1.3. *Prodotti antitumorali a base di cellule.*

Le terapie antitumorali basate sulla riattivazione delle difese naturali contro le cellule neoplastiche mira alla riattivazione delle difese immunitarie. Uno degli approcci più seguiti si basa sulla selezione ed attivazione in vitro di cloni linfocitari con capacità citotossica specifica contro le cellule tumorali. Un gruppo alternativo di procedure sono considerate di profilassi contro la agenti infettivi normalmente presenti ma silenti, come CMV o EBV, nel periodo di immuno-

deficienza seguente alle terapie chemioterapiche o in presenza di trapianto di cellule staminali emopoietiche. Esempi di questa tipologia di prodotti sono i seguenti:

Linfociti espansi in vitro con funzione antitumorale. Si tratta di cellule di linfocitaria di vario tipo che vengono selezionate per la capacità di riconoscere antigeni tumore-associati. La stimolazione può avvenire sia mediante antigeni purificati, peptidi sintetici o mediante l'esposizione a cellule in grado di presentare gli antigeni, come cellule dendritiche pulstate con lisati tumorali. In alternativa, popolazioni di linfociti autologhi associati con la massa tumorale sono stimolati in vitro con fattori di crescita allo scopo di indurre il superamento dell'anergia indotte dalle cellule tumorali stesse.

Linfociti espansi per il ripristino della protezione contro agenti infettivi noti. Si tratta di soluzioni di linfociti CD/CD8 con attività citolitica (CTL) contro cellule infettate da agenti virali noti come CMV, EBV etc. Questi agenti tendono a riapparire in soggetti immunodeficienti in concomitanza con trattamenti chemioterapici e trapianti di cellule staminali emopoietiche.

Cellule dendritiche espanse per immunoterapie. In alternativa alla selezione di cloni linfocitari, si effettua in vitro la preparazione delle cellule che normalmente presentano gli antigeni caricate (pulsate) con gli antigeni d'interesse, la popolazione viene quindi iniettata in modo che raggiunga i linfonodi della zona d'interesse e che funga da stimolo alla reazione linfocitaria in vitro.

Cellule emopoietiche espanse in vitro. Una delle cause di morbidità delle procedure legate al trapianto di cellule staminali emopoietiche è legata alla profonda citopenia nelle fasi immediatamente successive al trapianto. In assenza di un rapido attecchimento e quindi di una ricostituzione delle cellule preposte alle difese immunitarie, il paziente rimane esposto ad infezioni non facilmente controllabili. La somministrazione di cellule emopoietiche espanse in vitro a partire dai loro progenitori permette di coprire la fase di neutropenia in attesa del recupero da parte delle cellule staminali trapiantate.

1.4. *Prodotti per la rigenerazione dei tessuti ossei.*

La terapia corrente in caso di traumi che comportano la perdita di pezzi di osso di dimensioni rilevanti consiste nella applicazione di ferri di sostegno in attesa della saldatura ossea. Tuttavia in presenza di danni ossei rilevanti, la ricostruzione del tessuto può non avvenire o essere carente per forma e resistenza. Per accelerare la ricostruzione delle zone di osso perdute o rimosse si ricorre alla somministrazione di osso liofilizzato inglobato in una matrice biologica allo scopo di favorire l'attecchimento e la ricrescita del tessuto osseo. Il passaggio successivo consiste nella applicazione al substrato inorganico di cellule in grado di accelerare sia l'angiogenesi che il riassorbimento e la rimodellazione del substrato formando nuovo tessuto osseo. Esempi di questa tipologia di prodotti sono i seguenti:

Somministrazione di osso liofilizzato ricoperto di osteoblasti autologhi coltivati in vitro ed inglobati in colla di fibrina, o in altro gel biologico.

Somministrazione di un substrato inorganico di dimensioni tali da favorire l'attecchimento e la ricostruzione del tessuto osseo in presenza di osteoblasti o dei loro progenitori.

1.5. *Prodotti per la ricostruzione della cornea.*

Nei casi in cui il danno alle cornee includa anche la zona che contiene le cellule staminali epiteliali deputate al suo mantenimento, il trapianto di cornea da donatore ha una prognosi sfavorevole. In questi casi, una frazione residua contenente le cellule staminali può essere amplificata in vitro e fornire la base per un successivo trapianto. Esempi di questa tipologia sono i seguenti prodotti:

tessuti contenenti staminali epiteliali per la ricostruzione delle cornee.

07A06015