

e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

Visto il regolamento di organizzazione, di amministrazione, dell'ordinamento del personale dell'AIFA pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 145 del 29 giugno 2005;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

Visto il decreto legislativo 15 luglio 2002, n. 145;

Vista la determinazione 22 maggio 2006, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 1° giugno 2006, n. 126, con cui è stata disposta la modifica degli stampati delle specialità medicinali appartenenti alla categoria dei Farmaci antinfiammatori non steroidei (Fans);

Vista la determinazione AIFA 23 febbraio 2007 di modifica degli stampati dei medicinali contenenti ketoprofene nelle formulazioni ad uso sistemico;

Vista la determinazione AIFA 9 maggio 2007 di modifica degli stampati dei medicinali Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi per uso sistemico - ATC M01A che comprende anche i farmaci a base di ketoprofene di cui alla determina del punto precedente;

Ritenuto, pertanto, che i foglietti illustrativi dei farmaci oggetto della determina in data 8 maggio 2007 già citata, in quanto modificati ai sensi della determina del 22 maggio 2006, già citata, sono in linea con la posizione formulata dal Pharmacovigilance Working Party a maggio 2006;

Valutato che non sussistono potenziali danni per la salute pubblica se viene prorogato il termine di adeguamento dei foglietti illustrativi dei farmaci di cui al punto precedente al 16 dicembre 2007;

Determina:

Art. 1.

Per i medicinali contenenti ketoprofene, nelle formulazioni ad uso sistemico ed autorizzati con procedura nazionale, già oggetto della determinazione 22 maggio 2006 citata nelle premesse, il termine ultimo per il ritiro dal commercio delle confezioni con i fogli illustrativi non modificati, secondo quanto specificato nella determinazione del 23 febbraio 2007, è fissato al 16 dicembre 2007.

Alla data del 16 dicembre 2007, le confezioni dei medicinali, contenenti ketoprofene nelle formulazioni ad uso sistemico ed autorizzati con procedura nazionale, dovranno essere commercializzate con i fogli illustrativi recanti le modifiche specificate nelle determinazioni del 23 febbraio 2007 e 9 maggio 2007.

Entro il suddetto termine le confezioni non modificate, secondo quanto specificato nelle determinazioni del 23 febbraio 2007 e 9 maggio 2007, dovranno essere ritirate dal commercio.

La presente determina entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 3 agosto 2007

Il direttore generale: MARTINI

07A07406

DETERMINAZIONE 6 agosto 2007.

Rettifica della determinazione 21 giugno 2007, relativa alla 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;

ALLEGATO N. 1

Visto il decreto 5 dicembre 2006 del Ministro 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, vengano elencati gli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati;

Vista la propria determinazione 21 giugno 2007 «Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 151 del 2 luglio 2007 e in particolare il relativo allegato con il quale sono elencati detti impieghi, conformemente alla proposta dell'Istituto superiore di sanità (ISS) presentata alla Commissione consultiva tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA il 12 giugno 2007, e al parere favorevole della CTS del 12 giugno 2007;

Considerato che l'allegato 1 alla richiamata determinazione dell'AIFA cita nomi commerciali di prodotti per terapia cellulare a fini meramente esemplificativi e che tali citazioni potrebbero erroneamente essere interpretate come forme di carattere autorizzativo per i medesimi prodotti da parte dell'AIFA, con potenziali conseguenze negative, tra l'altro sul piano regolatorio e commerciale;

Ritenuto necessario eliminare tali cause di errore;

Determina:

Art. 1.

1. Ai sensi dell'art. 1, comma 3, del decreto del Ministro della salute 5 dicembre 2006, citato in premessa, l'allegato 1 di cui alla determinazione del direttore generale dell'AIFA del 21 giugno 2007, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 151 del 2 luglio 2007, è sostituito dall'allegato alla presente determinazione.

La presente determinazione ha effetto dal giorno della sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 6 agosto 2007

Il direttore generale: MARTINI

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 questa tipologia di prodotti possono consistere in cheratinociti cresciuti su un substrato biodegradabile, oppure di strutture comprendenti una matrice biodegradabile, progenitori epiteliali, cheratinociti e fibroblasti strutturati tridimensionalmente in un prodotto complesso. L'approccio varia dal rimpiazzo con elementi cellulari autologhi allogenici fino a rimpiazzi completamente acellulari.

Questi prodotti vengono derivati da espunti 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. Cartilagini 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).

L'origine dei condrociti utilizzati può essere da espunti 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 citolitica 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 pulsate 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 morbilità 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 include 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.

07A07482

TESTI COORDINATI E AGGIORNATI

Testo del decreto-legge 18 giugno 2007, n. 73 (in Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 139 del 18 giugno 2007), coordinato con la legge di conversione 3 agosto 2007, n. 125, (in questa stessa Gazzetta Ufficiale alla pag. 6), recante: «Misure urgenti per l'attuazione di disposizioni comunitarie in materia di liberalizzazione dei mercati dell'energia».

AVVERTENZA:

Il testo coordinato qui pubblicato è stato redatto dal Ministero della giustizia ai sensi dell'art. 11, comma 1, del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con d.P.R. 28 dicembre 1985, n. 1092, nonché dell'art. 10, commi 2 e 3, del medesimo testo unico, al solo fine di facilitare la lettura sia delle disposizioni del decreto-legge, integrate con le modifiche apportate dalla legge di conversione, che di quelle modificate o richiamate nel decreto, trascritte nelle note. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Le modifiche apportate dalla legge di conversione sono stampate con caratteri corsivi.

A norma dell'art. 15, comma 5, della legge 23 agosto 1988, n. 400 (Disciplina dell'attività di Governo e ordinamento della Presidenza

del Consiglio dei Ministri), le modifiche apportate dalla legge di conversione hanno efficacia dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione.

Art. 1.

1. A decorrere dal 1° luglio 2007 l'attività di distribuzione di energia elettrica per le imprese le cui reti alimentano almeno 100.000 clienti finali è svolta in regime di separazione societaria rispetto all'attività di vendita. Tali imprese di distribuzione, che svolgono alla data del 30 giugno 2007 l'attività di vendita di energia elettrica in forma integrata, costituiscono entro centotanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, una o più *apposite* società per azioni alle quali trasferiscono i beni e i rapporti, le attività e le passività relativi all'attività di vendita. L'Autorità per l'energia elettrica e il gas adotta disposizioni per la separazione funzionale, anche per lo stoccaggio di gas, secondo le direttive 2003/54/CE e 2003/55/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 26 giugno 2003, e definisce le modalità con cui le imprese di distribuzione di energia elettrica o di gas naturale garantiscono, *nel rispetto*