



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
UFFICIO 7 – Trapianti, sangue ed emocomponenti
UFFICIO 3 – Coordinamento USMAF-SASN
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Agli Assessorati per la Salute delle Regioni e delle
Province Autonome di Trento e di Bolzano

Ai Centri Regionali Trapianto delle Regioni e
Province autonome

Ai Responsabili delle Strutture di
Coordinamento per le Attività Trasfusionali (SRC)
delle Regioni e Province Autonome

E p.c.

A tutti gli U.S.M.A.F. – S.A.S.N.
Pec Loro sedi

All' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Al Centro nazionale trapianti
cnt@pec.iss.it

Al Centro nazionale sangue
cns@pec.iss.it

Al Registro nazionale italiano dei donatori di
midollo osseo – IBMDR
ibmdr@ibmdr.galliera.it

GITMO (Gruppo Italiano per il Trapianto di
Midollo Osseo, cellule staminali
emopoietiche e terapia cellulare)
segreteria.presidenza@gitmo.it

Alla Società Italiana di Emaferesi e
Manipolazione Cellulare – SIDEM
sidem@emaferesi.it

Alla Società Italiana di Medicina
Trasfusionale e Immunoematologia – SIMTI
segreteria.nazionale@pec.simti.it

Al Segretario Generale
Dott. Giovanni Leonardi

LORO SEDI

Oggetto: Indicazioni per l'esportazione e l'importazione di cellule di origine umana destinate ad essere utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate autorizzati o somministrati nell'ambito di sperimentazioni cliniche o di programmi di uso compassionevole.

I criteri e le modalità per l'esportazione e l'importazione di cellule e tessuti di origine umana destinati ad applicazioni sull'uomo sono definiti dal decreto 10 ottobre 2012 «Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo» e s.m.i.

In particolare, l'esportazione e l'importazione di cellule e tessuti a scopo di trapianto per un ricevente identificato è effettuata da un "istituto dei tessuti", come definito dall'articolo 3, comma 1, lettera q) del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 che ne assicura la conformità alle norme di qualità e sicurezza e ne garantisce la tracciabilità in ogni fase del percorso dal donatore al ricevente e viceversa, in conformità a quanto previsto dall'articolo 8 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191 e dall'articolo 14 del decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 e s.m.i..

Secondo l'articolo 4 del citato decreto 10 ottobre 2012, la richiesta di esportazione e importazione viene inoltrata dall'Istituto dei tessuti all'Ufficio di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera (USMAF) territorialmente competente, il quale, verificata la conformità della richiesta e la completezza della documentazione di accompagnamento delle cellule o tessuti, attestante anche l'idoneità del donatore e delle cellule o tessuti, rilascia il nulla osta all'esportazione o all'importazione, garantendo il mantenimento della tracciabilità.

Per quanto concerne le cellule staminali emopoietiche (CSE), compresi i linfociti a scopo di trapianto, lo stesso decreto prevede che l'esportazione e l'importazione siano autorizzate dal Ministero della Salute, a fronte della richiesta da parte di un Centro Trapianti, corredata da informazioni e dati relativi al donatore, al ricevente identificato, al centro di raccolta e al centro trapianti, sulla base dei requisiti specifici di compatibilità biologica tra donatore e ricevente (artt. 10-13).

Negli ultimi anni, con lo sviluppo di nuove tecnologie, si è assistito ad un aumento dell'attività di importazione, ma soprattutto di esportazione di cellule di origine umana, quali materie prime per la manifattura di medicinali per terapie avanzate da destinare ad un determinato paziente, sia nell'ambito di sperimentazioni cliniche e programmi di uso compassionevole, che a seguito di autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'autorità competente.

In particolare, presso il Ministero della Salute pervengono numerose richieste di autorizzazione all'esportazione di linfociti del paziente per la manifattura di linfociti geneticamente modificati, quali medicinali per terapie avanzate a base di cellule T che esprimono un Recettore Chimerico per Antigene (*Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells* o cellule CAR T). I medicinali a base di cellule CAR T rientrano tra le c.d. terapie avanzate, disciplinate dal Regolamento (CE) n. 1394/2007, e nello specifico utilizzano i linfociti T, ottenuti dal sangue del paziente mediante aferesi, modificati geneticamente per esprimere il CAR per essere poi re-infusi nello stesso paziente al fine di attivare la risposta del sistema immunitario contro alcune malattie, in particolare tumori ematologici.

In tale scenario, i linfociti T autologhi prelevati in un centro trasfusionale mediante leucoafèresi, sono inviati dal Centro trapianti che ha in cura il paziente, ai siti di manifattura, localizzati all'estero, delle Aziende in possesso della Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di medicinali a base di cellule CAR T, che vengono successivamente importati come medicinali dopo la manipolazione genetica.

In Italia, inoltre, al di là delle indicazioni già autorizzate, i medicinali a base di cellule CAR T vengono utilizzati nell'ambito di sperimentazioni cliniche o programmi di uso compassionevole (uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica DM 07/09/2017) autorizzati da AIFA per indicazioni diverse.

I medicinali per terapie avanzate sono disciplinati dalla direttiva 2001/83/CE, recepita con decreto legislativo 219/2006, e dal Regolamento (CE) n.1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate recante "modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004".

Il Regolamento (CE) n.1394/2007 prevede, all'articolo 3, che ove il medicinale per terapia avanzata contenga cellule o tessuti umani, la donazione, l'approvvigionamento e i controlli di tali cellule o tessuti si svolgano conformemente alla direttiva 2004/23/CE, recepita con il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191.

L'articolo 15, comma 3, dello stesso Regolamento inoltre stabilisce che ove un medicinale per terapia avanzata contenga cellule o tessuti umani, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, al pari dell'ospedale, dell'istituto o dell'ambulatorio privato in cui il prodotto viene utilizzato, garantisce che il

sistema di tracciabilità sia conforme alle prescrizioni di cui agli articoli 8 e 14 della direttiva 2004/23/CE relativamente a cellule e tessuti umani (corrispondenti agli articoli 8 e 14 del decreto legislativo 191/2007) e agli articoli 14 e 24 della direttiva 2002/98/CE relativamente al sangue umano e ai suoi componenti (corrispondenti agli articoli 11 e 22 del decreto legislativo 261/2007).

Per tutto quanto premesso, considerata la necessità di garantire, in ottemperanza alla legislazione vigente di recepimento delle Direttive europee citate, qualità, sicurezza e tracciabilità, anche nelle fasi di esportazione e importazione, delle cellule destinate alla manifattura di medicinali per terapie avanzate, non specificatamente ricomprese nelle previsioni del DM 10 ottobre 2012, si ritiene ad oggi necessario definire le modalità e le procedure per il rilascio del nulla osta all' esportazione e all' importazione di cellule umane utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate da destinare ad un determinato paziente, autorizzati all'immissione in commercio o utilizzati nell'ambito di sperimentazioni cliniche o di programmi di uso compassionevole.

La struttura clinica o l'istituto dei tessuti che invia le cellule e/o il sito di manifattura che le riceve ne assicurano la conformità ai requisiti di qualità e sicurezza previsti dalla normativa vigente sopracitata, facendone esplicita menzione nella richiesta di rilascio del nulla osta all' esportazione o all' importazione.

Il nulla osta alla esportazione o importazione di cellule umane nei casi indicati, è rilasciato dall'USMAF territorialmente competente, in analogia e coerenza con quanto previsto dagli articoli 3 e 4 del decreto 10 ottobre 2012, previa presentazione, secondo le procedure di seguito indicate, di specifica istanza da parte delle strutture interessate.

La mappa con i recapiti e gli indirizzi di tutti gli Uffici USMAF-SASN distribuiti sul territorio nazionale può essere visualizzata al seguente link del portale del Ministero della Salute: <https://www.salute.gov.it/portale/usmafsasn/elencoUsmafSasn.jsp?lingua=italiano&area=usmaf-sasn&menu=vuoto>.

Per il rilascio del Nulla Osta sanitario all' esportazione o all' importazione delle cellule di cui alla presente circolare non è previsto il pagamento di alcun tributo.

1. Esportazione e importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate con AIC

Nel caso di esportazione e importazione di cellule destinate ad essere utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali con AIC, la struttura clinica che ha in cura il paziente o l'Istituto dei tessuti di riferimento o il sito di manifattura del medicinale presenta la richiesta di rilascio del nulla osta all' esportazione o all' importazione delle cellule all'USMAF territorialmente competente.

La richiesta di esportazione o di importazione deve contenere le seguenti informazioni:

- Tipologia di cellule
- Paese di destinazione/provenienza
- Struttura di destinazione/provenienza
- Denominazione della struttura richiedente
- Responsabile della richiesta (nome, telefono, email)
- Data prevista per il passaggio in dogana
- Codice Identificativo del paziente
- Single European Code (SEC) (ove disponibile)
- Nome del medicinale per terapia avanzata
- Numero AIC rilasciato dall'autorità competente
- Azienda titolare di AIC o sito di manifattura del medicinale per terapia avanzata

Al fine di agevolare la richiesta di esportazione/importazione si allegano i moduli fac simile (allegato n.1 per esportazione e allegato n.2 per importazione).

L'USMAF, verificata la conformità della richiesta, risponde alla struttura entro tre giorni lavorativi, salvo urgenza documentata.

L'USMAF, tramite gli uffici centrali del Ministero della Salute, provvede a notificare l'esportazione/importazione al CNT periodicamente, e comunque almeno due volte l'anno dalla avvenuta esportazione/importazione.

2. Esportazione e importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate in ambito di sperimentazioni cliniche

Nel caso di esportazione e importazione di cellule destinate ad essere utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate nell'ambito di una sperimentazione clinica autorizzata ai sensi della normativa vigente dall'autorità competente, la struttura clinica che ha in cura il paziente o l'Istituto dei tessuti di riferimento o il sito di manifattura del medicinale presenta la richiesta di rilascio del nulla osta all'esportazione o all'importazione delle cellule all'USMAF territorialmente competente.

La richiesta di esportazione/importazione deve contenere le seguenti informazioni:

- Tipologia di cellule
- Paese di destinazione/provenienza
- Struttura di destinazione/provenienza
- Denominazione della struttura richiedente
- Responsabile della richiesta (nome, telefono, email)
- Data prevista per il passaggio in dogana
- Codice Identificativo del paziente
- Single European Code (SEC) (ove disponibile)
- Nome del medicinale per terapia avanzata
- Provvedimento di autorizzazione della sperimentazione clinica rilasciato dall'autorità competente
- Sito di manifattura del medicinale per terapia avanzata

Al fine di agevolare la richiesta di esportazione/importazione si allegano i moduli fac simile (allegato n.1 per esportazione e allegato n.2 per importazione).

L'USMAF, verificata la conformità della richiesta, risponde alla struttura entro tre giorni lavorativi, salvo urgenza documentata.

L'USMAF, tramite gli uffici centrali del Ministero della Salute, provvede a notificare l'esportazione/importazione al CNT periodicamente, e comunque almeno due volte l'anno dalla avvenuta esportazione/importazione.

3. Esportazione e importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate nell'ambito di programmi di uso compassionevole

Nel caso di esportazione e importazione di cellule destinate ad essere utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate nell'ambito di un programma di uso compassionevole, la struttura clinica che ha in cura il paziente o l'Istituto dei tessuti di riferimento o il sito di manifattura del medicinale presenta la richiesta di rilascio del nulla osta all'esportazione o all'importazione delle cellule all'USMAF territorialmente competente.

La richiesta di esportazione/importazione deve contenere le seguenti informazioni:

- Tipologia di cellule
- Paese di destinazione/provenienza
- Struttura di destinazione/provenienza
- Denominazione della struttura richiedente
- Responsabile della richiesta (nome, telefono, email)

- Data prevista per il passaggio in dogana
- Codice Identificativo del paziente
- Single European Code (SEC) (ove disponibile)
- Nome del medicinale per terapia avanzata
- Parere favorevole del Comitato Etico Competente
- Sito di manifattura del medicinale per terapia avanzata

Al fine di agevolare la richiesta di esportazione/importazione si allegano i moduli fac simile (allegato n.1 per esportazione e allegato n.2 per importazione).

L'USMAF, verificata la conformità della richiesta risponde alla struttura entro tre giorni lavorativi, salvo urgenza documentata.

L'USMAF, tramite gli uffici centrali del Ministero della Salute, provvede a notificare l'esportazione/importazione al CNT periodicamente, e comunque almeno due volte l'anno dalla avvenuta esportazione/importazione.

II DIRETTORE GENERALE

*f.to Dott. Giovanni Rezza

Il Direttore dell'Ufficio 7
dott. Mauro Dionisio

Ref.

*dott.ssa Anna Maria Littera
dott.ssa Raffaella Fazzina
dott. Ulrico Angeloni
dott. Cosimo Trionfo*

* firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del d.lgs. n. 39/1993

Timbro del Centro richiedente

Allegato 1

*Modulo di richiesta di Nulla Osta per
ESPORTAZIONE di cellule di origine umana
utilizzate come materia prima per la
manifattura di medicinali per terapie
avanzate*

Al Ministero della Salute

USMAF-SASN

Unità territoriale.....

Ai fini della richiesta di nulla osta per l'**esportazione** di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate, si dichiara quanto segue:

Tipologia di cellule:	
Paese di destinazione:	
Struttura di destinazione:	
Struttura richiedente:	
Responsabile della richiesta:	
Telefono:	Email:
Data prevista per il passaggio in dogana:	
Tipologia di richiesta: <input type="checkbox"/> esportazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate con AIC <input type="checkbox"/> esportazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate in ambito di sperimentazioni cliniche <input type="checkbox"/> esportazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate in ambito di programmi di uso compassionevole	
Codice identificativo del paziente:	
Single European Code (SEC) (ove disponibile):	
Nome del medicinale per terapia avanzata:	
Numero AIC o provvedimento di autorizzazione della sperimentazione clinica rilasciato dall' autorità competente o parere favorevole del Comitato Etico competente:	
Azienda titolare di AIC o sito di manifattura del medicinale per terapia avanzata:	
<i>Si dichiara che l'esportazione dell'unità richiesta è conforme ai requisiti di qualità e sicurezza previsti dalla normativa vigente.</i>	
Data:Firma e Timbro del richiedente.....	

Timbro del Centro richiedente

Allegato 2

*Modulo di richiesta di Nulla Osta per **IMPORTAZIONE** di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate*

Al Ministero della Salute

USMAF-SASN

Unità territoriale.....

Ai fini della richiesta di nulla osta per l'**importazione** di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate, si dichiara quanto segue:

Tipologia di cellule:	
Paese di provenienza:	
Struttura di provenienza:	
Struttura richiedente:	
Responsabile della richiesta:	
Telefono:	Email:
Data prevista per il passaggio in dogana:	
Tipologia di richiesta: <input type="checkbox"/> importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate con AIC <input type="checkbox"/> importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate in ambito di sperimentazioni cliniche <input type="checkbox"/> importazione di cellule di origine umana utilizzate come materia prima per la manifattura di medicinali per terapie avanzate in ambito di programmi di uso compassionevole	
Codice identificativo del paziente:	
Single European Code (SEC) (ove disponibile):	
Nome del medicinale per terapia avanzata:	
Numero AIC o provvedimento di autorizzazione della sperimentazione clinica rilasciato dall' autorità competente o parere favorevole del Comitato Etico Competente:	
Azienda titolare di AIC o sito di manifattura del medicinale per terapia avanzata:	
<i>Si dichiara che l'esportazione dell'unità richiesta è conforme ai requisiti di qualità e sicurezza previsti dalla normativa vigente.</i>	
Data:Firma e Timbro del richiedente.....	