



# Ministero della Salute

Proposta di Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Linee guida concernente i requisiti minimi per l'impiego delle cellule staminali in medicina veterinaria".

## LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

**VISTI** gli articoli 2, comma 1, lett. b) e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281 che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire Accordi tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

**VISTO** il decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193 di "Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 122 del 26-5-2006;

**VISTO** il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

**VISTO** il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

**CONSIDERATO** l'Accordo sancito il 10 luglio 2003 tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano (rep. atti n. 1770/CSR) sul documento recante "Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)";

**CONSIDERATO**, altresì, l'Accordo sancito il 20 dicembre 2007 Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano (rep. atti n. 256/CSR) sul documento recante "Linee guida relative all'esercizio delle attività sanitarie riguardanti la medicina trasfusionale in campo veterinario";

**TENUTO CONTO** della lacuna normativa in materia di esercizio delle attività sanitarie veterinarie riguardanti l'utilizzo delle cellule staminali autologhe;

**CONSIDERATA** la necessità, nelle more dell'emanazione di una disciplina normativa della materia, di fornire agli operatori che si occupano della raccolta, manipolazione, conservazione ed uso clinico delle cellule staminali autologhe in medicina veterinaria specifiche linee d'indirizzo cui attenersi, con l'obiettivo di garantire l'adeguatezza delle strutture, delle procedure e delle applicazioni cliniche agli *standards* internazionalmente riconosciuti;

**TENUTO CONTO** dell'elaborazione da parte di un gruppo di lavoro di esperti, costituito il 9 novembre 2009 presso il Ministero della salute, di "linee guida" concernenti i requisiti tecnologici, strutturali ed organizzativi per l'esercizio delle predette attività, al fine di attivare un sistema di controllo che escluda dalla produzione di cellule staminali multipotenti (CSM) tutte quelle realtà che non possono standardizzare le procedure e garantire, di conseguenza, la qualità del prodotto;

**CONSIDERATO** che dette "linee guida" sono state condivise dal coordinamento tecnico della Commissione salute della Regione Veneto, dalla Commissione consultiva del farmaco veterinario, nonché dal direttore del Centro di referenza nazionale substrati cellulari, istituito presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia Romagna, componente del menzionato gruppo di lavoro;

**VISTO** il parere favorevole espresso sulle "linee guida" dalla Sezione IV del Consiglio Superiore di Sanità nella seduta del 16 gennaio 2013;

**VISTO** il documento trasmesso dal Ministero della salute il.....

**ACQUISITO** l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano

### **SANCISCE ACCORDO**

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano si conviene quanto segue:

1. Le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano si impegnano ad adottare la "Linee guida riguardante i requisiti sanitari minimi per l'impiego delle cellule staminali in medicina veterinaria" di cui all'allegato A), parte integrante del presente accordo.
2. Le parti convengono che il recepimento del presente Accordo è valutabile in sede di verifica annuale degli adempimenti regionali da parte del Comitato permanente per la verifica dei Livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 9 dell'intesa sancita da questa Conferenza nella seduta del 23 marzo 2005 (rep. atti n. 2271/2005).
3. Dall'attuazione del presente Accordo non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica e le attività previste dal presente Accordo devono essere realizzate con le risorse umane, strumentali e finanziarie già previste dalla normativa vigente.

### **ALLEGATO A**

**Linea guida riguardante i requisiti sanitari minimi per l'impiego delle cellule staminali in medicina veterinaria.**

#### **Premessa**

Le potenzialità offerte dalla ricerca di laboratorio e il perfezionamento raggiunto dalle nuove tecnologie per la manipolazione cellulare impongono che siano garantiti il benessere e la salute degli animali coinvolti. Scopo della presente linea-guida è definire le condizioni e le procedure generali per gli operatori che si occupano della raccolta, manipolazione, conservazione e uso clinico delle cellule stromali multipotenti (di seguito chiamate CSM), in medicina veterinaria.

Il documento non include tutte le prassi operative che un'area dedicata dovrebbe adottare, bensì fornisce alcune linee di indirizzo cui attenersi affinché strutture, procedure ed applicazioni cliniche rispondano ai requisiti di qualità definiti da "standard" riconosciuti a livello internazionale, che costituiscono il presupposto per una buona pratica clinica.

### **Campo di applicazione**

La linea guida si applica alle CSM che non sono state sottoposte ad una manipolazione rilevante, preparate su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di sicurezza in aree dedicate, sotto l'esclusiva direzione professionale di un soggetto responsabile, in esecuzione di una prescrizione medico veterinaria individuale, per un prodotto destinato esclusivamente ad un uso autologo, in un determinato animale di proprietà di persone giuridiche e/o fisiche, subordinatamente al loro consenso informato. Per tutti gli altri impieghi di CSM diversi da quanto sopra descritto si applicano le disposizioni previste dal decreto legislativo 6 aprile 2006, n.193.

Non si considerano come manipolazioni rilevanti quelle elencate nell'allegato 1 al presente documento.

### **Definizioni**

Cellule Stromali Multipotenti (CSM): popolazione di cellule stromali multipotenti isolabili da diversi tessuti adulti, in grado di differenziare in vari tipi cellulari (osteoblasti, condrociti, adipociti, tenociti, miociti, cellule nervose ecc.).

Terapia cellulare autologa: inoculo di cellule in un organismo a fini terapeutici con elementi cellulari provenienti dallo stesso individuo.

Uso autologo delle CSM: coincidenza tra donatore e ricevente.

Responsabile: Medico veterinario o laureato in scienze biologiche, garante delle attività dell'area dedicata per la manipolazione delle CSM.

Donatore: animale vivo.

### **Raccolta del materiale biologico e manipolazione delle cellule staminali**

L'attività inerente le CSM è ricompresa all'interno di un programma che si articola in due fasi:

#### *a) Raccolta del materiale biologico*

La raccolta di materiale biologico è fatta esclusivamente da un medico veterinario, utilizzando una metodica che garantisca asepsi, adottando un sistema compatibile con la specie animale e mediante dispositivi non riutilizzabili. Il medico veterinario, al fine di tutelare la salute degli animali, definisce un protocollo dettagliato delle procedure di prelievo in soggetti cui sia stata diagnosticata una patologia che si ritiene possa rispondere alla terapia cellulare autologa. E' compito del medico veterinario accertarsi dell'idoneità fisica del donatore e che non vi siano controindicazioni alla terapia cellulare autologa. Prima e dopo ciascun prelievo, i contenitori utilizzati per la raccolta del materiale biologico sono accuratamente ispezionati al fine di verificare l'assenza di qualsiasi difetto. Debbono essere inoltre adottate misure volte ad evitare ogni possibilità di errore nell'etichettatura dei corrispondenti contenitori. Il medico veterinario compila apposita ricetta nella quale indica la patologia e la causale della terapia cellulare autologa. La raccolta viene effettuata esclusivamente utilizzando materiale sterile.

#### *b) Processazione delle CSM.*

Le procedure di processazione delle CSM ottenute da midollo osseo, sangue periferico e da altri tessuti sono condotte in aree dedicate, idonee, per struttura e organizzazione, a garantire processi indenni da rischi per la salute dell'animale oggetto della terapia cellulare autologa. L'area dedicata prevede un soggetto responsabile con documentata esperienza negli aspetti di laboratorio. Le cellule destinate alla terapia cellulare autologa sono sottoposte ad indagini qualitative, poiché la manipolazione può essere talvolta responsabile di contaminazioni accidentali.

L'attività nelle aree dedicate è svolta secondo procedure dettagliate in manuali operativi e sottoposta a programmi di controllo. Il responsabile dell'area dedicata richiede al veterinario prescrittore della terapia cellulare autologa la documentazione certificante l'esito della stessa. Il personale tecnico attesta la propria competenza fornendo curricula formativi e professionali. Il responsabile dell'area dedicata comunica la propria operatività al Ministero della salute, il quale pubblicherà sul sito internet <http://www.salute.gov.it/> l'elenco delle suddette aree. Le caratteristiche delle aree dedicate di processazione sono descritte negli allegati 2 e 3 al presente documento.

### **Preparazione, etichettatura e conservazione**

Negli allegati 1, 2 e 4 al presente documento sono descritte le indicazioni per la preparazione, l'etichettatura e la conservazione.

### **Trasporto, distribuzione e somministrazione delle CSM**

Le CSM sono trasportate in contenitori termoisolanti dotati di appositi sistemi di controllo della temperatura interna, che è compresa tra i 4° C e gli 8°C. Lo spostamento delle CSM avviene in sicurezza ed in contenitori rigidi a chiusura ermetica. I contenitori utilizzati per l'invio sono isolati termicamente per mantenere stabile la temperatura richiesta.

### **Tracciabilità e registrazione dati**

Presso ogni area dedicata per la processazione delle CSM è predisposto un sistema di registrazione e di archiviazione dei dati che consenta di ricostruire il percorso di ogni unità di CSM, dal momento del prelievo fino alla sua destinazione finale.

I dati sono registrati e aggiornati in uno schedario (cartaceo o informatico) sotto la direzione del responsabile di ogni area dedicata alla processazione delle CSM. Il suddetto schedario è tenuto in modo da:

- a) contenere i dati identificativi del proprietario dell'animale e del veterinario che esegue l'impianto;
- b) applicare la normativa vigente in materia di identificazione animale, assicurando la tracciabilità della donazione;
- c) contenere copia della prescrizione medico veterinaria;
- d) consentire l'introduzione di informazioni riguardanti gli esiti della terapia ed eventuali reazioni avverse di cui si abbia avuto notizia.

Nel caso di sospette reazioni avverse correlate all'utilizzo di CSM, è possibile, attraverso il precitato schedario, verificare i risultati di tutte le indagini compiute.

### **Reazioni avverse**

Le procedure di segnalazione di sospette reazioni avverse sono quelle previste dal d. lgs. n. 193/2006.

### **Allegato n. 1 - Manipolazioni non rilevanti**

- taglio/frammentazione
- processazione (*dispersione enzimatica o altra metodologia*)
- centrifugazione
- immersione in soluzioni antibiotiche
- amplificazione limitata

- congelamento (-70°C;-80°C : per breve periodo di tempo, non superiore a 30 giorni)
- crioconservazione (in azoto liquido -196°C o in fase di vapore -130°C : a lungo termine)

### **Allegato n. 2 - Caratteristiche dell'area dedicata**

L'area dedicata per la processazione delle CSM è dotata di adeguati spazi, impianti ed attrezzature per lo svolgimento di tutte le attività di processazione e conservazione delle CSM. In ogni area dedicata è codificato un protocollo per la gestione di tutte le procedure adottate ed un manuale ad uso interno in cui siano descritte in modo dettagliato tutte le modalità operative. In particolare, il responsabile assicura che siano descritte le procedure riguardanti ognuna delle seguenti attività: **1)** la raccolta delle CSM midollari, periferiche e da altri tessuti; **2)** la sicurezza degli operatori; **3)** i controlli di qualità; **4)** l'addestramento del personale; **5)** la definizione delle singole competenze; **6)** l'analisi dei risultati e gli opportuni eventi correttivi; **7)** l'identificazione, l'etichettatura, la conservazione, la scadenza, il trasporto e la procedura di cessione al veterinario richiedente **8)** l'eliminazione dei rifiuti; **9)** la gestione dei materiali, dei reagenti e delle apparecchiature; **10)** la manutenzione periodica ordinaria e l'assistenza tecnica; **11)** la pulizia e l'igiene degli ambienti **12)** il protocollo di crioconservazione in cui sono indicati: volume, concentrazione cellulare e crioprotettore alle concentrazioni finali; il metodo di congelamento e la temperatura a fine procedura. Il programma è validato mediante controlli di qualità atti a testimoniare il recupero cellulare e funzionale dopo scongelamento. Per ogni procedura è necessario conservare, nelle stesse condizioni del prodotto crioconservato, aliquote "testimoni", disponibili per eventuali test di controllo.

### **Allegato n. 3 - Requisiti specifici per la manipolazione delle CSM**

#### **Standard per la manipolazione**

- 1) **Personale:** il personale del laboratorio di manipolazione cellulare è qualificato, addestrato e possedere documentata esperienza negli aspetti di laboratorio inerenti la manipolazione delle CSM utilizzate con finalità terapeutiche.
- 2) **Area dedicata:** l'area dedicata per la manipolazione cellulare è dotata di spazi ed apparecchiature adeguate alle procedure che vengono eseguite, allo scopo di evitare che il sovraffollamento possa causare errori procedurali ed una inadeguata conservazione dei materiali. L'area dedicata è mantenuta pulita e in ordine, non è accessibile a personale non autorizzato, ed è separata dalle zone nelle quali si svolgono attività o procedure non inerenti il trattamento di cellule usate a scopo di terapia cellulare.
- 3) **Procedure:** le procedure di manipolazione cellulare sono monitorate e registrate, al fine di assicurare e documentare il loro espletamento in conformità agli standard previsti.

#### **Aspetti generali della manipolazione cellulare**

Le procedure adottate consentono di ottenere:

Progenitori cellulari manipolati o minimamente manipolati, sottoposti solo alle procedure previste dall'allegato 1 al presente documento.

Qualsiasi metodica di manipolazione cellulare impiega tecniche sterili e fornisce progenitori cellulari vitali in quantità considerate adeguate, in relazione alle aggiornate conoscenze scientifiche. Le varie fasi delle procedure di manipolazione cellulare sono documentate per iscritto in modo dettagliato.

Le apparecchiature usate per le manipolazioni cellulari sono periodicamente sottoposte a manutenzione. Il numero di lotto e la data di scadenza dei reagenti e del materiale usato per la manipolazione cellulare sono registrati.

## **Controlli**

E' necessario prevedere l'esecuzione di test e procedure per la misurazione e il monitoraggio delle caratteristiche funzionali delle cellule prelevate e manipolate.

I controlli di qualità delle cellule prelevate e manipolate sono basati su esami appropriati e scientificamente riconosciuti, allo scopo di dimostrare la sicurezza e l'efficacia delle cellule stesse.

## **Reagenti ed apparecchiature**

Reagenti ed apparecchiature utilizzati per prelevare, manipolare, analizzare, conservare e reimpiantare le CSM sono conservati in modo ordinato e sicuro in ambienti igienicamente controllati.

Tutti i reagenti utilizzati per prelevare, manipolare, analizzare, conservare e reimpiantare le CSM sono sterili.

Le apparecchiature utilizzate per prelevare, manipolare, analizzare, conservare e reimpiantare CSM sono periodicamente sottoposte ad operazioni di manutenzione e calibrazione.

I reagenti di origine animale impiegati nell'amplificazione cellulare garantiscono che:

gli enzimi proteolitici (di derivazione suina) siano esenti da: circovirus, Torque Teno virus (TTV), pestivirus, parvovirus, micoplasmi spp;

il siero fetale di bovino sia esente da : BVD, virus del poliomia, micoplasmi spp.

## **Allegato n. 4 - Etichettatura e Conservazione**

Subito dopo la raccolta su ciascun contenitore di CSM è indicato tramite apposita etichetta:

A. Codice identificativo univoco.

B. Tipo di campione biologico.

C. Codice identificativo dell'animale e specie.

D. Data del prelievo e sede.

F. Volume / quantità del materiale prelevato.

G. Tipo e volume dell'anticoagulante usato e di eventuali altri additivi.

**Alla fine delle procedure di manipolazione e prima dell'invio al veterinario prescrittore, è necessario allegare al contenitore un foglietto illustrativo con le seguenti indicazioni:**

A. Codice identificativo univoco.

B. Denominazione delle cellule.

C. Composizione del contenuto ( *es. CSM in sol fisiol /altro reagente*).

F Temperature di conservazione .

G Area dedicata di provenienza.

H Istruzioni per l'impianto ( sarà necessario indicare data e ora

Sono inoltre incluse le seguenti diciture:

- " *esclusivamente per uso veterinario – specie di destinazione. Esclusivamente per uso autologo* " " *da utilizzare entro e non oltre (indicare data e ora)* "

Sul contenitore è necessario applicare apposita etichetta nella quale riportare le seguenti indicazioni: codice identificativo univoco; data; temperature di conservazione; dicitura per uso esclusivo del veterinario destinato a : *identificativo e specie dell'animale ricevente*.

## **Conservazione**

La conservazione delle CSM avviene in condizioni di inequivocabile identificazione all'interno dei contenitori in modo tale da eliminare il rischio di contaminazioni. La conservazione delle CSM deve avvenire utilizzando sistemi di allerta e monitoraggio continuo delle temperature prestabilite. La temperatura (vedi allegato 1) dei contenitori garantisce un adeguato recupero cellulare e funzionale.