

Allegato tecnico

FUNZIONI E CARATTERISTICHE DEL CENTRO DI MEDICINA RIGENERATIVA DELLA REGIONE PIEMONTE(CRMR)

1. PREMESSA

I trapianti ed innesti di tessuti umani – per i quali sono le banche le strutture di riferimento nel sistema sanitario – e le procedure innovative di terapia cellulare fanno attualmente riferimento al sistema regionale dei trapianti e sono pertanto assoggettate alla normativa vigente in materia.

La Regione Piemonte ha rilevato la necessità di:

- adeguare le attuali banche dei tessuti alle normative in materia di Good Manufacturing Practices, GMPs e Good Laboratory Practices, GLPs;
- coordinare le strutture idonee a rispondere in modo efficace ed efficiente alla crescente possibilità di impiego di tessuti e cellule staminali adulte a scopo terapeutico, in conformità agli standard tecnici e all'evoluzione normativa, sia per quanto concerne le cellule sottoposte a manipolazione minima che per quelle sottoposte a manipolazione estensiva;
- definire una rete funzionale di coordinamento tra le diverse aree di attività coinvolte.

Per raggiungere gli obiettivi esplicitati, la Regione Piemonte con propria deliberazione n. 27-8060 del 21/01/2008 ha, da un lato, proceduto all'istituzione del Centro Regionale di Medicina Rigenerativa (CRMR), assegnandone la relativa funzione all'AOU San Giovanni Battista di Torino, e, dall'altro lato, ha previsto la costituzione di un gruppo di lavoro in capo alla Direzione Regionale Sanità.

Per quanto attiene al CRMR, la Regione ha specificato che il medesimo, in collaborazione con le banche dei tessuti esistenti, deve coordinare le attività relative alle “terapie cellulari” e al programma di trapianto di insule pancreatiche, nonché promuovere la produzione di terapie cellulari consolidate utili a rispondere alle diverse strutture assistenziali regionali che hanno la necessità di avvalersi di tali prodotti.

Relativamente alle terapie estesamente manipolative, oggetto del presente provvedimento, le tipologie terapeutiche sono suddivisibili in 2 categorie: terapie cellulari consolidate e terapie cellulari sperimentali.

Le terapie cellulari consolidate di cui al decreto AIFA 21 giugno 2007, “Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati”, riguardano di massima l'uso di cellule per la riparazione dei rispettivi tessuti di appartenenza, quali:

- staminali emopoietiche da donatore consanguineo o da Registro Donatori di Midollo Osseo o da Banca del Cordone Ombelicale, per la cura di malattie oncoematologiche, di alcuni tumori solidi, di alcune malattie del sistema emopoietico ed immunitario
- staminali mesenchimali, per la prevenzione della malattia del trapianto verso l'ospite e la rigenerazione di tessuto osseo e cartilagineo
- pelle espansa in vitro (cheratinociti e fibroblasti, per la cura delle ustioni e di alcune malattie della cute)
- cartilaginee, per la riparazione delle articolazioni dopo traumi
- staminali limbari, per la rigenerazione di lesioni della cornea
- fibroblasti, per la cura di malattie dermatologiche ed ortopediche
- cellule del sistema immunitario, per l'immunoterapia dei tumori

Le terapie cellulari sperimentali interessano, attualmente, alcune patologie neurologiche e neurochirurgiche, cardiovascolari, epatiche, intestinali, endocrinologiche, immunologiche ortopediche ed altre ancora, sia che si faccia uso di cellule staminali degli organi e tessuti interessati, sia che si utilizzino cellule staminali e cellule di altra provenienza.

La Regione ha previsto, in particolare, l'attivazione, nell'ambito del CRMR, di una "Tissue and Cell Factory" (Fabbrica di Cellule e Tessuti), in seguito denominata TCF, che risponda ai requisiti di GMP-GLP e sia in grado di introdurre nel mondo sanitario piemontese tecnologie e prodotti all'avanguardia della medicina, nel pieno rispetto della sicurezza per i pazienti durante gli studi clinici sperimentali e nel corso del trattamento terapeutico a regime.

All'interno della TCF del CRMR troveranno, inoltre, collocazione le preparazioni per le terapie mediante somministrazione di insule pancreatiche.

2. LA RETE REGIONALE DI MEDICINA RIGENERATIVA

La rete regionale di medicina rigenerativa trova la sua collocazione funzionale all'interno del coordinamento regionale trapianti, che è preposto al governo di tutte le attività sanitarie connesse ai trapianti di organi tessuti e cellule, e che ha sede presso la SCU Immunologia dei Trapianti dell'AOU S. Giovanni Battista di Torino, come da DGR n. 3-3713 del 31.10.2007.

All'interno del sistema regionale trapianti operano centri a prevalente attività di coordinamento regionale come il CRT ed il CRP, e centri a prevalente indirizzo clinico come i centri di trapianto, le banche dei tessuti e le altre strutture coinvolte. Il CRMR, che opera in stretta collaborazione con le banche dei tessuti, si inserisce in questo contesto assumendo funzioni di produzione di cellule e di sviluppo di attività di innovazione e ricerca nel settore della medicina rigenerativa; e garantendo il coordinamento e l'integrazione di tutte le istituzioni del sistema sanitario che saranno interessate alla produzione di cellule a scopo terapeutico.

Il CRMR si avvarrà:

- dell'A.O. OIRM-S. Anna presso la quale opera una struttura di produzione di terapie cellulari, di ricerca e sviluppo (cell factory) che ha già completato la sua strutturazione. Questo centro potrà prevalentemente rispondere alle necessità derivate dall'impiego di cellule staminali emopoietiche e mesenchimali, all'espansione di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale;
- dell'AO CTO/Maria Adelaide presso la quale operano le banche della cute e dei tessuti muscolo-scheletrici e in cui è attualmente avviata la creazione di una cell factory. Questa struttura potrà di massima rispondere alle necessità derivanti dall'impiego di cellule staminali cutanee e mesenchimali e relativi prodotti ingegnerizzati;
- dell'AOU S.G. Battista che attiverà una TCF (presso Centro di Biotecnologie Molecolari – CBM – dell'Università di Torino) interna al CRMR che si occuperà prevalentemente di applicazioni relative a diverse cellule staminali, nonché di ingegneria tissutale. Inoltre, questa struttura si occuperà delle attuali funzioni delle banche delle cornee e delle membrane amiotiche, nonché delle preparazioni delle insule pancreatiche.

Le strutture suddette sono in seguito definite TCF Regionali: esse rappresentano la rete consolidata della medicina rigenerativa regionale. Pertanto, non è prevista l'attivazione di altre TCF nella Regione Piemonte.

3. FUNZIONI DEL CRMR

Il CRMR, in collaborazione con le banche dei tessuti, si inserisce nel sistema regionale trapianti assumendo funzioni di produzione di cellule e di sviluppo di attività di innovazione e ricerca nel settore della medicina rigenerativa; e garantendo il coordinamento e l'integrazione di tutte le

istituzioni del sistema sanitario che saranno interessate alla produzione di cellule a scopo terapeutico. In particolare:

- 3.1. Coordina l'attività regionale in relazione alla medicina rigenerativa
- 3.2. Esercita funzioni di supporto al Comitato Tecnico Scientifico di cui al successivo punto 8
- 3.3 Coordina l'attività delle TCF regionali
- 3.4. Promuove la formazione e l'informazione in materia
- 3.5. Promuove e coordina le attività di monitoraggio dell'attività regionale, fornendo al Comitato Tecnico Scientifico i dati utili alle funzioni di valutazione e programmazione

4. CONFIGURAZIONE

Il CRMR costituirà articolazione organizzativa dell'AOU San Giovanni Battista, da definirsi nell'ambito della revisione degli assetti intra-dipartimentali in attuazione del nuovo Atto Aziendale approvato con deliberazione del Direttore Generale n. 293/301/35/2008 del 26/06/2008.

In una prima fase attuativa potrà essere prevista quale Struttura Semplice con valenza Dipartimentale all'interno del Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio.

Il CRMR è composto da:

- Responsabile del CRMR (a nomina del Direttore dell'AOU)
- Personale della TCF dell'AOU S.G. Battista:
 - Staff tecnico (direttore tecnico, responsabile della qualità , team assistenziale e team ricerca)
 - Responsabile scientifico, ruolo che in fase di prima applicazione potrà essere assunto dal Responsabile del CRMR

Al fine di garantire la collaborazione con le banche dei tessuti, il coordinamento e l'integrazione di tutte le istituzioni del sistema sanitario interessate alla produzione di cellule a scopo terapeutico, presso il CRMR è istituito un Gruppo di Coordinamento composto dai responsabili e dai direttori tecnici delle TCF Regionali.

5. ATTIVITÀ

L'attività di produzione di cellule e di sviluppo di attività di innovazione e ricerca nel settore della medicina rigenerativa del CRMR della Regione Piemonte si svilupperà in coordinamento tra le diverse strutture operative di produzione elencate al precedente punto 2:

5.1 Ambito clinico.

Ad oggi l'impiego di tessuti e cellule non ha funzioni salva-vita, salvo rarissimi casi come nel trattamento dei grandi ustionati, o particolari vantaggi di costo nel breve termine. Piuttosto, migliora la qualità di vita dei pazienti consentendo una guarigione più rapida e completa ed un minor numero di re-interventi. Attualmente le principali applicazioni riguardano la riparazione di ferite ed ulcere (sostituti di cute), la riparazione dei difetti post-traumatici della cartilagine articolare del ginocchio (trapianto autologo di condrociti), la riparazione di difetti ossei (innesti e trapianti di tessuto osseo ed osteocondrale autologo o omologo, trapianto autologo di cellule staminali stromali eventualmente associate a matrici biologiche o tessuti o biomateriali vari), la sostituzione di tendini (trapianto di tendini omologhi di banca), di valvole cardiache e di vasi, e la riparazione dell'epitelio corneale, l'impianto di insule pancreatiche in pazienti diabetici di tipo 1, l'immunoterapia nei soggetti con tumore.

Rilevanti applicazioni mediche potranno riguardare terapie non ancora consolidate, come la sostituzione di dischi intervertebrali, l'utilizzo di cellule staminali adulte per la riparazione dell'infarto miocardico, la rigenerazione vascolare periferica, la rigenerazione epatica e, verosimilmente in tempi più lunghi, applicazioni rigenerative in ambito neurologico.

5.2 Ambito di ricerca, innovazione e sviluppo.

La presenza all'interno del CRMR di gruppi di ricerca offre indubbi vantaggi per l'innovazione e il miglioramento delle tecnologie e i prodotti di applicazione clinica della medicina rigenerativa. L'attività di ricerca dovrà essere volta a consolidare e sviluppare i livelli di eccellenza scientifica a livello internazionale mediante una qualificata partecipazione a programmi di ricerca regionali, nazionali, internazionali (in particolare europei). I criteri guida delle attività di ricerca del CRMR saranno l'eccellenza scientifica ed il trasferimento tecnologico alla ricerca clinica applicata. Lo strumento attraverso il quale soddisfare i criteri guida è stato individuato nella partecipazione trasversale dei gruppi di ricerca a progetti di biologia delle cellule staminali e/o dell'ingegnerizzazione dei tessuti, individuati dal Responsabile in sinergia con il Comitato Tecnico-Scientifico.

6. INDICATORI di ATTIVITA' DEL CRMR

6.1. Tipologie e volumi di attività assistenziale.

Il Centro di Medicina Rigenerativa e le banche dei tessuti avranno il compito di mettere a disposizione del SSR le soluzioni terapeutiche d'avanguardia – peraltro già consolidate nella pratica sanitaria – e di supportare l'Assessorato nella definizione di una linea di indirizzo strategico ed operativo per tutte le strutture ospedaliere ed universitarie regionali che si occupano, sia a livello clinico che scientifico, di medicina rigenerativa.

La valutazione delle necessità terapeutiche orienterà lo sviluppo delle attività. In fase di prima applicazione ed in relazione alle terapie cellulari consolidate nella pratica clinica, si ritiene opportuno sviluppare prioritariamente le seguenti aree di attività presso le diverse strutture operative di produzione elencate al precedente punto 2:

- Produzione di condrociti per trapianto autologo per la riparazione di lesioni articolari. Si stima che siano necessarie non meno di 100 espansioni di tale tipologia di cellule ogni anno per pazienti in carico al sistema sanitario regionale.
- Espansione di cheratinociti da cute per il trattamento autologo di ustioni ed altre lesioni cutanea. Si stima che siano necessarie circa 10 produzioni ogni anno per grandi ustionati
- Espansione di cellule staminali del limbus della cornea per la terapia ad uso autologo di lesioni corneali. Si stima che ogni anno vi siano una decina di pazienti per i quali questa terapia risulti la più vantaggiosa;
- Produzione di cellule purificate da insule pancreatiche finalizzata al trapianto allogenico. Questa attività è già stata avviata presso l'AOU San Giovanni Battista di Torino, e se ne prevede il trasferimento nei locali del CRMR. Nella fase di avvio della nuova configurazione del laboratorio di produzione di insule pancreatiche si ritiene che possano essere avviate 5-6 produzioni;
- Supporto a terapie cellulari addizionali in caso di trapianto di cellule staminali emopoietiche. Ogni anno in Regione Piemonte vengono eseguiti circa 100 trapianti allogenici su adulto e circa 30 pediatrici.

6.2. Attività di ricerca, innovazione e sviluppo.

CRMR dovrà sviluppare attività di ricerca e sviluppo, identificando uno spazio all'interno delle diverse strutture operative di produzione elencate al precedente punto 2 dove svolgere questa attività. Le risorse per lo sviluppo di tali attività non ricadranno sull'AOU S. Giovanni Battista o sulle altre Aziende Ospedaliere, in quanto il personale e le spese di ricerca saranno recuperate dai finanziamenti per la ricerca.

I gruppi di ricerca e sviluppo potranno essere identificati con requisiti di priorità che non tengano solo conto della loro visibilità scientifica o capacità di recuperare finanziamenti, ma anche sulla base delle strategie che il CRMR, di concerto con le banche dei tessuti, progetterà - su indicazione del Comitato Tecnico Scientifico - per lo sviluppo delle terapie cellulari e sulla loro trasferibilità in

ambito clinico. Possibilmente, l'attività di ricerca e sviluppo dovrà avere caratteristiche trasversali sulla maggior parte delle tematiche della medicina rigenerativa.

La conoscenza del materiale biologico su cui si sta lavorando (identità, purezza), le variazioni a cui andrà incontro (proliferazione, differenziamento), la valutazione dell'adeguatezza (corretto fenotipo) e delle caratteristiche ottimali dei materiali da impiantare/trapiantare, sono valutazioni che dovranno diventare obbligatorie al fine di garantire la sicurezza dei pazienti sottoposti ai trattamenti clinici.

Su questo impianto di competenze scientifico tecnologiche alcune argomentazioni di ricerca appaiono di particolare interesse, in particolare:

- coltivazione in vitro e caratterizzazione di cellule staminali limbari per la generazione di cornee adatte al trapianto autologo ;
- analisi dei meccanismi di riparazione del DNA e di controllo genomico delle cellule staminali adulte;
- valutazione dell'immunogenicità delle terapie cellulari e della risposta allogenica individuale;
- micro-incapsulamento di isole pancreatiche adatte al trapianto: studio delle variazioni fenotipiche, profilo di secrezione, induzione di angiogenesi e senescenza;
- crescita di fibroblasti dermici in differenti matrici per la preparazione dell'area di trapianto di cute allogenica, inclusa la decellularizzazione del derma criopreservato ottenuto da donazione ;
- riendotelizzazione di segmenti vascolari e valvole cardiache (allogeneiche, xenogeneiche e sintetiche) al fine di aumentare la biocompatibilità, ridurre i problemi di calcificazione e aumentare la durata dell'impianto.
- caratterizzazione di cellule staminali mesenchimali isolate da midollo osseo ed espanse su gel piastrinico, differenziamento a condrociti, osteociti e fibroblasti ;
- Ingegnerizzazione dei tessuti.

Queste proposte, così come altre opportunità di interesse individuate ed elencate qui sopra, forniscono un'indicazione di quali potrebbero essere i progetti attivabili direttamente e/o in collaborazione con altri centri di ricerca. Sarà compito del Comitato Tecnico Scientifico valutare e scegliere le priorità.

7. RISORSE DEL CRMR E DELLE TCF REGIONALI

7.1 Apparecchiature

7.1.1. Strumentazioni di proprietà dell'AOU San Giovanni Battista trasferite nella TCF, con particolare riferimento a quelle già utilizzate dal Laboratorio delle Isule pancreatiche.

7.1.2. Strumentazioni di Proprietà dell'Università in comodato d'uso gratuito individuate dall'accordo appositamente stipulato.

7.2 Personale

7.2.1. Il Responsabile del CRMR.

Il Responsabile del CRMR è nominato dal Direttore Generale dell'AOU S. Giovanni Battista di Torino, nel rispetto delle procedure previste per il conferimento degli incarichi dirigenziali.

7.2.2. Il personale tecnico della TCF dell'AOU S.G. Battista.

Le competenze professionali tecniche sono sviluppate in differenti gruppi di figure professionali (team), come previsto dalla normativa vigente:

7.2.2.1. Team Tecnico è costituito dal Direttore Tecnico della Factory, da un esperto di Qualità ed un sistemista informatico, da reperire nell'ambito del personale interno all'AOU (strutturato o con contratto di collaborazione).

Il personale delle Banche di tessuto già istituite dalla Regione Piemonte, la cui attività confluirà nella TCF, per quanto attiene all'attività di produzione cellulare, potrà trovare naturale collocazione all'interno del CRMR sulla base di accordi specifici tra AOU San Giovanni Battista e le rispettive Aziende.

Sempre sulla base di accordi specifici tra Aziende potrà avvenire la collaborazione con personale di altre Aziende non sede di Banche.

7.2.2.2. Team Factory: costituito da gruppi o Unità Factory. Tali gruppi sono responsabili delle attività di approvvigionamento / accettazione / lavorazione / controllo / conservazione e distribuzione di tessuti / cellule finalizzate a specifiche indicazioni cliniche di trapianto e terapia cellulare.

Reclutamento team factory

Il team factory insule pancreatiche è già costituito in AOU San Giovanni Battista e continuerà a operare presso il CRMR.

Si valuta la necessità di reclutare unità di personale per attività di laboratorio per le fasi di avvio delle altre unità. Occorre prevedere un periodo di formazione (qualora necessaria) presso centri già avviati.

Tale personale, qualora sia appurata l'impossibilità di reperimento mediante mobilità intra-aziendale o distacco/comando da altre ASR, potrà essere reperito con assunzione esterna previa autorizzazione ex DGR 1-10802 del 18.2.2009.

7.2.2.3. Team Ricerca: Il CRMR offre l'opportunità di insediamento ad almeno 3 gruppi di ricerca, ognuno dei quali coordinato da un ricercatore senior o Team Leader.

Il Reclutamento delle Unità di ricerca non comporterà impegno di risorse da parte dell'AOU S. Giovanni Battista di Torino.

L'eccellenza è uno dei principali criteri per il reclutamento delle Unità di ricerca, poiché la creazione di uno stimolante ambiente scientifico di valore internazionale è uno dei requisiti fondamentali per garantire il successo dell'iniziativa.

Gli obiettivi di prestigio scientifico ed applicativo si integrano in modo naturale con la strategia di inversione del processo di perdita di risorse umane della ricerca italiana attraverso il reclutamento di ricercatori italiani all'estero offrendo loro condizioni di lavoro, leadership, substrato scientifico e retribuzioni paragonabili ai centri di ricerca internazionali di buon livello.

7.2.3 Personale Tecnico delle TCF OIRM/ S.Anna e CTO/Maria Adelaide.

L'organizzazione relativa è analoga a quella definita per la TCF dell'AOU S.G.Battista, ma essendo tali strutture già avviate o in fase di avvio, sviluppandosi su attività e Banche di tessuto consolidate e dotate di personale ed attrezzature, le necessità di risorse sono, in questa fase esclusivamente relative a : un dirigente biologo ed un tecnico di laboratorio biomedico per ognuna delle due TCF.

8. COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

E' istituito il Comitato Tecnico Scientifico di medicina rigenerativa di nomina regionale di durata triennale.

Il CRMR opera secondo gli indirizzi proposti dal Comitato Tecnico Scientifico. In particolare il Comitato Tecnico Scientifico ha il compito di:

- definire le strategie e i progetti prioritari a medio e lungo termine,
- esprimere un parere sui gruppi di ricerca che potranno trovare collocazione presso il CRMR,

- valutare l'andamento delle attività svolte dal CRMR sia in ambito clinico che di ricerca, e la loro coerenza con le strategie generali,
- esprimere pareri circa la richiesta di finanziamento di ricerche relative alla medicina rigenerativa,

Il Comitato Tecnico-Scientifico è composto da:

- il Coordinatore Regionale Trapianti
- 1 Responsabile di una delle banche dei tessuti della Regione Piemonte individuato dal Comitato Regionale Trapianti Piemonte e Valle d'Aosta
- il Responsabile del CRMR
- 1 componente del Gruppo di Coordinamento interno al CRMR
- 4 componenti su proposta delle reti regionali esistenti - quali quella delle malattie rare, del sistema trasfusionale, della rete oncologica e dei servizi di laboratorio – che siano esperti di produzione o utilizzo di terapie cellulari
- 1 direttore sanitario di ASR
- 1 esperto del settore su proposta dell'Università degli Studi di Torino
- 1 esperto del settore su proposta del Politecnico di Torino
- 1 responsabile di un centro di medicina rigenerativa di altre regioni
- 2 responsabili di unità di ricerca sulle cellule staminali
- 2 funzionari della Regione, 1 dell'Assessorato alla Sanità ed 1 di quello della Ricerca

Il Comitato Tecnico-Scientifico potrà avvalersi dell'apporto di esperti appartenenti agli Istituti Nazionali di Ricerca, all'Istituto Superiore di Sanità, etc. Il Comitato Tecnico-Scientifico è nominato con Determina Dirigenziale della Direzione Sanità.

9. FORMAZIONE

L'area della ricerca del CRMR dovrà porre particolare attenzione alle attività di formazione sottoscrivendo accordi con le Università ed i Politecnici per quanto riguarda in particolare la possibilità di ospitare Dottorati di ricerca ed allievi di Master di I e II livello. E' ipotizzabile la partecipazione del CRMR nell'organizzazione di specifici corsi di Dottorato e/o Master.

La formazione interna, oltre all'apprendimento di argomentazioni e tecnologie specifiche, si attuerà attraverso un programma di seminari interni sull'avanzamento delle ricerche ("progress report"), di discussione della letteratura scientifica ("journal club") e seminari con relatori esterni. L'area formazione dovrebbe prevedere l'organizzazione di eventi ECM (Educazione Continua in Medicina) nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.

10. COLLABORAZIONI

Sono favorite le collaborazioni con gruppi di ricerca delle Università, degli enti di ricerca che insistono in Piemonte e delle A.S.R. piemontesi.

Tali collaborazioni offrirebbero non solo importanti sinergie fra gruppi di ricerca ma anche la possibilità di avviare programmi di sostegno alle iniziative congiunte tramite il coinvolgimento dell'Assessorato Università, ricerca, politiche per l'innovazione e l'internazionalizzazione, statistica, telecomunicazioni, e-government, identificando nelle tematiche della medicina rigenerativa e ingegneria tissutale una scelta strategica a lungo termine operata dal sistema Regione.

11. IMPEGNO FINANZIARIO RELATIVO ALLA TCF DELL'AOU S.G. BATTISTA

Poiché la funzione di Centro Regionale Medicina Rigenerativa è stata assegnata dalla Regione all'AOU S. Giovanni Battista di Torino, l'impegno finanziario deve essere sostenuto dalla Regione Piemonte con apposito finanziamento del progetto.

Premesso che l'accordo tra AOU S. Giovanni Battista e Università di Torino prevede un comodato d'uso gratuito, e che strutture, attrezzature ed impianti sono già stati allestiti dall'Università, l'impegno finanziario stimato è qui di seguito valutato.

Si precisa che l'impegno finanziario del primo anno deve prevedere spese una tantum per l'avvio del CRMR, che non saranno più necessarie negli anni successivi.

Inoltre, a regime (verosimilmente in un periodo di tempo variabile da 3 a 5 anni) il CRMR dovrà essere in grado di raggiungere un equilibrio finanziario che gli deriverà da una parte dalla produzione di prodotti cellulari a cui dovrà essere riconosciuta una tariffa dal SSR (quando non già presente) e dall'altra dai finanziamenti della ricerca in medicina rigenerativa, che si prevedono possano essere cospicui nel prossimo quinquennio.

11. 1. Spese una tantum.

- a. Attivazione della sezione di criobiologia per la conservazione del materiale (previsti 200.000,00 € con successiva rendicontazione da parte dell'AOU S.G.B. delle spese sostenute)
- b. Contratto con le ditte che dovranno effettuare tutte le verifiche e le validazioni che vengono richieste per la certificazione AIFA (previsti 100.000,00 €)
- c. Formazione del personale di produzione cellulare, per soggiorni di almeno 3 mesi ciascuno presso strutture italiane o estere operanti nel settore (previsti 20.000,00 €)
- d. Allestimento del sistema informativo di gestione del CRMR e del sistema di tracciabilità dei prodotti cellulari in ciascuna delle fasi di lavorazione e conservazione (previsti 30.000,00 €)

11. 2. Spese di gestione.

- a. Personale: il progetto prevede di acquisire 5 unità di personale :
 - i. 3 fra dirigenti biologi e biotecnologi (€ 82.100,00 x 3 = 246.300,00 €)
 - ii. 2 tecnici di laboratorio biomedico (€ 47.000,00 x 2 = 94.400,00 €)

Totale annuale: 340.700,00 €

b. Spese funzionamento ordinario

- i. Gestione impianti (filtro aria, manutenzione attrezzature, ...)
- ii. Spese allacciamenti (elettricità, acqua,)
- iii. Materiale di laboratorio
- iv. Partecipazione spese CBM Via Nizza (portineria, pulizia, ...)

Totale annuale: 400.000,00 €

11. 3. Riepilogo Spese.

Per avvio: 350.000,00 € (non ripetibili), di cui € 254.574,00 già assegnati all'AOU San Giovanni Battista con DD n. 859 del 27/11/2008.

Per gestione annuale: 740.700,00

Piano finanziario:

Spese presunte nel primo triennio:

1. I anno: 350.000,00 € per avvio
2. II anno: 370.350,00 € (secondo semestre)
3. III anno: 740.700,00 €

Produzione di terapie cellulari dalla certificazione AIFA.

Si prevede il raggiungimento equilibrio tra il 4° e 5° anno.

Possibile necessità di ulteriori investimenti il 4° e 5° anno sulla base degli sviluppi dell'attività, presumibilmente meno importanti di quelli del primo triennio.

12. IMPEGNO FINANZIARIO RELATIVO ALLE TCF DELLE AO OIRM /S.ANNA e CTO/MARIA ADELAIDE.

12. 1. Spese di gestione

a. Personale: il progetto prevede di acquisire 2 unità di personale per Azienda Sanitaria:

i. 1 dirigente biologo (82.100,00 €)

ii. 1 tecnici di laboratorio biomedico (47.000,00€)

Totale annuale: 129.100,00 € anno per Azienda Sanitaria.

Produzione di terapie cellulari dalla certificazione AIFA.

Si prevede il raggiungimento equilibrio tra il 4° e 5° anno.

Possibile necessità di ulteriori investimenti il 4° e 5° anno sulla base degli sviluppi dell'attività, presumibilmente meno importanti di quelli del primo triennio.

13. PRINCIPALI RIFERIMENTI NORMATIVI E LINEE GUIDA PER LE TERAPIE AVANZATE

- Regolamento (CE) N. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004.
- Determinazione AIFA 21 Giugno 2007, “Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati: pelle espansa in vitro - cartilagini artificiali per riparazioni articolari o per ricostruzione dopo traumi – prodotti antitumorali a base di cellule – prodotti per la rigenerazione di tessuti ossei – prodotti per la ricostruzione della cornea).
- Linee guida per il prelievo, la processazione e la distribuzione di tessuti a scopo di trapianto; Centro Nazionale Trapianti, 19/6/2007 .
- Direttiva 2006/86/CE della Commissione che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le “Prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”. 24/10/ 2006.
- Direttiva 2006/17/CE della Commissione che attua la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda determinate “Prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani”. 8/2/ 2006.
- Decreto 5 dicembre 2006, “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”.
- Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, sulla “Definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani” . 31/3/2004.
- Decreto legislativo n° 191, “Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e di cellule”. 6711/2007.
- DM 2 dicembre 2004 “Modalità per il rilascio delle autorizzazioni all'esportazione o all'importazione di organi e tessuti”.
- Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto in attuazione dell'art. 15, comma 1, della legge 1 aprile 1999, n. 91. Conferenza Stato-Regioni, Accordo tra il Ministro della Salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano. 23 settembre 2004. Decreto legislativo n.

219, “Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. 24 aprile 2006.

- Decreto legislativo n° 211, “Attuazione della Direttiva 2001/20/CE relativa all’ “Applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico” . 24 giugno 2003.
- Direttiva 2003/63/CE della Commissione che “Modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano” 25 giugno 2003.
- Direttiva 2003/94/CE della Commissione che stabilisce “Principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione” . 8/10/2003.
- Eudralex, Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice
- Annex 1 delle GMP : Manufacture of Sterile Medicinal Products. 2003.
- Annex 1 delle GMP: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Revisione 2008 in vigore dal marzo 2009.
- Annex 15 delle GMP: Qualifica e convalida. 2001.
- Annex 16 delle GMP: Certificazione da parte di una persona qualificata e rilascio di lotti. 2002.
- Annex 17 delle GMP: Rilascio parametrico. 2002.
- Annex 20 delle GMP: Quality Risk Management. 2008
- Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. 6/11/2001
- Requisiti di Qualità farmaceutica per la produzione di prodotti per terapia cellulare somatica già consolidati nella pratica clinica approvati dall’ISS ai sensi dell’articolo 2, comma 1 lettera e) del DM 5 dicembre 2006 . Istituto Superiore di Sanità, 2 marzo 2008.
- Linee guida EMEA su prodotti medicinali contenenti cellule umane Guideline on human cell-based medicinal products. 21 Maggio 2008.