



FEDERCHIMICA

ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie



FARMINDUSTRIA

## **Medicinali di terapia genica, di terapia cellulare somatica e di ingegneria tissutale**

### **Introduzione**

I medicinali di terapia genica, di terapia cellulare somatica e di ingegneria tissutale rappresentano attualmente un settore della medicina in grande sviluppo, come peraltro testimoniato dal crescente numero di studi clinici di Fasi I e II.

È quindi ragionevole immaginare che in un prossimo futuro, con l'avanzare dei progetti di ricerca attualmente in corso, si assisterà all'incremento delle richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di tali farmaci.

Per non creare discontinuità nel percorso di sviluppo di tali medicinali, è importante però sin d'ora fare il punto delle possibili criticità connesse all'attuazione del nuovo contesto normativo e suggerire alcune proposte operative finalizzate al mantenimento di un favorevole ambiente culturale e regolatorio, nel pieno rispetto degli aspetti etici e di qualità che queste terapie impongono.

### **Quadro normativo**

In ambito europeo, il Regolamento CE 1394/2007 costituisce la normativa di riferimento per i medicinali di terapia genica, di terapia cellulare somatica e di ingegneria tissutale, insieme alle tre Direttive CE 2004/23, 2006/17 e 2006/86 (che disciplinano, fra l'altro, le fasi di approvvigionamento, controllo, lavorazione di tessuti e cellule umane).

Questi prodotti sono riconosciuti come medicinali a tutti gli effetti e rientrano nella legislazione attualmente in vigore relativa ai medicinali per uso umano; pertanto ad essi si applicano le disposizioni del Codice Comunitario (Direttiva CE 2001/83 e s.m.i.), del Regolamento CE 726/2004 (sono infatti assoggettati alla procedura di autorizzazione centralizzata), nonché della direttiva CE 20/2001, che regola l'approvazione e l'esecuzione di studi clinici.

Il Comitato sulle Terapie Avanzate (CAT), istituito nel gennaio 2009 in seno all'Agenzia Europea dei Medicinali, ha finora valutato pochissime domande di AIC riferite a tali medicinali, come risulta dai report mensili pubblicati sul sito web dell'EMA.

Invece, l'attività del CAT appare maggiore in altre procedure, quali pareri circa la classificazione dei prodotti e nei *Scientific Advice*, e cioè in quelle attività che sono molto precedenti alla presentazione di una domanda di AIC.

Da una ricerca effettuata dallo stesso Comitato è risultato che attualmente nei Paesi dell'Unione Europea sono in uso 29 prodotti appartenenti a queste tipologie di medicinali,

per i quali non sembra essere stata presentata domanda di autorizzazione all'EMA, e che godono di autorizzazioni da parte di Agenzie nazionali o di Autorità locali/regionali. Le imprese titolari di questi prodotti sono in genere piccole società, per le quali l'avvio di una procedura di registrazione centralizzata all'EMA si presenta piena di difficoltà, sia per i rilevanti investimenti economici necessari sia per le difficoltà tecniche che si incontrano nel soddisfare i requisiti richiesti dalle Autorità e riportati nelle linee guida di riferimento ad oggi disponibili.

## **Proposte operative**

Alla luce di queste considerazioni, si chiede che possano essere oggetto di confronto con AIFA i seguenti punti:

### **1. Proposte di miglioramento dell'iter autorizzativo per gli studi clinici**

L'Istituto Superiore di Sanità, per gli studi di Fase I, e l'AIFA, per le altre fasi, svolgono con elevate competenze tecniche l'attività di valutazione degli Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) nel rispetto di precise normative che regolano la procedura autorizzativa della richiesta di Sperimentazione Clinica.

Tuttavia l'iter autorizzativo dei medicinali per la terapia genica, la terapia cellulare somatica e l'ingegneria tissutale soffre di tutti i limiti già noti connessi alla complessità della documentazione da fornire per medicinali tradizionali, con l'aggravante dei cronici ritardi nella procedura di autorizzazione allo studio.

Considerando che sono ancora in fase di discussione e standardizzazione, sia a livello comunitario sia nazionale, i nuovi modelli di ricerca preclinica e clinica, nonché i principi per la determinazione dei parametri di qualità, specifici per la terapia genica, la terapia cellulare somatica e l'ingegneria tissutale, sarebbe opportuno:

- formalizzare l'istituzione di un "*pre-submission meeting*" con l'ente di competenza (ISS/AIFA), che fornisca assistenza/parere nella fase precedente alla presentazione della domanda di sperimentazione clinica, con almeno 6-12 mesi di anticipo;
- istituire un '*advice*' nazionale nel corso del successivo sviluppo clinico (Fase II e III). Si creerebbe in tal modo tra il proponente e l'EMA/CAT un 'ponte', che potrebbe indicare all'azienda un percorso per la conduzione degli studi clinici e consentire ai rappresentanti italiani in seno al CAT di riferire sulle problematiche incontrate a livello locale, inserendole così in un processo più ampio di valutazione.

Questi percorsi, se affiancati anche da una più efficiente comunicazione ed interazione tra industria e istituzioni, porterebbero da un lato ad una maggiore chiarezza sulla adeguatezza della documentazione, a supporto della richiesta di autorizzazione, e ad uno snellimento della procedura con riduzione di tempi e costi.

Per quanto riguarda gli aspetti prettamente etico-scientifici e clinici del protocollo di studio, della cui valutazione sono responsabili i Comitati Etici, si ritiene possano essere perseguiti margini di miglioramento in merito ai tempi di risposta da parte degli stessi.

Anche al fine di avere un approccio uniforme nella valutazione della documentazione, si auspica che venga definito per tutto il territorio nazionale un numero ristretto di Comitati

Etici che abbiano specifiche competenze e quindi capacità di valutazione degli studi clinici per i suddetti prodotti. Ciò consentirebbe, inoltre, di potersi avvalere delle competenze offerte nel nostro Paese dagli esperti che effettivamente operano nell'ambito di questo settore altamente innovativo.

Entrando nel merito della produzione, attività che sostiene la sperimentazione, sarebbe inoltre opportuno ridurre le tempistiche ispettive ed autorizzative per gli impianti, e facilitare l'interazione pubblico-privato con le “*GMP certified manufacturing facilities*” già autorizzate in Italia attraverso la definizione di modelli, in cui siano chiari ruoli, responsabilità e rischi connessi alle attività di ricerca e sperimentazione.

## **2. Esclusioni dalla procedura di registrazione (art. 28)**

Secondo quanto definito nell'articolo 28 del Regolamento CE 1394/2007, le disposizioni della Direttiva CE 2001/83 e s.m.i. non si applicano ai medicinali preparati “*su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità, e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente*”, per i quali pertanto non sussiste l'obbligo di un'AIC rilasciata dall'EMA, a seguito della valutazione del CAT.

Data la peculiarità di questi medicinali, il loro utilizzo nella pratica clinica dovrebbe essere considerato solo quando non vi sia valida alternativa terapeutica autorizzata, ovvero in assenza, per la stessa indicazione, di un farmaco approvato secondo il Regolamento CE 1394/2007.

Il medesimo articolo prevede - per questi medicinali - che i requisiti di qualità siano equivalenti a quelli previsti a livello comunitario per i medicinali per i quali è richiesta l'autorizzazione a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004, che la tracciabilità e la farmacovigilanza siano controllate e valutate dall'Autorità competente dello Stato membro, alla quale spetta il compito di assicurarne la *compliance* con gli standard vigenti a livello europeo; pertanto è necessario che l'Autorità italiana definisca esattamente quali siano i criteri ed i requisiti secondo cui tali prodotti siano da intendersi “preparati su base non routinaria”.

La definizione di criteri chiari e oggettivi e delle modalità con cui verrà garantito il livello di qualità e sicurezza eviterebbe il rischio di applicare regole diverse all'industria e alle realtà ospedaliere pubbliche e private.

## **3. Impiego nell'uomo dei farmaci “legalmente in commercio”, anche dopo il termine del periodo di transizione**

Attualmente, in virtù di quanto previsto dall'articolo 29 del Regolamento Europeo CE 1394/2007, i medicinali già legalmente sul mercato comunitario conformemente alla legislazione nazionale o comunitaria alla data del 30 dicembre 2008 possono continuare ad essere impiegati nell'uomo fino al termine del periodo transitorio (per i prodotti per terapia genica e cellulare somatica è il 30 dicembre 2011 e per i tessuti ingegnerizzati il 30 dicembre 2012).

Sarebbe opportuno che AIFA – per i medicinali in commercio in Italia - fornisca un chiarimento relativamente ai requisiti necessari a definire cosa si intende per “legalmente sul mercato”, stante l’attuale incertezza normativa ed interpretativa.

Inoltre, alla luce delle considerazioni già espresse sul ridotto numero di domande di AIC presentate all’EMA, al fine di evitare che al termine del “periodo transitorio” i pazienti non dispongano di terapie adeguate, è importante che sia esplicitamente prevista la possibilità di continuare ad utilizzare tali medicinali, qualora siano in corso documentate attività a supporto della domanda di autorizzazione all’immissione in commercio e tenendo conto che essi dovrebbero essere somministrati solo quando non vi sia valida alternativa terapeutica, ovvero di un farmaco approvato secondo il Regolamento CE 1394/2007.

A tal riguardo, sarebbe opportuno che l’AIFA si facesse promotrice di tale posizione presso la Commissione europea per garantire la continuità di accesso a queste terapie. Oltre a tutelare i pazienti, ciò incentiverebbe le imprese a continuare ad investire nella ricerca di nuove terapie nell’ambito della biomedicina.

#### **4. Requisiti per l’importazione in Italia**

Oltre alle criticità già illustrate, andrebbe considerato l’impiego di medicinali di terapia genica, di terapia cellulare somatica e di ingegneria tissutale importati anche da Paesi della Comunità Europea.

Per evidenti motivi etici e di salute pubblica, è opportuno che nel periodo transitorio anche a questi medicinali si applichino i medesimi criteri di qualità e di sicurezza già definiti per quelli prodotti in Italia.

Pertanto la produzione di tali medicinali importati dovrà essere effettuata in conformità alle GMP, con particolare riguardo anche al grado dei materiali ed alla qualità dei prodotti finiti, e AIFA dovrà certificare che essi rientrino nell’ambito dell’articolo 29 del Regolamento Europeo CE 1394/2007.

Il rispetto di tali requisiti consentirebbe a medici e pazienti di avere le necessarie garanzie nel trattamento.