

## Premessa

---

Gli avanzamenti conseguiti dalla biologia molecolare e cellulare e i progressi raggiunti nello studio del DNA, hanno portato, negli ultimi decenni, ad un radicale cambiamento nel modo di affrontare gli approcci di cura per diversi tipi di patologie.

Grazie all'avvento delle **terapie avanzate** - che comprendono terapie cellulari, terapie geniche e terapie di ingegneria dei tessuti - stiamo oggi vivendo **una vera e propria rivoluzione in ambito biomedico**.

Siamo, infatti, di fronte a nuovi modelli di trattamento, che offrono soluzioni paziente-specifico o per nicchie di pazienti, e, per la prima volta, abbiamo a disposizione **terapie che non lavorano più per mitigare i sintomi di una condizione ma per intervenire direttamente sulle cause della malattia**, offrendo nuove prospettive di guarigione per patologie che sino ad ora non avevano soluzione terapeutica.

Si tratta certamente di una rivoluzione straordinaria che porta con sé anche un inevitabile e **rilevante cambiamento di tutto il sistema** che sperimenta e rende disponibile queste terapie per i pazienti.

Infatti i medicinali di terapia avanzata, per le loro specifiche caratteristiche, richiedono un lungo e articolato processo di preparazione, totalmente differente e molto più complesso di quello dei farmaci tradizionali. Sono le cellule del paziente, prelevate in ospedale e, in seguito ingegnerizzate nei siti produttivi aziendali (GMP Facilities) a diventare farmaco, spesso ogni dose viene prodotta individualmente e sviluppata per un singolo paziente e potrà essere somministrata solo in centri in grado di gestire queste particolari terapie.

Così, i nuovi approcci terapeutici innescano il cambiamento dei principali paradigmi su cui si basano da decenni la sperimentazione, lo sviluppo, la produzione e l'approvazione dei prodotti farmaceutici tradizionali, portando con sé tutta una serie di nuove complessità da gestire e sfide legate ai processi autorizzativi nell'intero percorso di sviluppo: dalla discovery, all'ingegnerizzazione del prodotto, al disegno di nuove sperimentazioni in fase preclinica e clinica, agli impianti di manufacturing – nella loro gestione e scale up - fino ai controlli finali sul prodotto da immettere sul mercato, passando per le autorizzazioni regolatorie, fino ad arrivare alle procedure di accesso e di selezione dei centri che potranno erogare tali terapie .

Le terapie avanzate offrono dunque da una parte grandi opportunità per diversi unmet medical needs e dall'altra **pongono una serie di nuove grandi sfide all'ecosistema salute, proprio in virtù della loro straordinaria portata innovativa**.

Per rendere accessibile questa grande innovazione ai pazienti, **diventa allora urgente immaginare e costruire**, in sinergia con le istituzioni regolatorie nazionali e internazionali, **nuovi modelli di gestione** che superino l'attuale sistema basato sulle patologie acute e ricorrenti, che tengano in considerazione che:

- stiamo parlando di terapie costruite su singoli pazienti;
- che non si tratta più della produzione su vasta scala del medesimo principio attivo, ma in molti casi dell'ingegnerizzazione in breve tempo della singola terapia per il singolo paziente;
- sono terapie spesso una tantum e che non si prevede più un'assunzione prolungata nel tempo;
- il beneficio clinico per il paziente va valorizzato unitamente ai costi sociali evitati.

Proprio con l'obiettivo di promuovere la conoscenza e la comprensione del valore dei nuovi prodotti medicinali per terapie avanzate al fine di favorirne l'iter autorizzativo per la sperimentazione clinica, la valutazione regolatoria e l'accesso nella pratica clinica, lavora all'interno di Assobiotec il gruppo di lavoro Cell&Gene.

Qui di seguito sono riassunti gli interventi auspicati dall'Associazione nelle diverse fasi di sviluppo di queste terapie che permetterebbero di affrontare meglio le sfide che questa innovazione pone e di mantenere nel nostro Paese un ambiente propizio al consolidamento della leadership che in questo ambito l'Italia si è già guadagnata avendo sviluppato 3 delle 6 terapie avanzate attualmente in commercio in Europa.

## Le proposte Assobiotec

---

### ❖ Discovery

Criticità

1. I **modelli preclinici** basati su animali transgenici e su modelli patologici non sono in compliance con l'attuale normativa di Good Laboratory Practice (GLP)

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ L'integrazione di questi modelli non convenzionali nell'ambiente normato della "Buona Pratica di Laboratorio"

### ❖ Sperimentazione Clinica

Criticità

1. La **lunghezza delle procedure autorizzative alla sperimentazione clinica** del farmaco di terapia avanzata (*tempo minimo 95 giorni fino a tempo indefinito*) determina spesso un ritardo nell'erogazione della terapia sperimentale con possibili conseguenze sull'esito della sperimentazione stessa, un aumento dei costi di ricerca e sviluppo, un negato accesso all'innovazione per i pazienti in attesa di trattamento.

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ L'implementazione, da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, di una procedura di pre-valutazione della documentazione per l'autorizzazione alla sperimentazione, sulla scorta di quanto già fatto dall'Istituto Superiore della Sanità ai fini dell'ammissibilità degli studi di fase I.

2. I **vigenti schemi della sperimentazione clinica si basano su modelli poco adatti alle specificità del farmaco di terapia avanzata**, in particolare per l'esiguo numero di pazienti da trattare.

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ L'adozione di nuovi modelli di sperimentazione clinica che consentano strategie flessibili di disegno di studi, un uso più efficiente delle risorse e un processo di sviluppo dei farmaci più breve, costituendo così di fatto uno strumento al servizio della comunità dei pazienti, garantendo una migliore stima dell'efficacia e un accesso più rapido alla terapia. Ferma restando la necessità di garantire la validità e l'integrità del protocollo clinico.

3. La **normativa sul trasferimento di materiale biologico non è coerente con l'utilizzo dello stesso**. Le Terapie Avanzate si basano sull'impiego di materiale biologico e pertanto richiedono procedure di trasferimento e trattamento altamente controllate con sistemi di identificazione campione-paziente molto complessi e sofisticati. Le normative vigenti che regolano questi aspetti non sono adatte a questi specifici prodotti, oltre a non essere armonizzate fra loro. Un eccesso di burocrazia e la presenza di gap normativi danno spesso spazio a interpretazioni non univoche: una condizione che mette a rischio le ristrette tempistiche previste per il trasferimento dei campioni da un centro all'altro.

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ *Un intervento normativo ad hoc per snellire e armonizzare le procedure di gestione e trasferimento del materiale biologico e/o del prodotto finito. Ciò consentirebbe di ottimizzare i tempi e i costi delle sperimentazioni cliniche e di migliorare la competitività delle realtà italiane a livello internazionale per questa attività di ricerca d'avanguardia.*

4. La nuova regolamentazione della certificazione dei lotti per utilizzo clinico **in caso di Out of Specification**, (Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" in vigore da maggio 2018), pur introducendo la possibilità di utilizzare un lotto di un medicinale con minime variazioni di processo, lascia ancora da definire le modalità operative dei flussi di comunicazione e le responsabilità delle persone coinvolte nel processo stesso.

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ *L'urgente regolamentazione di questi aspetti con interventi che tengano in debita considerazione la breve emivita del prodotto e l'urgenza clinica del paziente.*

5. **L'utilizzo di Microrganismi Geneticamente Modificati (MOGM) all'interno del protocollo sperimentale prevede un elevato livello di burocrazia** con conseguente incertezza sui tempi per l'attivazione delle sperimentazioni cliniche e un ritardo di accesso di cura per i pazienti.

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ *La collaborazione con la competente Direzione Generale del Ministero della Salute e con la Commissione interministeriale di valutazione (Ministero dell'Ambiente e delle Politiche Territoriali, Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, Ministero dell'Interno, Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali, Dipartimento per la Protezione Civile), nonché con gli esperti di Istituto Superiore di Sanità, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale, Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro, per ottimizzare le tempistiche di avvio delle sperimentazioni attraverso l'armonizzazione e lo snellimento delle procedure ad esse correlate.*

❖ **Produzione:**

Criticità

1. La **scarsa preparazione tecnica da parte di numerosi ospedali** nell'estrazione di un campione biologico sufficiente alla preparazione del medicinale finito – così come nella somministrazione dello stesso (Accesso) - può comportare un aumento dei rischi di fallimento della terapia connessi a errori o ritardi, con conseguente impatto sull'*exitus* del paziente e sui costi di produzione per preparazioni cellulari multiple o per inutilizzabilità del prodotto.

Assobiotec auspica:

- ✓ Una mirata azione di training per il personale dedicato al ciclo di vita di queste nuove terapie (farmacisti, amministrativi, nurse, logistica, etc.).
- ✓ L'individuazione di un 3rd party che certifichi la formazione del personale con un conseguente vantaggio competitivo del paese verso EU/US in termini di allocazione degli studi sulle terapie avanzate.
- ✓ L'identificazione di centri di riferimento specifici per area terapeutica/patologia

2. Le procedure di **pre-valutazione della documentazione autorizzativa iniziale e i successivi adeguamenti delle GMP Facility risultano lunghi e complessi** e rallentano l'operatività dei siti produttivi, se non addirittura l'apertura.

Assobiotec auspica:

- ✓ Uno snellimento della procedura autorizzativa e una riduzione dei tempi per l'ispezione e la convalida degli impianti.

3. Esistono barriere tecniche e regolatorie allo scale up. Gli attuali **controlli di qualità e validazione dei test** incidono in maniera significativa sui costi di produzione, che risultano particolarmente onerosi.

Assobiotec auspica:

- ✓ Razionalizzazione dei test di controllo di qualità ad oggi richiesti. L'azione dovrebbe avvalersi della collaborazione del personale aziendale dedicato alla produzione e delle Autorità regolatorie coinvolte (AIFA e ISS).

4. La procedura Hospital Exemption, che prevede la possibilità per gli ospedali di preparare su base non ripetitiva medicinali di terapia avanzata, potrebbe diventare un mezzo per utilizzare il prodotto off label o per indicazioni diverse da quelle indicate dai trial clinici autorizzati, se non correttamente applicata.

Assobiotec auspica:

- ✓ La corretta applicazione di questa procedura

## ❖ Accesso

Criticità

1. I **criteri di valutazione e approvazione previsti per i farmaci tradizionali risultano inadeguati per i farmaci di terapia avanzata**, per i quali sono richiesti requisiti ed evidenze che possono andare oltre i dati disponibili al momento della Marketing Authorisation in considerazione delle ridotte dimensioni delle sperimentazioni e dei gruppi di pazienti coinvolti. Questo non rende particolarmente agevole la dialettica fra decisore pubblico ed aziende nemmeno in sede di fissazione del prezzo. E si ripercuote, inevitabilmente, in un ritardo nell'accesso alla terapia per i pazienti.

Assobiotec auspica

- ✓ Interventi programmatori di "sistema" al fine di individuare, centralmente, sull'intero territorio nazionale, dei criteri di selezione di centri ospedalieri di riferimento con personale

*adeguatamente specializzato nell'assistenza al paziente, nell'estrazione del campione cellulare, nell'invio dello stesso alla cell factory aziendale e nella successiva somministrazione al paziente stesso del prodotto farmacologico finito.*

- ✓ *Eventi formativi, presso l'Istituto Superiore di Sanità, ed, auspicabilmente, con il coinvolgimento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, di sensibilizzazione del decisore pubblico rispetto alle specificità di questi medicinali.*

2. **La complessità della valutazione delle nuove tecnologie e schemi tradizionali di rimborso e budget insufficienti** a coprire il costo dei nuovi farmaci mettono in discussione la disponibilità stessa delle nuove terapie per i pazienti nel nostro Paese.

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ *L'implementazione di una procedura di pre-valutazione della documentazione di richiesta di prezzo e rimborso*
- ✓ *L'adozione di nuovi schemi di pagamento e valutazione dei costi alla luce dei cospicui risparmi generati su altri capitoli di spesa, sanitaria e non, evitati.*
- ✓ *L'avvio di programmi di educazione rivolti agli organismi regolatori e pagatori sul valore di queste nuove terapie*

3. **Mancanza di sinergia e coordinamento tra laboratori ospedalieri, farmacie ospedaliere e operazioni di logistica** rende difficoltoso il coordinamento fra esami clinici *pre* e *post* intervento, spedizione della terapia e somministrazione della stessa.

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ *La creazione di un singolo point of contact ospedaliero per area terapeutica/patologia, o l'individuazione di un referente unico specializzato per le procedure, con il supporto di una società per la logistica*

## ❖ Sviluppo Continuo

Criticità

1. **L'approccio regolatorio poco flessibile**, per lo più basato sul farmaco tradizionale, **non prevede modifiche, anche se migliorative, al medicinale dopo l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) nè il continuous learning**. Una situazione che impatta negativamente sulla capacità di adattare le piattaforme produttive in base alle conoscenze acquisite anche nelle fasi successive all'ottenimento dell'AIC, nonché sulla necessità di rivedere – sulla base dell'esperienza acquisita e del reclutamento di nuovi casi – parti fondamentali del *Common Technical Document* (CTD).

*Proposte*

*Assobiotec auspica:*

- ✓ *Lo sviluppo di un quadro normativo che permetta di: adattare la produzione alle conoscenze scientifiche via via che esse si consolidano, anche se successive all'immissione in commercio; promuovere il continuous learning quale pratica essenziale nella gestione del ciclo di vita dei prodotti di terapia avanzata per assicurare sempre il miglior profilo di sicurezza ed efficacia a beneficio del paziente e dell'intero sistema.*

Per ulteriori approfondimenti si rimanda al documento “Lo sviluppo dei medicinali per terapie avanzate in Italia: la sfida del futuro” – Gruppo di lavoro Cell&Gene Assobiotec