

Priorità di policy

a cura del Gruppo di Lavoro Cell&Gene

Premessa

Una straordinaria rivoluzione in ambito medico

Gli avanzamenti conseguiti dalla biologia molecolare e cellulare e i progressi raggiunti nello studio del DNA, hanno portato negli ultimi decenni a un radicale cambiamento nel trattamento di diversi tipi di patologie non curabili con i farmaci tradizionali.

Le terapie avanzate, che comprendono le terapie cellulari, geniche e l'ingegneria dei tessuti, e che in Europa sono denominate ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products), sono le protagoniste di una vera rivoluzione in ambito medico. Per la prima volta nella storia della medicina è stato possibile mettere a punto farmaci a base di materiale biologico, personalizzati, e che aspirano a guarire il paziente in un'unica somministrazione.

A differenza delle piccole molecole di sintesi chimica, e delle macromolecole biotecnologiche come gli anticorpi monoclonali e le proteine ricombinanti, le ATMP sono costituite da cellule o tessuti, eventualmente ingegnerizzati, o da acidi nucleici. Questi farmaci, innovativi per definizione, stanno dimostrando la loro efficacia non tanto nel curare i sintomi, quanto la malattia stessa, intervenendo direttamente sulle cause e offrendo nuove prospettive di guarigione per patologie che sino ad ora non avevano soluzione terapeutica.

E' necessario precisare che le ATMP non sono generici procedimenti, ma farmaci a tutti gli effetti¹, e in quanto tali soggetti al medesimo iter brevettuale, sperimentale e approvativo dei farmaci tradizionali.

Verso una medicina sempre più personalizzata

Le terapie avanzate sono farmaci personalizzati per il singolo paziente o destinati a nicchie di pazienti. Essendo costituiti -e/o ottenuti- da materiale vivente, questi farmaci sono in grado di rimanere vitali e attivi fuori dal corpo umano solo per poco tempo e in ristrette condizioni ambientali. Ed è proprio questo il motivo per il quale il processo produttivo è sensibilmente più lungo e articolato, oltre che costoso, di quello dei farmaci tradizionali. A titolo di esempio, le ATMP non sono sterilizzabili pertanto devono essere prodotte in particolari impianti di per sé sterili -impiegando reagenti da testare preventivamente e singolarmente-, devono rispettare la catena del freddo, e la loro qualità e stabilità deve essere garantita da un processo di produzione robusto e dal controllo rigoroso di un elevato numero di parametri.

Nel caso di una Terapia Cellulare o di Medicina Rigenerativa sono le cellule del paziente, prima prelevate in ospedale, e in seguito ingegnerizzate nei siti produttivi aziendali (GMP Facilities), a diventare farmaco. Poiché in una GMP Facility è necessario processare il materiale biologico di un singolo paziente alla

¹ Regolamento CE N° I 394/2007 e Direttiva 2009/120/CE

volta, ogni dose viene prodotta individualmente e sviluppata per un singolo paziente e si potrà produrre di fatto un solo farmaco alla volta.

Nel caso di una Terapia Genica è il DNA ricombinante a essere utilizzato come farmaco: con questa tecnica i geni, o frammenti di essi, vengono inseriti nel corpo umano con lo scopo di prevenire, trattare o curare una malattia genetica, spesso rara. Il trasferimento del gene terapeutico nell'organismo umano viene ottenuto tramite l'utilizzo di virus innocui per l'uomo (vettori virali) o per mezzo di vettori non virali. La produzione del DNA ingegnerizzato avviene anch'essa all'interno di GMP Facilities ed è possibile sviluppare un singolo prodotto alla volta anche se in dosi multiple.

Per la delicatezza del procedimento, la somministrazione delle ATMP può avvenire solo in strutture altamente specializzate e in grado di gestire queste particolari terapie.

Ricerca accademica e sviluppo industriale: una partnership strategica

Nel campo delle ATMP, lo sviluppo e la produzione del farmaco sono caratterizzate da produzioni dedicate e su piccola scala. È proprio questa la particolarità che fa sì che la produzione sia anche alla portata di strutture accademiche con laboratori GMP, che definiscono e finalizzano prodotti per utilizzi sperimentali, testano e validano un'ipotesi terapeutica.

Ruolo della ricerca accademica è esplorare una vasta gamma di potenziali utilizzi di un prodotto e l'applicabilità a diverse aree terapeutiche, trasferendo all'industria le conoscenze generate affinché possano efficientemente raggiungere il mercato e quindi il paziente.

La sperimentazione clinica è uno step fondamentale, ma la gestione del successivo processo, che porta alla richiesta di un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di un'autorità regolatoria, è un percorso più complesso, che implica l'impiego di risorse sia tecniche che economiche, tipiche di un'organizzazione industriale.

In un futuro prossimo, con l'aumento del numero di ATMP in studio, e l'evoluzione delle tecnologie, sarà necessario poter lavorare in facilities GMP sempre più grandi e automatizzate, garantire produzioni multiple e in continuo e produrre maggiori quantitativi di farmaci affinché siano numericamente appropriati a soddisfare la domanda. Gli attuali studi di settore configurano così la gestione degli impianti del futuro: difficilmente alla portata di strutture accademiche.

La collaborazione con l'impresa diventa indispensabile per far sì che l'innovazione della ricerca arrivi al paziente. L'industria può offrire al Sistema Paese competenze, professionalità, capacità economiche, che, all'interno di una collaborazione virtuosa tra pubblico e privato, costituiscono una grande risorsa.

Il valore delle terapie avanzate

Il valore di un farmaco andrebbe definito sulla base del rapporto costo-beneficio in relazione all'efficacia. Nel calcolo del valore terapeutico si deve tenere conto di parametri quali *efficacia*, *tollerabilità*, *utilità* (intesa come miglioramento della qualità della vita) e *costo*. Il parametro del costo, in particolare, è di complessa derivazione, dovendo tener conto non solo del consumo di risorse pubbliche –il prezzo di un farmaco–, ma anche dei benefici derivanti dal trattamento –come riduzione dei costi diretti per la minor necessità di cure mediche e di costi indiretti più legati alla produttività del malato.

La definizione del valore di un farmaco diventa ancora più complessa quando si parla di terapie

avanzate, poiché a fronte di costi di sviluppo più importanti si associano output spesso capaci di correggere o cambiare profondamente la storia naturale di una patologia, generando un innegabile vantaggio oggettivo per la salute dei pazienti e del Sistema Sanitario Nazionale.

Nonostante gli sforzi dei ricercatori, solo un numero esiguo di ATMP raggiunge con successo il mercato, documentando come la messa a punto di questa tipologia di prodotti spesso si dimostri particolarmente insidiosa.

Il prezzo di un farmaco viene determinato sulla base del suo valore, ma ad oggi il calcolo del valore per un farmaco ATMP, alla voce costi, non cattura completamente le caratteristiche di questa nuova tipologia di farmaci. Per stabilire in modo equo il valore di un farmaco ATMP occorre tenere in considerazione:

- il maggior investimento richiesto per la messa a punto di un farmaco ATMP rispetto al farmaco tradizionale, ma a fronte di un maggiore tasso di insuccesso;
- la somministrazione 'one shot' o di un numero limitato di dosi per paziente rispetto a terapie per uso cronico;
- la somministrazione ad un numero limitato, se non limitatissimo, di pazienti nel caso di malattie rare;
- la drastica riduzione dei costi diretti ed indiretti associati ad una patologia (o alla sua risoluzione).

Questo implica che nella determinazione di un prezzo equo, laddove per una specifica patologia vi fossero eventuali alternative terapeutiche, oltre al confronto del mero costo produttivo, sarà imprescindibile la valutazione complessiva dei costi di una cronicizzazione evitata, oltre all'abbattimento di tutti i costi diretti e indiretti associati alla malattia, che le ATMP promettono.

Alla luce di queste considerazioni, le terapie avanzate richiedono un modello di definizione del valore e di rimborsabilità che bilanci la sostenibilità non solo dei sistemi sanitari ma anche delle aziende che vi hanno investito. Pertanto un modello di determinazione del prezzo basato sul valore delle terapie, potrebbe essere considerato uno strumento utile qualora tenesse conto di tutti i fattori sopra elencati, proponendo meccanismi di rimborso 'avanzati' in linea con questo tipo di terapie.

Necessario un cambio di paradigma a livello di sistema

La rivoluzione costituita dalle terapie avanzate porta con sé anche un inevitabile e rilevante cambiamento di tutto il sistema che sperimenta e rende disponibile queste terapie per i pazienti.

La strada che si è aperta, ma di cui abbiamo visto solo l'inizio, è quella di una medicina personalizzata per la quale tutti gli attori coinvolti, dal ricercatore, al clinico, al produttore al regolatore e al pagatore, sono chiamati a rispondere con soluzioni innovative.

I nuovi approcci terapeutici innescano un cambiamento dei principali paradigmi su cui si basano da decenni la sperimentazione, lo sviluppo, la produzione, l'approvazione e la negoziazione di prezzo e rimborso 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 need 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 per le quali non si prevede un'assunzione prolungata nel tempo;
- il beneficio clinico per il paziente va valorizzato unitamente ai costi sociali evitati.

Il sistema italiano ha necessità di sostenere la ricerca e il ruolo delle università, tutelare i brevetti come pietra miliare dell'innovazione, accelerare le procedure per la sperimentazione clinica e il processo di accesso e rimborso, che oggi ritardano l'ingresso in Italia dei farmaci di oltre un anno dall'approvazione Ema. Il progresso della scienza è inarrestabile e le regole che ne disciplinano la conversione in beneficio per la popolazione devono tenerne conto.

Il gruppo di lavoro Cell&Gene di Assobiotec-Federchimica

Il gruppo di lavoro Cell&Gene, costituito all'interno di Assobiotec-Federchimica, lavora 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.

Qui di seguito sono riassunti gli interventi auspicati dall'Associazione nelle diverse fasi di sviluppo di queste terapie. Interventi 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 l'Italia si è già guadagnata, avendo sviluppato 2 delle 10 terapie avanzate ad oggi autorizzate al commercio in Europa.

Discovery

Criticità

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

Assobiotec auspica

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

Sperimentazione Clinica

Criticità

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.

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.

Criticità

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.

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.

Criticità

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.

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.

Criticità

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.

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.

Criticità

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.

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

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

Criticità

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

Criticità

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).

Criticità

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

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.

Criticità

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.

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

Criticità

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.

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

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) né 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).

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-Federchimica.