

## LO SVILUPPO DEI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE IN ITALIA: LA SFIDA DEL FUTURO

L'Obiettivo di questo *position paper* realizzato dal Gruppo di Lavoro Cell&Gene di Assobiotech è di evidenziare le opportunità e le criticità operative, cliniche e regolatorie nel settore delle terapie avanzate, suggerendo proposte pratiche ed efficaci per gli stakeholder di riferimento.

### Premessa

L'avvento delle discipline *-omiche* e gli avanzamenti conseguiti dalla biologia molecolare e cellulare hanno portato negli ultimi decenni ad un radicale cambiamento nel modo di affrontare le tematiche e gli approcci operativi di malattia e cura per diversi tipi di patologie, in particolare per le malattie rare e le patologie emato-oncologiche. Si tratta di una rivoluzione radicale che ha già innescato il cambiamento dei principali paradigmi su cui si basa da decenni lo sviluppo, la sperimentazione, la produzione e l'approvazione dei farmaci, trovando la propria massima espressione nelle terapie avanzate (ATMP).

Le **terapie avanzate** comprendono **terapie cellulari**, **terapie geniche** e **terapie di ingegneria dei tessuti** che offrono soluzioni paziente-specifiche o per nicchie di pazienti e sono in grado di ristabilire funzioni fisiologiche compromesse, a volte con la correzione di mutazioni acquisite su base genetica. Per la prima volta non si tratta più di mitigare i sintomi di una condizione, ma di curarne le cause. L'ingegnerizzazione di terapie *ad hoc* offre vantaggi senza precedenti, sia da un punto di vista clinico che economico. Allo stesso tempo, tali prodotti pongono numerose sfide, a causa non soltanto degli attuali quadri regolatori e normativi, ma anche dei protocolli sperimentali e clinici che si sono consolidati nel corso dei decenni.

L'avanzamento della farmacogenomica ha determinato il cambiamento di paradigma alla base dell'avvento della "*precision medicine*". L'individuazione della scelta e del regime terapeutico ha quindi portato alla fine dell'era dei *blockbuster* e l'inizio dell'era dei farmaci di precisione, permettendo di guadagnare in efficacia e limitare gli effetti avversi connessi alla scarsa appropriatezza terapeutica. Tuttavia, **l'opportunità costituita da questa nuova classe di farmaci sta mettendo in discussione la metodologia delle sperimentazioni cliniche basate su disegni sperimentali fissi**, che spesso non sono ottimali per farmaci rivolti a numeri molto ristretti di pazienti e a target molecolari estremamente precisi, **che richiederebbero maggiore elasticità nei disegni sperimentali**.

Tutto questo assume una rilevanza ancora maggiore quando si parla dell'ultima frontiera dell'innovazione: le terapie avanzate, farmaci pensati e prodotti per il singolo paziente con tutti i vantaggi che ne derivano, ma che ci mettono di fronte a sfide ancora più complesse che riguardano il loro ciclo di vita a 360°. Sfide a cui, in considerazione del crescente numero di farmaci biotecnologici in sperimentazione clinica (ormai il 40% del totale) e di terapie avanzate autorizzate alla commercializzazione (già 6 solo in Europa), è necessario rispondere prontamente per evitare ritardi che danneggerebbero non solo i pazienti, ma l'intero sistema.

L'obiettivo di questo *position paper* è quello di evidenziare alcune criticità affinché si possa mantenere nel nostro Paese un ambiente propizio al consolidamento della leadership che in questo ambito l'Italia si è guadagnata, avendo sviluppato ben 3 delle 6 terapie avanzate attualmente in commercio in Europa. Questo obiettivo assume ancora più rilevanza alla luce della serrata timeline che l'Europa si è prefissata di seguire al fine di migliorare il framework regolatorio<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/10/WC500237029.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/10/WC500237029.pdf)

## I- Discovery e sperimentazione preclinica

A valle dell'individuazione di un nuovo potenziale farmaco è necessario eseguire e registrare una serie di prove 'non cliniche' secondo quanto previsto dalle norme di Buona Pratica di Laboratorio (Good Laboratory Practice - GLP). Tali norme promuovono la qualità della sperimentazione 'non clinica' e la produzione di dati sperimentali affidabili per garantire il mutuo riconoscimento dei risultati ottenuti a livello internazionale.

Per talune tipologie di farmaci i modelli preclinici più adatti alla dimostrazione della sicurezza per la salute umana si basano su animali transgenici e su modelli patologici che non sono inclusi nell'attuale normativa di Good Laboratory Practice (GLP).

**Assobiotec auspica l'integrazione dei modelli preclinici non convenzionali quali i modelli patologici e quelli basati su animali transgenici nell'ambiente normato della "Buona Pratica di Laboratorio".**

## II-Sperimentazione clinica di prodotti di terapia avanzata

### 1 Studi clinici

#### 1.1 Procedure autorizzative

La conduzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano (fase I-IV), inclusi i prodotti di terapie avanzate, è regolata dal decreto Ministeriale n. 211 datato 24 giugno 2003 e successivi emendamenti.

Uno degli aspetti più importanti da considerare per questa tipologia di studi è il termine richiesto per il rilascio dell'autorizzazione da parte dell'Autorità Competente (AIFA) che viene prorogato di 30 giorni rispetto agli studi clinici con medicinali per un totale di 90 giorni dall'invio della richiesta da parte del sponsor. Questo termine può essere prorogato di ulteriori 90 giorni in caso di richieste di chiarimenti o laddove sia necessario acquisire le valutazioni tecniche da parte degli altri Organismi, previsti dal decreto (Ministero della Salute).

È, inoltre, importante sottolineare che la messa in funzione del nuovo Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali ha di fatto ulteriormente dilatato il termine suddetto: i 90 giorni previsti per la valutazione iniziale vengono conteggiati, infatti, dal momento in cui **la documentazione è stata convalidata nel sistema Osservatorio, sistema che può richiedere da un minimo di 5 giorni fino ad un tempo indefinito, nel caso ad esempio in cui si rendessero necessarie integrazioni/modifiche rispetto alla documentazione presentata.** Risulta pertanto evidente che il tempo richiesto per il rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione clinica può variare da un **minimo di 95 giorni** fino ad un tempo che è difficile quantificare in maniera chiara e definita con un inevitabile ritardo nell'attivazione della sperimentazione nel nostro Paese.

**Assobiotec auspica che AIFA possa implementare una procedura di pre-valutazione della documentazione in modo da fare pervenire al promotore gli eventuali commenti almeno 2 settimane prima del termine previsto (90 giorni) per il rilascio dell'autorizzazione (procedura adottata con successo dall'Istituto Superiore di Sanità per valutare l'ammissibilità degli studi di fase 1).**

In questo caso, se lo sponsor è in grado di fornire i chiarimenti richiesti almeno 1 settimana prima del termine, e AIFA ritiene esaustivi i chiarimenti forniti, i tempi richiesti per il rilascio dell'autorizzazione potrebbero realmente essere al massimo di 90 giorni dalla convalida della documentazione in Osservatorio. Tale tempistica di 90 giorni rimane comunque penalizzante per il nostro Paese alla luce della maggior velocità offerta dalle Autorità Competenti di altri Paesi EU (es. circa 50 giorni in Spagna e 65 giorni in Belgio).

## 1.2 Disegni adattativi

I recenti sviluppi raggiunti negli ambiti della biologia molecolare, della genetica, dell'immunologia e della bioinformatica, e la disponibilità di nuove classi di farmaci come i farmaci di terapie avanzate, richiedono nuovi approcci al disegno degli studi clinici, come quelli rappresentati dai disegni adattativi, cambiando così il paradigma tradizionale dei disegni di studi clinici.

Le metodologie statistiche degli studi adattativi, infatti, permettono modifiche nel corso dello studio, e in punti temporali pre-pianificati, consentono lo svolgimento di analisi relative ai dati cumulati dello studio -completamente in cieco o in aperto, e con o senza test statistici d'ipotesi formali- senza incidere sulla validità e l'integrità dello studio stesso. I disegni adattativi consentono, inoltre, strategie flessibili di disegno, 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.

Di contro i vigenti schemi 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 che le Autorità preposte implementino un approccio aperto ed armonizzato su queste nuove metodologie di sviluppo clinico al fine di migliorare l'efficacia degli studi, sia a favore degli sponsor che dei partecipanti allo studio, garantendo allo stesso tempo la validità e l'integrità dei protocolli clinici.**

## 2 Trasferimento di materiale biologico

Le terapie avanzate si basano sull'impiego di materiale biologico e pertanto richiedono procedure di trasferimento e trattamento, degli intermedi e dei prodotti, altamente controllate con sistemi di identificazione campione-paziente molto complessi e sofisticati. Tuttavia, le normative vigenti che regolano questi aspetti non sono coerenti con l'uso specifico di questi prodotti, oltre a non essere armonizzate tra loro, creando in alcuni casi una ridondanza e un eccesso di burocrazia, e in altri gap normativi che danno spazio ad interpretazioni non univoche. Tutto ciò mette a rischio le ristrette tempistiche previste per il trasferimento dei campioni da un centro all'altro. Per questo è necessario il massimo snellimento e la maggior armonizzazione possibile di queste procedure a livello internazionale.

### 2.1 Importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti

Per quanto riguarda l'importazione e l'esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti, la normativa di riferimento fa capo al decreto del Ministero della Salute 12 aprile 2012, che regola:

- l'importazione e l'esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti
- la lavorazione del plasma per conto terzi affidata da committenti esteri
- l'importazione e l'esportazione del plasma e dei relativi prodotti intermedi provenienti da centri di raccolta e produzione di Paesi terzi, per la produzione di medicinali emoderivati da commercializzare al di fuori dell'Unione Europea
- l'importazione di medicinali emoderivati prodotti al di fuori dell'Italia, e regolarmente autorizzati alla sperimentazione clinica in Italia ai sensi del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Il richiedente deve presentare all'*Ufficio di sanità marittima, aerea e di frontiera* copia del Parere Unico del Comitato etico, nonché l'autorizzazione rilasciata dall'AIFA o dall'ISS, nei casi in cui questa sia prevista dal predetto decreto legislativo.

**La normativa di riferimento non prevede la peculiare natura di questi materiali** che costituiscono gli starting material dei prodotti per terapie avanzate. Inoltre, **non è contemplato neanche il coinvolgimento** nella filiera di approvvigionamento e lavorazione **di soggetti** diversi dalle banche dei tessuti e dai centri

utilizzatori, quali i **titolari dei prodotti di terapie avanzate e le officine farmaceutiche ove avviene la produzione.**

## 2.2 Attività di importazione ed esportazione di MOGM

Per quanto riguarda le procedure di importazione ed esportazione di MOGM la normativa nazionale di riferimento è il Decreto del Ministero della Salute 12 aprile 2012 per il sangue umano e i suoi prodotti. Le problematiche potenziali che si possono presentare per il trasferimento per e dall'estero di MOGM sono riferibili a:

- una **ridondanza della documentazione** per l'invio all'estero del materiale per la sua manipolazione e ~~poi~~ per la sua importazione finalizzata all'impiego nell'ambito di una sperimentazione clinica,
- **alle procedure di sdoganamento**, specie per materiale in transito fuori dall'Unione Europea.

## 2.3 Attività di rilascio del farmaco biologico emoderivato e relativa normativa di riferimento

Le attività di certificazione dei lotti biologici emoderivati sono regolamentate da diverse **normative di riferimento<sup>2</sup> non armonizzate** tra loro, il che genera un problema di tempistiche e di costi per le imprese. Per ognuna delle certificazioni lotto specifiche eseguite, la persona qualificata è responsabile di garantire la tracciabilità della suddetta attività mediante mantenimento di un registro dedicato, in accordo alla norma di riferimento<sup>3</sup>. Inoltre, **la normativa di riferimento è stata predisposta sulla base delle caratteristiche di plasma ed emoderivati, e non tiene perciò conto delle peculiarità dei prodotti per terapie avanzate** che, invece, usano tali materiali come starting material.

## 2.4 Requisiti di trasporto

Al fine di garantire la completa tracciabilità del prodotto lungo tutta la catena di distribuzione, lo sponsor insieme a tutte le parti coinvolte, deve agire nel rispetto della normativa vigente<sup>4</sup>.

Allo stato attuale gli studi clinici di prodotti per terapie avanzate sono sempre più multicentrici, arrivando a coinvolgere più Paesi in diversi continenti. Ciò implica che il materiale biologico considerato *starting material* che deve entrare in un'officina farmaceutica potrebbe anche arrivare da un altro continente, e di conseguenza, così come il prodotto finito in uscita, essere soggetto al trasporto internazionale.

Data la natura biologica dei prodotti, soggetti a un rapido deperimento, le consegne devono avvenire entro un massimo di 24-36 ore.

Poiché **l'attuale impianto normativo non consente di realizzare consegne così rapide** a causa di numerosi ostacoli (ad esempio: notifica in dogana anche in assenza di quest'ultima, materiale non scansionabile mediante raggi-X, ecc....) risulta prioritario rivedere alcuni punti della normativa.

## 2.5 Tutela dei dati personali

L'attuale normativa che tutela la riservatezza dei dati personali delle persone fisiche (*in primis* di pazienti e donatori) –**GDPR**– non aiuta nel delineare con chiarezza i ruoli e le responsabilità degli attori della filiera coinvolti nello sviluppo di una terapia avanzata. Questo comporta da una parte la difficoltà di garantire realmente la protezione dei dati personali, dall'altra un rallentamento nell'erogazione della terapia a causa del mancato coordinamento tra i soggetti coinvolti.

---

2 Articolo 9 della Direttiva EC 2001/20; Annex 2 to the EU Guide to GMP "Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use"; Annex 13 to the EU Guide to GMP "Manufacturing of investigational medicinal products"; Annex 16 to the EU Guide to GMP on "Certification by a Qualified Person and Batch Release"

3 Directive 2001/20/EC article 9 (2).

4 DIRECTIVE 2002/98/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC.

In particolare, non sempre appare chiaramente identificabile il soggetto ritenuto titolare del trattamento o come rapporti di contitolarità possano essere efficacemente gestiti, quali siano i dati da mantenere sotto protezione, e a livello di gestione di un progetto di sviluppo clinico, chi ha la responsabilità di garantire la privacy del paziente da parte dei vari attori coinvolti e come permettere l'effettivo esercizio dei propri diritti da parte delle persone fisiche.

Il nuovo art. 110 bis del D.Lgs. 196/2003, in vigore da dicembre 2017, introduce limiti alla ricerca scientifica e statistica, prevedendo il meccanismo dell'autorizzazione preventiva del Garante e il meccanismo del silenzio-rigetto che rischia di minare la tempestività nell'avvio di nuove attività di ricerca. Inoltre, il divieto assoluto del riutilizzo dei dati genetici per nuove attività di ricerca, è un limite che, di fatto, pone le società di ricerca nazionali in una posizione di svantaggio rispetto ai competitor europei e mondiali.

Assobiotec auspica un intervento normativo *ad hoc* che tenga conto di tutti gli aspetti sopradescritti, armonizzandoli ed unificandoli, al fine di semplificare la gestione ed il 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 PMI e dei centri clinici italiani a livello internazionale per queste attività di ricerca di avanguardia.

### 3 Certificazione dei lotti da parte della Persona Qualificata in caso di "Out of Specification"

Le responsabilità alle quali la Persona Qualificata (QP) deve ottemperare sono delineate con chiarezza nella nuova versione dell'Annex 16 delle GMP "Certification by a Qualified Person and Batch Release," pubblicata nell'ottobre 2015, in vigore da aprile 2016.

Le terapie avanzate costituiscono spesso soluzioni paziente-specifiche o per nicchie di pazienti e sono in grado di ristabilire funzioni fisiologiche compromesse, a volte con la correzione di mutazioni acquisite su base genetica, in patologie frequentemente prive di risposte cliniche alternative.

A causa della variabilità stessa del materiale biologico, della complessità dei processi produttivi, e della difficile standardizzazione dei metodi analitici, può verificarsi l'occorrenza di un risultato fuori specifica nel pannello di rilascio di un lotto (non relativo a un test di sicurezza), o di una deviazione di processo, a fronte dei quali può essere dimostrato, in collaborazione con i responsabili clinici e attraverso l'esecuzione di un risk assessment, che l'utilizzo del prodotto rappresenta un beneficio per il paziente. Le nuove "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products" in vigore da maggio 2018 introducono per la prima volta le casistiche della certificazione dei lotti per utilizzo clinico in situazioni di 'deviazione' nel processo produttivo o 'non conformità' nel prodotto finito sulla base di una approfondita valutazione che dimostri l'assenza di un effetto negativo sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto finito.

A valle di questa importante evoluzione normativa, e considerate la peculiarità dei prodotti, la breve emivita e l'urgenza clinica, si auspica vengano definite al più presto le modalità operative dei flussi di comunicazione e le responsabilità delle figure coinvolte (responsabile clinico, produttore, sponsor del clinical trial e/o titolare del farmaco commerciale).

Per questi motivi Assobiotec auspica che le Autorità preposte inizino quanto prima una discussione che regolamenti queste casistiche in modo chiaro ed omogeneo, al fine di consentire alla Persona Qualificata il rilascio del prodotto medicinale, sulla base di una documentazione completa che spieghi il rationale della decisione e dimostri la sicurezza del paziente, definendo anche le modalità di interazione, in tempi compatibili con l'utilizzo del medicinale, con l'Autorità Competente.

## 4 La normativa sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (MOGM)

L'utilizzo di microrganismi geneticamente modificati (MOGM) all'interno di un protocollo sperimentale costituisce un altro fattore alla base dell'allungamento dei tempi per l'attivazione delle sperimentazioni cliniche nel nostro Paese.

La sicurezza delle attività comprendenti l'utilizzo di microrganismi geneticamente modificati è garantita in Italia dal decreto legislativo n. 206 del 12 aprile 2001 che recepisce la Direttiva Europea sulla tutela dell'uomo e dell'ambiente 98/81/CE. Secondo la normativa vigente in Italia un MOGM è un microrganismo il cui materiale genetico è stato modificato in un modo che non avviene in natura per incrocio e/o ricombinazione naturale. Anche la semplice conservazione (stoccaggio) di ceppi o linee cellulari ricade nello scopo di queste disposizioni, che stabiliscono le misure e le norme per la manipolazione, produzione, utilizzo e rilascio nell'ambiente di MOGM.

Il Ministero della Salute è riconosciuto come Autorità competente nazionale e viene altresì istituita una commissione interministeriale di valutazione<sup>5</sup>. Le notifiche, sia di impiego che di impianto, devono essere inviate al Ministero della Salute – Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Inoltre, le notifiche di impianto devono essere inviate per conoscenza anche alla Regione interessata.

**Notifica di impianto** - Secondo quanto stabilito dal decreto legislativo 626/94 e successive modifiche, è la prima notifica da presentare e deve essere sottomessa dal titolare dell'impianto attraverso la compilazione di un apposito modulo, che descrive le informazioni dell'impianto dove si vogliono manipolare gli MOGM.

L'autorizzazione, che deve essere scritta per gli impieghi di classi superiori a 1, deve essere rilasciata entro i termini indicati nell'art. 7: **60 giorni** dal ricevimento della notifica per la classe 2 e **90 giorni** per le classi 3 e 4 (autorizzazione esplicita). Per tutta la durata dell'impiego confinato, è responsabilità dell'utilizzatore assicurarsi che siano pienamente applicate le misure di contenimento e le altre misure di protezione specificate in allegato IV per la classe assegnata all'impiego confinato, nonché conservare i quaderni (o i file) in cui vengono registrate le operazioni eseguite. L'utilizzatore dovrà inoltre riesaminare periodicamente la valutazione della classe di impiego e redigere un documento di riesame che dovrà essere consegnato al titolare dell'impianto.

**Notifica d'impiego** - Viene presentata dall'utilizzatore, responsabile scientifico e gestionale dell'impiego confinato, a cui compete la valutazione e la conseguente assegnazione ad una delle 4 classi.

Per impieghi di classe 2 è previsto un regime di silenzio/assenso, con termine di **60 giorni**, mentre impieghi di classe 3 e 4 si deve attendere esplicita autorizzazione che dovrà essere rilasciata entro **60** o **90 giorni**, a seconda che presso l'impianto in cui si intende eseguirli siano già stati autorizzati o meno impieghi della stessa classe o di una classe superiore. Tutti i termini temporali decorrono dalla data di ricevimento della notifica di impiego e si intendono sospesi durante i periodi in cui il Ministero è in attesa di ulteriori informazioni eventualmente richieste.

Il notificante - seguendo le linee indicate nell'allegato III al decreto legislativo 206/01 – ha il compito di valutare quali siano le misure di contenimento minime adeguate al caso e di assegnare un'appropriata **classe di impiego confinato**, scegliendola tra i quattro progressivi livelli di contenimento. L'utilizzatore può fare riferimento a normative nazionali e comunitarie pertinenti, in particolare alla 626/94, ovvero a normative internazionali. Sarà cura dell'Autorità competente verificare la corrispondenza tra classe di impiego e livello di contenimento realizzato presso l'impianto proposto.

Le maggiori criticità riscontrate dalle imprese che intendono iniziare una sperimentazione che implica l'utilizzo di MOGM sono dovute all'**elevato livello di burocrazia del processo, che impone la**

---

<sup>5</sup> Fanno parte della Commissione di valutazione i Ministeri dell'ambiente, delle politiche agricole e forestali, del lavoro e previdenza sociale, dell'industria, commercio e artigianato, dell'interno, dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, e della Conferenza Stato/Regioni. Sono, inoltre, presenti esperti dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, dell'Agenzia nazionale per la protezione ambientale e dell'Agenzia nazionale per la protezione civile.

compilazione di una modulistica estremamente complessa, che impone un iter estremamente tortuoso senza garanzia di tempi certi. Inoltre, nel caso di studi con sponsor industriale, è richiesta una stretta collaborazione tra l'impresa e il centro partecipante e, all'interno di quest'ultimo, il supporto di diverse funzioni (ad esempio ufficio tecnico, ufficio del controllo di qualità ecc..).

**Assobiotec ritiene che, al fine di ottimizzare le tempistiche di avvio delle sperimentazioni e minimizzarne i costi associati, occorra implementare le seguenti misure:**

- armonizzazione e snellimento delle procedure e della documentazione necessaria per l'ottenimento del Parere Unico e della notifica di impiego, inclusa l'armonizzazione delle figure responsabili per la produzione/gestione dei MOGM e la Biosicurezza;
- elaborazione di una linea guida per facilitare la corretta compilazione della modulistica per la notifica MOGM da parte dei centri partecipanti alla sperimentazione
- creazione di piattaforme online per la presentazione delle richieste di autorizzazione
- riduzione della tempistica del processo di silenzio/assenso da 60 a 30 giorni
- pubblicazione delle date delle riunioni della Commissione preposta a valutare la notifica MOGM e delle scadenze per la presentazione della documentazione
- armonizzazione delle normative sull'applicazione delle regolamentazioni per l'"uso confinato" o "rilascio deliberato" nelle sperimentazioni cliniche di prodotti per le terapie avanzate, nel contesto della legislazione EU sui MOGM;
- istituzione di un "advice" europeo che fornisca assistenza/parere nella fase precedente alla presentazione della domanda di autorizzazione all'impiego MGMO nei singoli Paesi, in modo che l'azienda possa affrontare in modo efficace le problematiche locali nazionali per l'ottenimento dell'autorizzazione, in modo coordinato ed efficace.

### III- La produzione di prodotti di terapia avanzata

#### 1. Preparazione tecnica delle strutture sanitarie

La scarsa preparazione tecnica da parte di numerosi ospedali richiedenti il trattamento nell'estrazione di un campione biologico che sia sufficiente alla preparazione del medicinale finito, o nella somministrazione dello stesso, può comportare un aumento dei rischi di fallimento della terapia e una significativa maggiorazione dei costi per le aziende imponendo preparazioni cellulari multiple, a fronte del rimborso per una sola produzione. Questo rischio va ad aggiungersi a quello di inutilizzabilità del prodotto in caso di exitus del paziente destinatario, qualora dalla scarsa preparazione degli ospedali derivassero anche ingiustificati ritardi nella somministrazione della terapia.

**Assobiotec propone pertanto le seguenti azioni:**

- mirata azione di training del personale dedicato e sensibilizzazione degli specialisti ospedalieri per consentire un'efficace partecipazione dell'ospedale sia nella fase di estrazione del campione biologico che in quella della somministrazione del farmaco a beneficio dei pazienti. L'azione dovrebbe avvalersi della collaborazione del personale aziendale dedicato alla produzione e delle società scientifiche più direttamente coinvolte.
- l'individuazione di un 3rd party che certifichi la formazione del personale dedicato al ciclo di vita di queste nuove terapie (farmacisti, amministrativi, nurse, logistica, etc.). Ciò porterebbe ad un vantaggio competitivo del paese verso EU/US in termini di allocazione degli studi sulle terapie avanzate.
- l'individuazione di centri di riferimento specifici per area terapeutica/patologia.

## 2. Autorizzazione dei siti produttivi

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 lo snellimento della procedura autorizzativa e una riduzione dei tempi per l'ispezione e la convalida degli impianti.**

## 3. Barriere allo scale up

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 per le aziende.

**Assobiotec propone la 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. Hospital exemption

La procedura "Hospital Exemption" (HE) di prodotti medicinali di terapie avanzate è stata introdotta dall'articolo 28 (2) del Regolamento N. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate (ATMP) e recepita dall'Italia con il decreto legislativo recante disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva del 16 gennaio 2015<sup>6</sup>.

La procedura è riservata ad ATMP 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.

La normativa prevede l'autorizzazione del trattamento del paziente da parte dell'Autorità competente dello Stato membro, e l'applicazione degli stessi requisiti di qualità, tracciabilità e farmacovigilanza dei medicinali autorizzati.

**Alla luce della peculiarità delle ATMP, della complessità del loro sviluppo, e della necessità di salvaguardare in particolare le piccole e medie imprese, Assobiotec ritiene importante ribadire l'importanza della corretta applicazione dei seguenti aspetti:**

- il trattamento HE deve rappresentare uno strumento efficace per l'accessibilità di trattamenti salvavita a pazienti con "unmet medical need";
- l'utilizzo di farmaci ATMP secondo la procedura HE dovrebbe essere concesso solo quando non esista un'alternativa terapeutica autorizzata (assenza di un farmaco approvato secondo il Regolamento CE 1394/2007) per la medesima indicazione;
- questa limitazione dovrebbe estendersi anche nel caso siano in corso trial clinici, particolarmente nei casi di indicazioni orfane, ad eccezione dei pazienti che non possono essere arruolati nel trial clinico in oggetto, per aderenza a criteri di esclusione o per impossibilità ad accedere al trial stesso;

---

<sup>6</sup> Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 56 del 09/03/2015

- gli standard qualitativi del prodotto e di sicurezza per i pazienti devono essere garantiti, per tutti i Paesi europei, in modo uniforme, indipendentemente dalla base industriale o ospedaliera del trattamento;
- il trattamento secondo HE non dovrebbe in nessun modo diventare un mezzo per impiegare il prodotto “off-label” o per indicazioni diverse da quelle indicate dai trial clinici autorizzati in corso.

## IV- L’accesso ai medicinali di terapia avanzata

### 1. Criteri di valutazione e approvazione

I requisiti nazionali per l’accesso al mercato di ATMP, e in particolare i requisiti specifici di Health Technology Assessment, possono costituire un potenziale ostacolo per la disponibilità nei mercati nazionali dei medicinali per terapie avanzate, una volta ottenuta l’autorizzazione centralizzata europea. Difatti i requisiti e le evidenze richieste, per la natura innovativa dei prodotti, possono andare oltre i dati disponibili al momento della Marketing Authorisation, con il conseguente rallentamento della disponibilità del prodotto sul mercato.

Un esempio pratico è costituito dalla sfida della metodologia statistica attuale nei confronti dei risultati ottenuti in ambito della cosiddetta *precision medicine*, che comporterebbe necessariamente una sperimentazione clinica su numeri più piccoli, e su questa base si stanno sviluppando nuovi disegni adattativi (basket trials, umbrella trials, etc).

Tali ostacoli non rendono particolarmente agevole la dialettica fra decisore pubblico ed aziende, il che si ripercuote ancora una volta in un ritardo nell’accesso alla terapia per i pazienti.

**Assobiotec ritiene utile programmare:**

- eventi formativi, presso l’Istituto Superiore di Sanità, e, auspicabilmente, con il coinvolgimento dell’Agenzia Italiana del Farmaco, di sensibilizzazione del decisore pubblico rispetto alla possibili criticità e alle specificità di questi medicinali.
- interventi programmatori di “sistema” al fine di individuare, sull’intero territorio nazionale, una rete ospedaliera 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.
- attività di collaborazione con i centri ospedalieri specializzati e le Associazioni/Società scientifiche di settore.

### 2. Rimborso

L’arrivo dei medicinali per terapie avanzate sul mercato è potenzialmente ostacolato da diversi fattori: la complessità della valutazione delle nuove tecnologie, la percezione che gli ATMP siano costosi e non *cost-effective*, e la minore disponibilità da parte dei sistemi sanitari dei singoli Paesi a sostenerne il costo. I rischi potenziali che ne derivano si estendono dal ritardo all’accesso alla terapia, alla limitazione dell’uso della terapia a sottogruppi di pazienti all’interno dell’indicazione approvata. Questa problematica è particolarmente rilevante quando il titolare dell’AIC è una piccola e media impresa.

Inoltre, schemi di rimborso rigidi e budget insufficienti a coprire il costo dei nuovi farmaci – e in particolare quelli di terapia avanzata – generano ritardi inaccettabili, e addirittura possono mettere in discussione la disponibilità stessa delle nuove terapie per i pazienti nel nostro Paese.

**Assobiotec propone:**

- la possibilità di implementare 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.
- la creazione di un budget dedicato, suddiviso per tipologia tecnologica (farmaco tradizionale, farmaco biologico, terapia avanzata) e/o per intento (curativo/trasformativo o non trasformativo).
- l'individuazione di un apposito DRG.
- il ripensamento dei criteri di innovazione. Ad esempio il NICE ha recentemente istituito la categoria 'terapie con intento curativo'.
- l'avvio di programmi di collaborazione e formazione tra il personale aziendale e le commissioni CTS e CPR.

### 3. Coordinamento

La mancanza di sinergia e cooperazione tra laboratori ospedalieri, farmacie ospedaliere e società di logistica rende difficoltoso il coordinamento fra esami clinici pre e post intervento, spedizione della terapia e somministrazione della stessa, generando anch'essi ritardi nell'accesso alla terapia.

**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**

### V- Lo sviluppo continuo dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio

L'attuale quadro regolatorio è stato concepito sulla base delle caratteristiche del farmaco tradizionale, aggiungendo elementi prudenziali quando si affronta il tema dei farmaci biologici.

Sebbene questo approccio garantisca e tuteli la sicurezza del paziente nel caso di farmaci biologici tradizionali, nel caso delle terapie avanzate può avere degli effetti diversi e talora contrari ai principi etici che lo ispirano.

Le terapie avanzate costituiscono un nuovo ramo della produzione farmaceutica laddove la definizione di "farmaco" è molto fluida e si articola attorno a caratteristiche di *medical device*, coltura cellulare, di terapia chirurgica o medica, integrando sovente tutti questi aspetti sulla "materia prima" che spesso è proprio il paziente. In questa fluidità di professionalità e di caratteristiche di prodotto, **un approccio regolatorio rigorosamente basato sul farmaco tradizionale può diventare un ostacolo serio alla capacità delle imprese di adattare e migliorare le proprie piattaforme produttive in base alle conoscenze scientifiche che vengono acquisite anche nelle fasi successive all'immissione in commercio.** Conseguenza di questo sono le importanti ripercussioni sulla possibilità di migliorare il prodotto/processo sulla base delle caratteristiche specifiche di ogni singolo paziente, di poter seguire le innovazioni tecnologiche di supporto alla biologia avanzata, ma anche semplicemente di imparare dalle esperienze che si raccolgono nell'affrontare una popolazione via via più ampia.

Alla base di questa fondamentale incongruenza tra quanto avviene per i farmaci tradizionali e per le terapie avanzate, ci sono due fattori caratteristici di queste ultime tutt'altro che trascurabili:

- da una parte, il prodotto nasce da piattaforme estremamente innovative e complesse, su cui si è fatto molto lavoro di ricerca di base ma esiste un parco molto limitato di tecnologie consolidate e commercialmente disponibili a supporto dello sviluppo e industrializzazione. Le competenze stesse di sviluppo e industrializzazione sono un bene molto raro, visti i pochissimi esempi di prodotti che sono arrivati alla registrazione. Parimenti l'aggiornamento tecnologico e scientifico, vitale per la sostenibilità delle piattaforme, è in continua evoluzione e rivoluzione. Questa combinazione fa in modo che la gestione del ciclo di vita del prodotto sia caratterizzata da necessità di continua manutenzione e innovazione per essere al passo coi tempi e garantire il miglior prodotto possibile al paziente.

- Dall'altra parte la natura stessa dei prodotti, specialmente di quelli derivati da materiale biologico di paziente, ha una variabilità intrinseca che può essere solo parzialmente esplorata nelle fasi di ricerca e sviluppo, per cui non è raro trovarsi di fronte alla necessità di rivedere – sulla base dell'esperienza acquisita e del reclutamento di nuovi casi – parti fondamentali del *Common Technical Document (CTD)*, come ad esempio Specifiche e Metodi.

Alla luce di quanto fin qui esposto, Assobiotec auspica che le Autorità preposte si impegnino ad affrontare quanto prima una discussione volta alla formulazione di un nuovo e più consono quadro normativo che consenta:

- 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.

## Conclusioni

I prodotti medicinali di terapie avanzate costituiscono un cambiamento epocale nel concetto di cura che diventa paziente-specifica o per nicchie di pazienti con grandi benefici dal punto di vista clinico e terapeutico. Essi, tuttavia, essendo la punta dell'innovazione, hanno una velocità di trasformazione così elevata da dover essere adeguatamente considerati in un sistema normativo che si ponga come obiettivo quello di supportare lo sviluppo e l'implementazione dell'innovazione a vantaggio dei pazienti e del sistema.

Assobiotec ritiene che, come già riconosciuto dalla Commissione Europea nel Rapporto al Parlamento Europeo e al Consiglio (COM188, 2014), al fine di assicurare la sicurezza dei pazienti e la fiducia nella qualità delle terapie, sia necessario implementare un risk-based approach che permetta di individuare requisiti di qualità e sicurezza adeguati alla produzione e commercializzazione dei prodotti medicinali di terapie avanzate.