

LO SVILUPPO DEI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE (ATMPs) IN ITALIA

Premessa

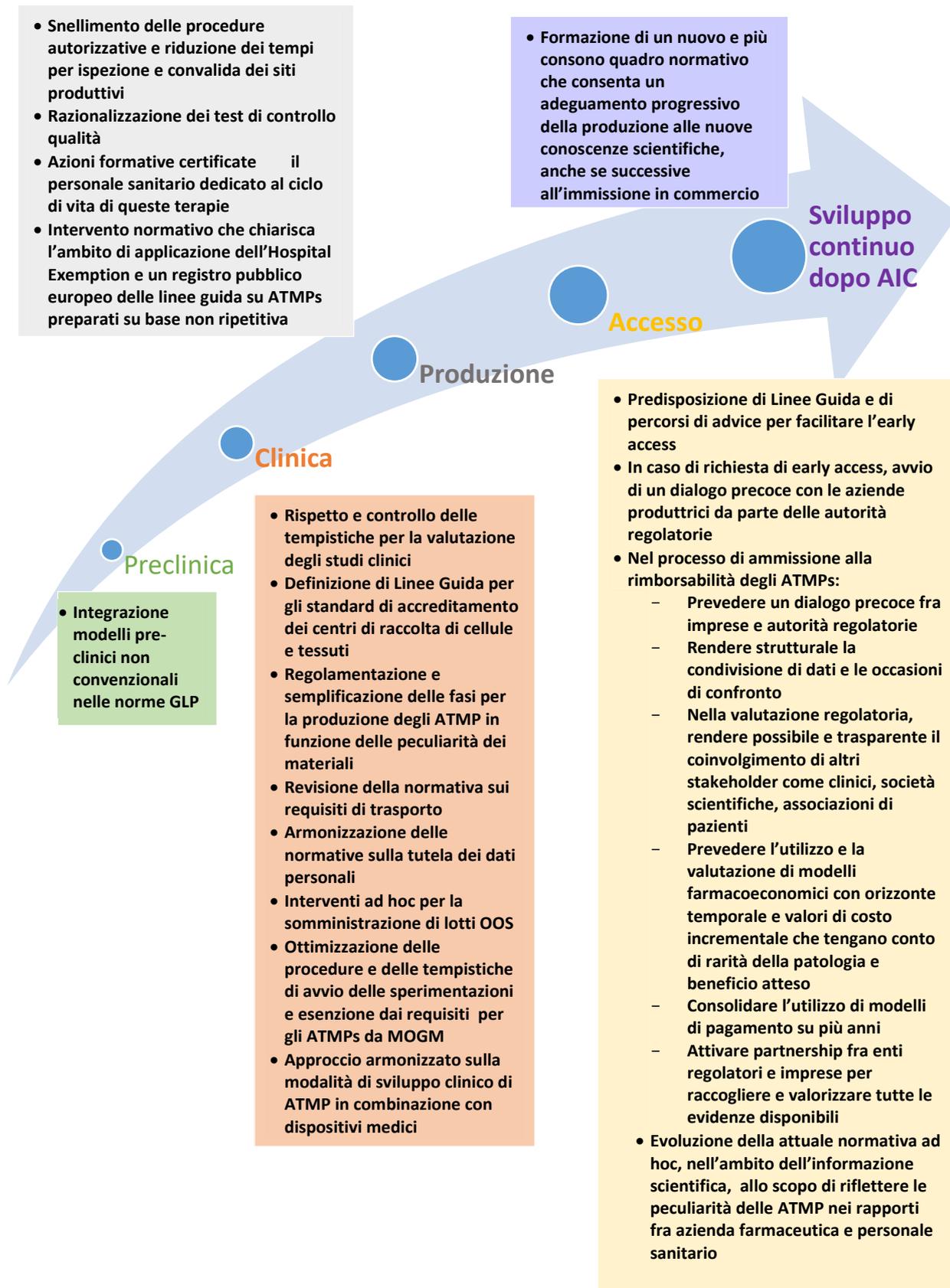
I medicinali per terapie avanzate costituiscono un cambiamento epocale nel concetto di cura che diventa paziente-specifica e che porta grandi benefici dal punto di vista clinico e terapeutico.

Gli ATMP, essendo l'apice dell'innovazione, hanno una velocità di trasformazione così elevata da dover essere adeguatamente considerati in un sistema normativo che vuole supportare lo sviluppo e l'implementazione dell'innovazione a vantaggio dei pazienti e del sistema.

Obiettivo di questo position paper, realizzato dal Gruppo di Lavoro Cell & Gene di Federchimica ASSOBIOTEC, è di evidenziare le opportunità e le criticità operative, di sviluppo clinico, regolatorie, di accesso e di sostenibilità nel settore delle terapie avanzate, suggerendo agli stakeholder di riferimento proposte efficaci finalizzate a garantire una maggiore efficienza di sistema nella gestione di questi farmaci in tutti i diversi momenti di sviluppo: dalla sperimentazione preclinica fino allo sviluppo continuo dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, passando dalla clinica, dalla produzione, dall'accesso.

Nel presente documento vengono dunque analizzate le diverse fasi del processo di gestione degli ATMPs e per ciascuna di esse vengono proposte raccomandazioni per una corretta, efficace, sostenibile e sicura gestione dei medicinali per garantirne la disponibilità per tutti quei pazienti che possono trarne beneficio.

Le richieste in sintesi



Focus sulle diverse fasi di sviluppo del farmaco

I- Sperimentazione preclinica

Secondo quanto previsto dalle norme di Buona Pratica di Laboratorio (Good Laboratory Practice - GLP), nello sviluppo di medicinali per terapie avanzate, prima di arrivare alla sperimentazione clinica nell'uomo, è necessario effettuare la "proof of concept" in vivo.

Per alcune 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 GLP.

Assobiotech 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

Sono diversi gli aspetti analizzati per la fase di sperimentazione clinica. In particolare, si approfondiscono, qui di seguito, nel dettaglio:

- Le procedure autorizzative degli studi clinici
- L'accreditamento e il trasferimento del materiale biologico
- Il rilascio dei lotti in caso di "Out of Specification"
- La normativa sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (MOGM)
- La combinazione fra Terapie avanzate e Dispositivi Medici

II.1 Le procedure autorizzative degli studi clinici

La sperimentazione clinica dei medicinali per terapie avanzate segue la normativa in vigore per qualsiasi altro farmaco e - in attesa della prossima implementazione del Regolamento europeo che renderà ancora più urgente l'adozione di misure correttive in questa specifica area (pena la graduale perdita di attrattività degli Istituti di Ricerca del nostro Paese) - è regolata dal decreto Ministeriale n. 211 datato 24 giugno 2003 e successivi emendamenti.

Per questo specifico tema sono diverse le raccomandazioni proposte:

- Il rispetto delle norme che regolano le tempistiche di approvazione di AIFA e dei Comitati Etici (CE);
- La definizione di un percorso di "fast track approval" per gli ATMP e comunque per i farmaci innovativi più in generale;
- L'ottimizzazione del numero dei CE che abbiano una documentazione omogenea e nei quali siano presenti clinici esperti;
- L'adozione di un "Contratto unico" per l'autorizzazione degli studi clinici redatto attraverso un lavoro che coinvolga sia Istituzioni sia Aziende Farmaceutiche.

Assobiotec auspica il rispetto e il controllo delle tempistiche prestabilite dalla legislazione attuale e di quelle che saranno implementate dal prossimo Regolamento europeo, permettendo la valutazione degli studi clinici in tempi adeguati.

II.2 L'accreditamento e il trasferimento del materiale biologico

I medicinali per terapie avanzate si basano sull'impiego di materiale biologico e pertanto richiedono procedure di raccolta e di trasferimento altamente controllate, con sistemi di identificazione campione-paziente molto complessi e sofisticati. La donazione, l'approvvigionamento e i test condotti sui tessuti e sulle cellule sono eseguite in laboratori e siti che necessitano di accreditamento.

Le vigenti normative che regolano gli "standard di accreditamento" dei laboratori e "il trasferimento" dei prodotti non sono tuttavia coerenti con l'uso specifico di questi farmaci, oltre a non essere armonizzate tra loro. Il risultato è, in alcuni casi, una ridondanza e un eccesso di burocrazia; in altri, gap normativi che danno spazio ad interpretazioni non univoche, situazione questa che mette a rischio il rispetto delle ristrette tempistiche previste per il trasferimento dei campioni biologici da un centro all'altro.

Per questo è necessario il massimo snellimento e la maggior armonizzazione possibile delle procedure di accreditamento e trasferimento del materiale biologico a livello internazionale.

In particolare, sui requisiti dei donatori e sull'accreditamento della struttura, le raccomandazioni sono:

- Identificare quali requisiti sono rilevanti per garantire la qualità dei materiali di partenza, tenendo conto dei rischi rilevanti per la qualità, la sicurezza e l'efficacia del prodotto finito;
- Far sì che i programmi di accreditamento dei centri di raccolta di cellule e tessuti siano adeguati a garantire controlli appropriati per la raccolta o lavorazione del tessuto;
- Esortare i promotori dello studio clinico (gli sponsor) a valutare attentamente requisiti di processo "unici" e standardizzare il più possibile le loro interazioni con i laboratori di raccolta di tessuti/cellule.

Assobiotec auspica che le autorità sanitarie e le agenzie regolatorie collaborino alla realizzazione di Linee Guida nazionali sull'armonizzazione, nelle differenti Regioni e in relazione agli ATMPs, degli standard di accreditamento dei centri di raccolta di cellule e tessuti.

II.2.1 Importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti e degli organismi geneticamente modificati (MOGM)

Per quanto riguarda, nello specifico, l'importazione e l'esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti e degli organismi geneticamente modificati (MOGM), la normativa di riferimento fa capo al Decreto del Ministro della Salute del 2 dicembre 2016 "Disposizioni sull'importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti", così come modificato dal Decreto del Ministero della Salute 24 aprile 2018.

Questa è però una normativa che non considera la peculiare natura dei materiali che costituiscono gli *starting material* dei prodotti per terapie avanzate, né contempla il coinvolgimento, nella filiera di

approvvigionamento e lavorazione, di soggetti diversi dalle banche dei tessuti e dai centri utilizzatori, quali i titolari dei medicinali per terapie avanzate e le officine farmaceutiche dove avviene la produzione.

In particolare, per quanto riguarda il trasferimento per e dall'estero di MOGM, si possono presentare una serie di problematiche potenziali quali:

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

Assobiotec auspica un intervento normativo che disciplini e semplifichi le fasi necessarie per il trasferimento di questi materiali, in modo funzionale alle peculiarità dei materiali stessi e delle esigenze produttive.

II. 2.2 Requisiti di trasporto

Al fine di garantire la completa tracciabilità del prodotto lungo tutta la catena di distribuzione, il promotore dello studio clinico - insieme a tutte le parti coinvolte - deve agire nel rispetto della normativa vigente.

Oggi gli studi clinici di medicinali 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 però avvenire entro un massimo di 24-36 ore. Purtroppo ad oggi sono numerosi gli ostacoli che rendono difficile il rispetto di queste tempistiche: ad esempio la notifica in dogana anche in assenza di quest'ultima, materiale non scansionabile mediante raggi-X, etc.

Assobiotec auspica la revisione di alcuni punti della vigente normativa vigente per eliminare gli ostacoli a consegne rapide.

II. 2.3 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 a delineare con chiarezza i ruoli e le responsabilità degli attori coinvolti nelle diverse fasi di sviluppo di un medicinale per terapie avanzate. 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.

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, in ambito di tutela dei dati personali, che semplifichi la gestione e 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 di tutto il comparto nazionale coinvolto in questo settore.

II. 3 Il rilascio dei lotti in caso di "Out of Specification"

A causa della variabilità del materiale biologico, della complessità dei processi produttivi e della difficile standardizzazione dei metodi analitici, può verificarsi la necessità di gestire "dati fuori specifica" ("out of specification"-OOS) relativi al pannello di test richiesti per il rilascio del lotto.

Le "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", adottate dalla Commissione Europea il 22 novembre 2017, introducono per la prima volta il principio per cui - attraverso un'attenta e appropriata analisi del rischio condotta da parte dell'officina farmaceutica produttrice in collaborazione con i clinici e in base anche al beneficio che il prodotto avrebbe per il paziente - è possibile procedere con il rilascio del lotto fuori specifica per l'utilizzo su specifica richiesta del clinico.

Assobiotec auspica che, in riferimento alla somministrazione di lotti OOS, si attivi una discussione proficua con gli enti regolatori in allineamento con la legislazione europea del 2017, che consenta la certificazione del prodotto medicinale sulla base di un'analisi del rischio appropriata, definendo anche le modalità di interazione con l'Autorità competente in tempi compatibili con l'utilizzo del medicinale.

II. 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 che prevedono 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.

Il Ministero della Salute è riconosciuto come Autorità competente nazionale e viene altresì istituita una commissione interministeriale di valutazione⁵.

Le maggiori criticità riscontrate dalle imprese che intendono iniziare una sperimentazione con MOGM sono dovute all'elevato livello di burocrazia del processo, che prevede la compilazione di una modulistica molto complessa e impone un iter estremamente tortuoso senza garanzia di tempi certi.

Per ottimizzare le tempistiche di avvio delle sperimentazioni e minimizzarne i costi associati le raccomandazioni sono:

- armonizzazione e snellimento delle procedure e della documentazione per l'ottenimento del Parere Unico e della notifica di impiego;
- elaborazione di linee 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 medicinali per terapie avanzate, nel contesto della legislazione EU sui MOGM;
- istituzione di un "advice" europeo che fornisca assistenza/pareri nella fase che precede la presentazione della domanda di autorizzazione all'impiego di MOGM nei singoli Paesi, permettendo all'azienda di affrontare in modo coordinato ed efficace le problematiche locali nazionali per l'ottenimento dell'autorizzazione.

Senza modifiche, i requisiti MOGM per gli ATMP rappresenteranno un impedimento diretto al raggiungimento dell'EMA Regulatory Strategy 2025 per promuovere l'innovazione nell'UE.

E' inoltre in discussione in UE la proposta di introdurre un'esenzione specifica dai requisiti MOGM per lo sviluppo clinico, senza la quale l'UE rischierebbe di rimanere ulteriormente indietro rispetto al resto del mondo nello sviluppo di nuovi trattamenti per patologie rare e impedirebbe di garantire ai pazienti l'accesso a terapie trasformative e potenzialmente salvavita, quali sono i medicinali per terapie avanzate.

Assobiotec auspica l'ottimizzazione delle procedure e delle tempistiche di avvio delle sperimentazioni e raccomanda l'accettazione dell'esenzione dal rispetto dei requisiti per gli ATMP costituiti da MOGM.

II. 5 La combinazione tra terapie avanzate e dispositivi medici

In accordo al Regolamento (CE) N. 1394/2007, i medicinali per terapie avanzate possono includere dispositivi medici o dispositivi medici impiantabili attivi.

La complessità dei medicinali combinati per terapie avanzate è tale da richiedere l'adozione di uno specifico approccio. Come si legge nelle considerazioni del Regolamento "per questi prodotti, qualunque sia il ruolo del dispositivo medico, l'azione farmacologica, immunologica o metabolica di tali cellule o tessuti dovrebbe essere considerata il modo principale d'azione del prodotto di combinazione".

Assobiotech auspica che le Autorità preposte implementino un approccio armonizzato sulla corretta modalità di sviluppo clinico di medicinali per terapie avanzate combinati con dispositivi medici.

III. Produzione

Diversi sono gli aspetti analizzati anche per la fase di Produzione.

In particolare, si approfondiscono, qui di seguito, nel dettaglio:

- L'autorizzazione dei siti produttivi
- Il controllo qualità
- La filiera produttiva e di somministrazione
- L'Hospital Exemption

III.1 L'autorizzazione dei siti produttivi

Le procedure di autorizzazione dei siti per la produzione di terapie CGT (Cellulari, Geniche e Tissutali) e ATMPs sono solitamente lunghe e complesse e portano al notevole rallentamento dell'operatività di strutture potenzialmente funzionanti.

Assobiotech auspica lo snellimento della procedura autorizzativa e una riduzione dei tempi per l'ispezione e la convalida degli impianti, effettuate da ispettori che vengano adeguatamente formati sulle caratteristiche e specificità di queste terapie.

III.2 Il controllo qualità

Lo sviluppo e la produzione delle terapie cellulari e geniche che si effettua attraverso la coltura di cellule è un processo complesso, che deve essere monitorato costantemente per poter garantire al paziente un prodotto sterile, di alta qualità e con le caratteristiche di efficacia dimostrate nella "Proof of Concept" iniziale.

A tal fine devono essere messi in atto, in accordo con la legislazione vigente, controlli appropriati per garantire una qualità adeguata del prodotto finale, considerando l'eterogeneità dei materiali di partenza, lo sviluppo dei processi di produzione, i requisiti di sterilità, i rischi di agenti avventizi, i controlli in-process (IPC), i metodi analitici complessi, la bassa disponibilità di materiali e spesso la durata di conservazione limitata. L'insieme dei test di controllo qualità in-process (IPC) e per il rilascio del prodotto finito risulta quindi essere una garanzia essenziale di qualità del prodotto, ma allo stesso tempo un impegno oneroso e complesso.

Nell'ottica di una sempre più ampia diffusione dei medicinali per terapie avanzate e nella previsione di passare dalla terapia autologa alla terapia allogenica si stanno implementando sistemi di scale up dei processi di coltura di cellule che, oltre all'esigenza di essere affidabili rispetto alla piccola scala, necessitano di una razionalizzazione dei test di Controllo di Qualità sia *in process* che sul prodotto finito per poter essere sostenibili sia dal punto di vista della gestione del processo che dei costi.

Assobiotec auspica che venga avviata un'ampia e proficua discussione tra le aziende e le autorità regolatorie (AIFA e ISS) al fine di affrontare il problema della razionalizzazione dei test di controllo di qualità ad oggi richiesti.

III.3 La filiera produttiva e di somministrazione

Le terapie cellulari, geniche e tissutali (CGT) e altri medicinali per terapie avanzate (ATMP) hanno fatto enormi progressi nell'ultimo decennio. Questi medicinali sono estremamente diversi dai farmaci biotech come anticorpi e proteine e dalle piccole molecole a causa della loro intrinseca complessità e variabilità.

In considerazione di questo, l'Agenzia europea per i Medicinali (EMA) ha pubblicato il 23 aprile 2021 una Guida su come i principi delle buone pratiche di fabbricazione (GMP) dovrebbero essere applicati ai materiali di partenza per i medicinali per terapie avanzate (ATMP) di origine biologica.

La preparazione tecnica del personale delle strutture preposte a tali preparazioni (cell factory - officine farmaceutiche) tanto quanto dei centri erogatori è fondamentale nelle varie fasi della produzione, che vanno dalla raccolta del materiale di partenza ai vari passaggi per arrivare al prodotto finale e alla sua somministrazione.

La complessità dei trattamenti con ATMP richiede inoltre specifiche competenze da parte del centro erogatore, che deve essere qualificato in termini di presenza di personale specializzato e di una adeguata struttura per permettere la corretta gestione dell'intera filiera, dalla produzione alla somministrazione al paziente

Assobiotec auspica azioni formative certificate per il personale sanitario dedicato al ciclo di vita di queste nuove terapie.

III. 4 L'Hospital Exemption

Esistono percorsi normativi UE che consentono, in determinati casi, l'utilizzo degli ATMP al di fuori del percorso regolatorio richiesto per questi farmaci quali l'esenzione ospedaliera (hospital exemption).

In particolare l'esenzione ospedaliera (HE) permette la produzione di soli ATMPs (e non di altri prodotti medicinali) per scopi terapeutici al di fuori delle sperimentazioni cliniche.

La produzione sotto HE viene principalmente motivata da esigenze cliniche, ovvero la mancanza di trattamento alternativo, l'urgenza clinica o per consentire il trattamento di un basso numero di pazienti.

In Italia il Decreto del Ministro della salute del 16 gennaio 2015 "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva" recepisce l'articolo 28 del Regolamento CE N. 1394/2007 e regola in maniera stringente la preparazione e l'utilizzo su base non ripetitiva di medicinali per terapie avanzate al di fuori delle sperimentazioni cliniche, prodotti sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico e in esecuzione di una prescrizione medica individuale.

L'autorizzazione alla produzione di medicinali per Terapie Avanzate su base non ripetitiva è rilasciata dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) esclusivamente alle strutture conformi ai principi di buona pratica di fabbricazione dei medicinali (GMP) e soggette al rilascio dell'autorizzazione preventiva alla produzione da parte della stessa AIFA.

Esistono infine specifici obblighi per i medici, prescrittori e utilizzatori; infatti, i farmaci possono essere utilizzati sotto l'esclusiva responsabilità professionale in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente, dopo il rilascio del consenso informato e l'approvazione del Comitato etico.

Queste procedure stringenti e rigidamente controllate vogliono evitare la diffusione di prodotti off-label per indicazioni diverse da quelle indicate dai trial clinici autorizzati, se non per stretta necessità paziente-specifica.

Assobiotec ribadisce l'importanza della corretta applicazione delle condizioni che limitano l'accesso alla procedura di Hospital Exemption, quale strumento efficace per l'accessibilità di trattamenti salvavita a pazienti con "unmet medical need" in assenza di un'alternativa terapeutica autorizzata per la medesima indicazione e in assenza di studi clinici in corso, con la garanzia degli standard qualitativi del prodotto e di sicurezza per i pazienti.

Assobiotec auspica un intervento normativo interpretativo che chiarisca l'ambito di applicazione dell'HE e l'istituzione di un registro pubblico a livello europeo delle ATMPs preparate su base non ripetitiva.

IV. Accesso

Nell'ambito del processo di accesso, cruciale per permettere che lo sforzo di ricerca trovi un'effettiva applicazione nella terapia e trasferisca efficacemente e tempestivamente ai pazienti i benefici attesi, abbiamo ritenuto di approfondire nel dettaglio:

- Le opportunità di early access;
- Il processo di approvazione locale degli ATMP;
- L'informazione scientifica sugli ATMP.

IV. 1 Le opportunità di early access

In Italia sono presenti diversi strumenti normativi (DM 7 settembre 2017, Legge 648/96, Legge 326/2003) che permettono un accesso precoce ai medicinali prima della conclusione del processo formale di approvazione e/o rimborso. Al fine di favorire un accesso precoce agli ATMP e a livello locale è importante, ove necessario, adeguare tali strumenti normativi alle peculiarità di queste terapie.

Prima di tutto, anche per l'early access si presentano alcune delle problematiche già evidenziate per la sperimentazione clinica in relazione agli adempimenti burocratici legati all'utilizzo di MOGM. E' auspicabile l'adozione di linee guida specifiche e l'accesso a strumenti di advice dedicato con gli Enti preposti (in particolare il Ministero della Salute) che aiutino sia le imprese sia – soprattutto – le Regioni e gli enti

ospedalieri interessati a comprendere quando sono necessarie le autorizzazioni (e quali) e a perseguire con rapidità il percorso di autorizzazione.

Inoltre, l'utilizzo degli ATMP pone spesso complesse esigenze organizzative, che nei percorsi di early access sono ancora più accentuate in quanto l'autorità regolatoria locale non ha ancora definito i requisiti dei centri autorizzati a prescrivere. Assobiotec auspica che, in presenza di richieste di early access, venga attivato un percorso di dialogo precoce tra i richiedenti, le imprese e le autorità regolatorie (AIFA, Regioni), affinché possano essere affrontate per tempo le problematiche legate all'utilizzo dello specifico prodotto e l'identificazione dei centri autorizzati.

Infine, gli strumenti di early access che prevedono un rimborso (Legge 648/96, Legge 326/03) sono stati sinora raramente autorizzati per gli ATMP, non solo in relazione alle complesse esigenze organizzative spesso legate all'utilizzo di questi medicinali, ma presumibilmente anche – o forse soprattutto - a causa delle preoccupazioni relative al prezzo degli ATMP. Anche in questo caso il dialogo precoce tra imprese e Istituzioni e la formalizzazione di percorsi specifici potrebbe facilitare l'accesso a queste terapie, spesso rivolte a pazienti senza alternative terapeutiche e affetti da patologie gravissime la cui rapida evoluzione impone un trattamento tempestivo.

Assobiotec auspica :

- a. La predisposizione di linee guida e di percorsi di advice dedicati per facilitare l'attivazione degli strumenti di early access per gli ATMP da parte degli Enti ospedalieri.
- b. L'attivazione, al momento della ricezione della richiesta di early access, di percorsi di dialogo precoce con le Aziende produttrici di ATMP da parte delle Autorità regolatorie coinvolte.

IV. 2 Il processo di ammissione alla rimborsabilità degli ATMP

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 costo-efficaci, 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 a sottogruppi di pazienti all'interno dell'indicazione approvata.

Appare fondamentale in questo ambito prevedere occasioni di dialogo precoce tra imprese e autorità regolatorie (AIFA) al fine di analizzare congiuntamente le evidenze disponibili e guidare la predisposizione della richiesta di rimborso. Dovrebbe inoltre essere migliorato il dialogo tra imprese e autorità regolatorie nel corso del processo di valutazione, con una condivisione trasparente tra le parti delle valutazioni di HTA e la strutturazione di occasioni di incontro non solo con le Commissioni ma anche con gli uffici HTA di AIFA, che svolgono un ruolo cruciale nell'attività di valutazione.

Inoltre, riteniamo sia importantissimo che venga formalmente previsto il coinvolgimento – nella valutazione regolatoria – degli stakeholders (clinici, società scientifiche, associazioni pazienti) che possono apportare preziosi elementi di conoscenza diretta delle patologie – spesso rarissime - oggetto di domanda e dei bisogni dei pazienti e dei caregiver.

Infine, il processo di valutazione di modelli farmacoeconomici dovrebbe prevedere - per tutti gli ATMP, ma in particolare per quelli che rappresentano terapie potenzialmente curative in patologie in cui non esistono alternative terapeutiche farmacologiche - l'utilizzo di modelli farmacoeconomici con orizzonte temporale lifetime e la considerazione, nel corso del processo negoziale, di valori di costo incrementale che tengano conto dell'estrema rarità delle patologie e del grandissimo beneficio atteso in termini di anni di vita guadagnati; e che quindi riflettano appieno il valore terapeutico aggiunto di queste terapie.

Assume inoltre particolare rilevanza la difficoltà avere a disposizione, al momento dell'autorizzazione e del rimborso, dati che siano considerati di qualità elevata secondo schemi di valutazione che sono - per stessa ammissione delle autorità regolatorie - poco adatti a patologie rare e ultra-rare. E' necessario pertanto:

- che l'autorità regolatoria continui ad applicare durante il processo di rimborso la necessaria flessibilità rispetto alla qualità delle prove, già oggi dimostrata in molti casi;
- che imprese e autorità regolatorie concordino soluzioni per generare, nella pratica clinica, evidenze complementari a quelle disponibili in fase autorizzativa: tra queste vanno inclusi non solo i PASS e PAES definiti dalle Aziende con le Autorità europee e i registri AIFA, ma anche ogni altra opportunità di generazione di Real World Evidence (come ad esempio l'impiego di soluzioni digitali di presa in carico e monitoraggio, la condivisione di dati dai database regionali e delle ASL) che, in un vero e proprio percorso di partnership pubblico-privato, massimizzi le opportunità di raccogliere e "mettere a terra" dati estremamente preziosi.

Assobiotech auspica di:

- a. Prevedere opportunità di dialogo precoce tra imprese e autorità regolatorie (AIFA);
- b. Rendere strutturale la condivisione di dati e le occasioni di confronto anche con gli Uffici nel corso del processo di valutazione;
- c. Rendere possibile e trasparente il coinvolgimento – nella valutazione regolatoria – di altri stakeholders come clinici, società scientifiche, associazioni pazienti;
- d. Prevedere per gli ATMP l'utilizzo e la valutazione di modelli farmacoeconomici con orizzonte temporale e valori di costo incrementale che tengano conto della rarità della patologia e del beneficio atteso;
- e. Consolidare l'utilizzo di modelli di pagamento su più anni – quali ad esempio i modelli di "payment at results" - che permettano di valorizzare appieno l'efficacia del trattamento e i conseguenti benefici del trattamento nel tempo a fronte di un impegno economico iniziale.;
- f. Attivare processi di partnership tra enti regolatori e imprese che permettano la generazione, raccolta e la condivisione dei dati raccolti, valorizzando tutte le evidenze disponibili.

IV.3 L'informazione scientifica sulle ATMP

Gli ATMP, proprio per l'innovazione che portano al Sistema Sanitario, hanno delle peculiarità che richiedono frequenti confronti tra l'azienda farmaceutica e i vari attori dell'Azienda Ospedaliera designata ad erogare al paziente tali prodotti farmaceutici. Le autorità regolatorie tra l'altro richiedono alle Aziende Farmaceutiche di mettere in atto processi per certificare l'appropriatezza dei centri selezionati, processi che richiedono costanti e frequenti interazioni con il personale dell'Azienda Ospedaliera.

Il contesto normativo attuale regola in maniera rilevante le attività di informazione scientifica, ad es. in termini di figure professionali coinvolte e frequenza; questo rende complessa l'interazione tra i vari attori coinvolti tenendo conto delle necessità e requisiti peculiari degli ATMP.

Assobiotec auspica la creazione di una normativa ad hoc con l'evoluzione della vigente normativa che disciplini rapporti e frequenza tra personale delle aziende farmaceutiche e personale sanitario nell'ambito dell'informazione scientifica degli ATMP.

V. Sviluppo continuo dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio

La continua innovazione tecnologica e il continuous learning process basato sull'utilizzo delle terapie in popolazioni via via più ampie hanno un significativo impatto sugli ATMP, con la necessità di uno sviluppo continuo anche dopo l'immissione in commercio al fine di assicurare sempre il miglior profilo di sicurezza ed efficacia a beneficio del paziente e dell'intero sistema.

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, anche attraverso un dialogo precoce fra le aziende e le autorità competenti, un adeguamento progressivo della produzione delle ATMP alle conoscenze scientifiche via via che esse si consolidano, anche se successive all'immissione in commercio.