

1. Luglio 2009

Spunti di riflessione sulla regolazione e l'innovazione nel settore farmaceutico in Europa



I medicinali per le terapie avanzate.

Le novità della regolazione farmaceutica comunitaria



L'arsenale del diritto farmaceutico comunitario è in continua espansione. Dopo la creazione del sistema "pediatrico" compiuta dal regolamento 1901/2006, lo scorso 1 gennaio 2009 è diventato operativo il regolamento 1394/2007, che crea un regime giuridico speciale per i medicinali per le terapie avanzate (MTA).

Questi prodotti "di frontiera" si contraddistinguono per la natura del materiale costitutivo. Risultato dei progressi ottenuti nel campo della biomedicina e della medicina rigenerativa, essi,

infatti, contengono o consistono di materiale genetico o cellulare di origine umana.

La ragione dell'intervento legislativo è dunque doppia: da un lato predisporre norme specifiche di tutela della salute pubblica per questi prodotti; dall'altro, tentare di armonizzare a livello comunitario queste norme per promuovere la libera circolazione nel mercato interno. Ulteriore ratio scientifica alla base dell'intervento normativo è la creazione di uno statuto giuridico speciale per i medicinali "combinati", composti cioè da sostanza medicinale e

altro materiale strutturale senza effetto farmacologico diretto. Si tratta di prodotti ibridi formati da dispositivi medici come biomatrici utilizzate per permettere la coltura cellulare sul sito di applicazione o dispositivi nanotecnologici per la somministrazione di terapia

Nel prossimo numero:

L'indagine della Commissione Europea sul settore farmaceutico

La collana bimestrale **europillole** è un'iniziativa dell'Area Innovazione dell'**Istituto per la Competitività**, interamente dedicata all'informazione e alla riflessione sulle questioni di attualità che interessano il settore farmaceutico europeo.

L'obiettivo di questa iniziativa trova la sua origine nella convinzione che le dinamiche di sviluppo del mercato farmaceutico siano strettamente collegate e integrate in un quadro di riferimento non più solo nazionale. Fra le tematiche di maggior rilievo rientrano la definizione minima di medicinale delle recenti pronunce della Corte di Giustizia Europea, al piano di azione dell'EMA per far fronte all'emergenza del nuovo virus A/H1N1, fino all'attesa pubblicazione dell'indagine della Commissione Europea sul settore farmaceutico.

Il livello europeo è dunque sempre più centrale e tende a coinvolgere numerosi ambiti della regolazione farmaceutica, dagli aspetti "regolatori" a quelli di politica industriale, per questo motivo L'Area Innovazione ha ritenuto opportuno aprire una "finestra sull'Europa", che possa diventare un buon punto d'osservazione per operatori del settore, esperti e ricercatori.

genica. In teoria, l'elemento non farmacologicamente attivo dei medicinali combinati dovrebbe essere autonomamente disciplinato, per i profili di sicurezza, dal quadro regolatorio delle direttive comunitarie 93/42 e 90/385 sui dispositivi medici. Il regolamento sui MTA cerca invece di razionalizzare l'intervento regolatorio fornendo un'unica disciplina.

Il testo legislativo ricomprende nella categoria di MTA tre classi di prodotti: a) i medicinali di terapia genica, b) i medicinali di terapia cellulare somatica e c) i prodotti di ingegneria tissutale.

Di queste tre classi, i medicinali di terapia genica e quelli di terapia cellulare somatica erano già ricompresi nell'ambito di applicazione del codice comunitario dei medicinali - direttiva 2001/83 (Parte IV dell'Allegato I) all'interno della disciplina generale dei medicinali di origine biologica. Dunque l'effettiva novità è costituita dall'inclusione dei medicinali di "ingegneria tissutale", che sono composti da "cellule e tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale" e si presentano come atti a "rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano". Prima dell'entrata in vigore del regolamento, infatti, i prodotti di "ingegneria tissutale" si ponevano in una sorta di "zona grigia" tra le discipline sui dispositivi medici, i medicinali e i trapianti di organi e tessuti.

Le novità apportate dal regolamento sono molteplici.

Dal punto di vista istituzionale, il regolamento istituisce, all'interno dell'Agenzia Europea dei Medicinali, un sesto organo collegiale, il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT), cui

siedono esperti designati da ogni Stato Membro, e integrato da 4 esperti in rappresentanza della professione medica e delle associazioni di pazienti.

La sua creazione è diretta ad integrare le competenze scientifiche delle scienze farmaceutiche tradizionali con le discipline che corrispondono alla vasta area dei MTA: le biotecnologie, i dispositivi medici, la chirurgia, la gestione del rischio e l'etica.

Da un punto di vista sostanziale, il regolamento assoggetta i MTA ad una disciplina speciale che tocca le due fasi principali dell'intervento regolatorio: quella relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e quella post-autorizzatoria della sorveglianza e della farmacovigilanza.

Il percorso autorizzatorio, soprattutto nelle fasi iniziali, è caratterizzato da alcune disposizioni di chiaro favore verso lo sviluppo di questi prodotti: un mix di incentivi economici soprattutto per le piccole e medie imprese - che possono usufruire di sconti per le consulenze scientifiche e sui diritti relativi all'AIC - e la predisposizione di due procedure "opzionali": una diretta alla classificazione del prodotto come MTA e una per la "certificazione" dei dati derivanti da studi effettuati sul prodotto stesso. Queste due procedure sono propedeutiche ma autonome e indipendenti rispetto all'eventuale procedura di AIC. La certificazione dei dati, in particolare, può essere richiesta da piccole e medie imprese ancora nella fase di sviluppo dei prodotti. Tale atto, anche se non giuridicamente vincolante in una eventuale successiva procedura di AIC, è diretto ad agevolare la successiva valutazione scientifica e

segnala al mercato la potenzialità dello sviluppo industriale del prodotto.

La procedura di AIC per questi nuovi farmaci, sebbene modellata su quella centralizzata del regolamento 726/2004, presenta alcune specificità dovute all'interazione nella fase di valutazione dei due Comitati dell'Agenzia, il Comitato per i Prodotti Medicinali di uso umano (CHMP) e il neo istituito CAT. Mentre il CAT è responsabile della redazione del progetto di parere scientifico, il CHMP deve poi approvare il progetto definitivo per essere trasmesso alla Commissione per la decisione finale. Nonostante la doppia valutazione, si deve comunque rispettare il limite di 210 giorni per la redazione del parere scientifico da parte dell'EMA. Per facilitare l'operatività del sistema e favorire lo scambio scientifico tra i due Comitati, sono stati adottati degli accorgimenti di tipo istituzionale: è stato previsto che cinque membri del CAT siano anche membri del CHMP. Inoltre le regole di procedura del nuovo Comitato, adottate lo scorso 13 marzo 2009 prevedono che i teams di valutazione dei nuovi medicinali siano formati, oltre che dai rapporteurs del CAT, da almeno un membro del CHMP la cui funzione è quella di coordinare e garantire un'adeguata comunicazione tra i due Comitati nelle varie fasi della procedura di valutazione.

Per quanto riguarda i medicinali "combinati", viene alla luce l'ulteriore livello di complessità e interazione tra organi tecnico-scientifici creati sia dalla legislazione farmaceutica che da quella sui dispositivi medici, in particolare i cd. "organi notificati": la valutazione scientifica dei nuovi prodotti contenenti dispositivi medici è compiuta in

modo centrale dall'EMA, attraverso la procedura appena esaminata. Tuttavia, la valutazione scientifica di questi prodotti non può prescindere dall'esame dei profili di sicurezza propri dei dispositivi medici incorporati. In tal caso, l'EMA riconosce i risultati della valutazione compiuta dagli organi notificati ai sensi delle direttive sui dispositivi medici. In caso che questi prodotti non abbiano già ottenuto una certificazione in tal senso, l'Agenzia può procedere in due modi: o richiede, d'intesa con il richiedente l'AIC, un parere ad uno di questi organi, o può decidere di valutare la conformità di sicurezza del dispositivo facendo uso dell'expertise in tale materia del CAT.

Per i MTA, vi sono disposizioni speciali rispetto ai medicinali tradizionali per i documenti che accompagnano il prodotto come il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglio illustrativo, che devono essere predisposti con particolari accorgimenti (come ad esempio, eventualmente anche "le illustrazioni e le immagini esplicative del prodotto"). Infine, è prevista una serie di adempimenti specifici per il confezionamento primario. Questo deve indicare i codici unici della donazione e del prodotto e nel caso di medicinali per uso autologo, ovverosia composti da cellule ottenute dal paziente cui è amministrato il farmaco, l'indicazione "Unicamente per uso autologo".

Questi obblighi indicano alcune deviazioni rispetto alla disciplina tradizionale dei prodotti farmaceutici ma la vera e propria novità regolatoria di questi prodotti riguarda lo speciale sistema di tracciabilità e gli

obblighi in materia di farmacovigilanza e di gestione del rischio. È previsto infatti che l'AIC di questi prodotti possa essere accompagnata da obblighi di farmacovigilanza e le predisposizioni di sistemi di gestione del rischio fatte su misura per ciascun tipo di medicinale.

Inoltre, si deve sottolineare che non è più considerato sufficiente il controllo della materia prima all'origine e nei luoghi di fabbricazione, ma gli MTA devono avere un sistema di tracciabilità non solo del prodotto industriale ma anche delle "materie prime", cellule o tessuti, di cui sono composti. Si deve insomma garantire la possibilità di risalire attraverso codici e registrazione dei vari passaggi fino alla fonte del prodotto, cioè al donatore delle cellule, soprattutto per poter gestire i rischi proliferativi/oncogenetici e immunitari di questi nuovi prodotti che possono manifestarsi nel lungo periodo.

Le responsabilità del sistema di tracciabilità sono divise tra il titolare dell'AIC, l'ospedale o l'ambulatorio in cui il medicinale è utilizzato, e le biobanche, cioè gli istituti da cui il materiale cellulare proviene: a tal proposito vengono qui ad essere esplicitamente richiamate le disposizioni sulla tracciabilità delle cellule contenute nella direttiva 2004/23 per le cellule e tessuti di origine umana e nella direttiva 2002/98 per le cellule ematiche di origine umana.

L'insieme di questi dati devono essere conservati dal titolare dell'AIC per un periodo di trenta anni dopo la data di scadenza del prodotto o anche per un periodo più lungo, cui il titolare dell'AIC permane soggetto anche in caso di sospensione o revoca dell'AIC e nell'ipotesi estrema ipotesi di cessazione delle attività del

titolare AIC non seguite da trasferimento dell'autorizzazione, e' previsto che questi dati siano trasferiti e conservati dall'EMA.

L'armonizzazione comunitaria in tale settore trova però alcuni limiti che sono contenuti nello stesso regolamento. Ci si riferisce a due previsioni: la prima riguarda la possibilità di limitare la validità comunitaria dell'AIC, la seconda le esenzioni cd. "ospedaliere".

Il primo limite, di natura "etica", si sostanzia in una ridotta efficacia comunitaria dell'AIC in modo parallelo a quanto previsto per i medicinali anticoncezionali o abortivi di cui all'art. 4 della direttiva 2001/83. In presenza di norme nazionali che limitano o vietano l'utilizzo di determinate cellule - quali ad esempio le cellule staminali embrionali - i prodotti medicinali che contengono, consistono o derivano da queste cellule possono essere vietati nel territorio nazionale, nonostante l'autorizzazione ricevuta a livello centrale sia teoricamente valida in tutto il territorio comunitario.

L'esenzione ospedaliera concerne invece l'esclusione dal campo di applicazione del regolamento di determinati MTA quando questi sono fabbricati in uno Stato Membro "su base non ripetitiva" e sono 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". In tali casi il prodotto medicinale "sfugge" alle maglie del regolamento e rientra nelle competenze dell'autorità nazionale competente - in Italia dell'AIFA - che attraverso un'autorizzazione alla fabbricazione deve assicurare che i

requisiti di qualità e il controllo di farmacovigilanza relativi a questi prodotti siano equivalenti a quelli previsti per gli MTA autorizzati a livello comunitario.

Questi, in sommi capi, gli elementi principali del nuovo quadro regolatorio in materia di terapie avanzate. Il regolamento ha un'indubbia forza "rigenerativa" del diritto farmaceutico su cui è proficuo soffermarsi e presentare delle brevi riflessioni.

Innanzitutto si deve prendere adegua coscienza dell'adattamento regolatorio all'innovazione scientifica. La natura di questi prodotti di frontiera ha fatto sì che si sia creato un vero e proprio regime giuridico differenziato e non una semplice integrazione o specificazione del codice comunitario in materia di medicinali. Potrebbe dunque essere il segnale di una sempre maggiore frammentazione della regolazione farmaceutica che va ad accomodare lo sviluppo di prodotti medicinali sempre più "personalizzati". A tal proposito è interessante notare che la definizione di MTA è costruita attraverso un richiamo a classi di medicinali, e che dunque resta aperta a successive possibili integrazioni e aggiunte.

Il quadro regolatorio sugli MTA è ora operativo. Il 25 giugno, l'EMA ha portato a termine la prima procedura di valutazione di un MTA, che si è conclusa con un parere positivo: si tratta del ChondroCelet, un farmaco indicato per la "riparazione" di difetti della cartilagine femorale. Il farmaco è composto di cellule del tessuto cartilagineo - condrociti - raccolte da parti sane del paziente, coltivate fuori dal corpo del paziente e successivamente re-impiantate con

intervento chirurgico. Un altro prodotto è stato riconosciuto al termine della "procedura di classificazione" ufficialmente come MTA. Si tratta di un farmaco per il trattamento delle patologie croniche delle vene ulcerose composto da cellule allogeniche sostanzialmente modificate, la cui richiesta di autorizzazione potrà essere fatta in base al nuovo regolamento.

Parallelamente, su un piano internazionale, le politiche del nuovo governo degli Stati Uniti d'America di apertura verso la ricerca pubblica sulle cellule staminali e i primi investimenti degli attori industriali in tal senso fanno pensare che i prodotti cellulari e tessutali sono destinati ad avere un ruolo centrale nell'innovazione farmaceutica dei prossimi anni.

Insomma, ci sono tutti i segnali per intervenire a livello nazionale sulle varie normative "di complemento" funzionali al nuovo quadro regolatorio per i MTA. Si tratta innanzitutto degli aspetti che abbiamo visto essere stati volontariamente lasciati all'integrazione decentrata, quali i limiti "etici" all'introduzione sul mercato degli MTA e la definizione delle linee guida nelle esenzioni ospedaliere, ma anche, in un'ottica di insieme, la necessità di adottare una organica e lungimirante disciplina in materia di "biobanche" per la raccolta, la conservazione e il trattamento del materiale cellulare, anche nella prospettiva di favorire, a livello nazionale, maggiori investimenti in R&D.

di *Alessandro Spina*
Università di Siena e I-Com

L'Area Innovazione, diretta da Maria Alessandra Rossi, è una delle 5 aree di attività dell'Istituto per la competitività (I-com). I-com è un'associazione senza finalità di lucro, fondata nel 2005 da un gruppo di giovani studiosi, professionisti e manager, per promuovere temi e analisi sulla competitività in chiave innovativa, all'interno del quadro politico-economico europeo ed internazionale.

L'I-com intende influenzare il dibattito pubblico sul futuro del sistema Italia, sulla base di una competenza multidisciplinare, rafforzata da un comitato scientifico di alto profilo, e grazie a una varietà di strumenti di analisi e divulgazione. In particolare, l'analisi promossa si caratterizza sotto due profili:

(1) analizzare secondo un elenco certamente non esaustivo ma sufficientemente ampio il contributo marginale di rilevanti fattori di competitività alla crescita (o non-crescita) italiana

(2) esaminare i singoli fattori di competitività (energia, comunicazioni, finanza, istituzioni e innovazione) in una prospettiva integrata

A questo riguardo, l'I-com si propone di combinare rigore analitico e autonomia assoluta dagli schieramenti politici con la possibilità di assumere una posizione specifica su singoli temi e di utilizzare strumenti di divulgazione accessibili non solo agli addetti ai lavori ma più generalmente a un pubblico informato.

Contatti:

Via del Quirinale, 26 - 00187 Roma
Tel. 06 4740746 - 06 4746549
Fax 06 4744495

info@i-com.it