



**CONSIGLIO
DELL'UNIONE EUROPEA**

**Bruxelles, 9 aprile 2014
(OR. en)**

7310/14

**PHARM 32
SAN 116
MI 356
COMPET 227**

NOTA DI TRASMISSIONE

Origine:	Jordi AYET PUIGARNAU, Direttore, per conto del Segretario Generale della Commissione europea
Data:	28 marzo 2014
Destinatario:	Uwe CORSEPIUS, Segretario Generale del Consiglio dell'Unione europea
n. doc. Comm.:	COM(2014) 188 final
Oggetto:	RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL CONSIGLIO conformemente all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004

Si trasmette in allegato, per le delegazioni, il documento COM(2014) 188 final.

All.: COM(2014) 188 final



Bruxelles, 28.3.2014
COM(2014) 188 final

**RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL
CONSIGLIO**

**conformemente all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento
europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della
direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL CONSIGLIO

conformemente all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004

(Testo rilevante ai fini del SEE)

1. INTRODUZIONE

Il progresso scientifico ha introdotto un nuovo tipo di medicinali basati su terapia genica, terapia cellulare somatica o ingegneria tissutale. Nel 2007¹ è stato adottato il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate (in appresso "regolamento ATMP") al fine di predisporre un quadro comune per la commercializzazione dei cosiddetti medicinali per terapie avanzate (in appresso "ATMP").

Il regolamento ATMP è stato concepito per garantire un elevato livello di tutela della salute umana, nonché la libera circolazione degli ATMP nell'UE. Il regolamento è fondato sul principio che, prima di commercializzare un ATMP, occorre ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio. A sua volta, l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa solo se, dopo una valutazione scientifica del profilo qualitativo, dell'efficacia e della sicurezza, è dimostrato che i benefici sono superiori ai rischi. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere presentata all'Agenzia europea per i medicinali (di seguito "Agenzia") e la decisione finale è adottata dalla Commissione. Tale procedura garantisce che questi prodotti siano valutati da un organismo specializzato (il comitato per le terapie avanzate, in appresso "CAT") e che l'autorizzazione all'immissione in commercio sia valida in tutti gli Stati membri dell'UE.

Il regolamento ATMP autorizza l'Agenzia a formulare raccomandazioni scientifiche in merito al fatto che un determinato prodotto debba essere considerato un ATMP (in appresso "classificazioni"). Il regolamento istituisce inoltre un nuovo strumento, la cosiddetta procedura di certificazione, concepito come un incentivo per le piccole e medie imprese (in appresso "PMI") che hanno partecipato alle prime fasi dello sviluppo di ATMP senza però disporre delle risorse necessarie per condurre sperimentazioni cliniche. Nello specifico, la certificazione di conformità della qualità e degli aspetti preclinici dello sviluppo alle pertinenti disposizioni regolamentari era intesa ad aiutare le PMI ad attrarre capitali e ad agevolare il trasferimento di attività di ricerca a organismi dotati della capacità di commercializzare medicinali.

¹ Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121).

Il regolamento ATMP si applica dal 30 dicembre 2008. Tuttavia, era previsto un periodo transitorio per gli ATMP che erano già sul mercato dell'UE al momento dell'adozione del regolamento. La terapia genica e la terapia cellulare somatica dovevano conformarsi al regolamento entro il 30 dicembre 2011, mentre i prodotti di ingegneria tissutale erano tenuti a conformarsi alle nuove prescrizioni entro il 30 dicembre 2012.

Con la presente relazione, elaborata in conformità dell'articolo 25 del regolamento ATMP, la Commissione traccia un bilancio della situazione degli ATMP nell'UE e analizza l'impatto del regolamento sulle terapie avanzate. La relazione tiene conto dell'esito della consultazione pubblica sull'applicazione del regolamento ATMP effettuata dai servizi della Commissione (in appresso "consultazione pubblica")².

2. ATTIVITÀ DI RICERCA E SVILUPPO IN MATERIA DI TERAPIE AVANZATE NELL'UE: PANORAMA ATTUALE

Nell'UE si svolgono significative attività di ricerca in materia di terapie avanzate. Più precisamente, nel periodo 2004-2010 sono stati segnalati in EudraCT³ 250 diversi ATMP.

La maggior parte della ricerca in materia di terapie avanzate è svolta da piccole imprese e da organismi che operano senza scopo di lucro. Di conseguenza quasi il 70 % degli sponsor per sperimentazioni cliniche su ATMP segnalati in EudraCT sono organizzazioni senza scopo di lucro o PMI; le grandi aziende farmaceutiche rappresentano meno del 2 % di tutte le sponsorizzazioni. Analogamente, anche la maggior parte delle richieste di pareri scientifici al CAT è presentata da PMI (*cf.* punto 3.5).

La traduzione di attività di ricerca in medicinali a disposizione dei pazienti è generalmente difficile. Solo una piccola frazione delle molecole esaminate come potenziali medicinali riesce ad ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio. La maggioranza delle molecole esaminate non raggiunge neppure la fase di sperimentazione sull'uomo per una serie di motivi (*ad es.* il fatto che l'attività presunta della molecola o il meccanismo d'azione non sono confermati, oppure che gli studi preclinici dimostrano che il profilo di sicurezza non è accettabile). Inoltre si stima che, in media, meno di un quarto delle molecole testate in sperimentazioni cliniche ottengono un'autorizzazione all'immissione in commercio. Tipicamente, il percorso dall'identificazione di una sostanza attiva all'autorizzazione del medicinale può durare più di dieci anni.

A causa delle specifiche caratteristiche delle terapie avanzate, gli sviluppatori di ATMP devono affrontare ulteriori difficoltà. Ad esempio, la variabilità dei materiali di base rende difficile dimostrare l'omogeneità del prodotto. Analogamente, le ridotte dimensioni dei lotti in genere disponibili e il breve periodo di stabilità di tali prodotti (da poche ore a pochi giorni) possono rendere impossibile la sperimentazione su vasta scala. Inoltre, la realizzazione di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate può non essere sempre possibile, ad esempio se la somministrazione

² http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf

³ Base dati di tutte le sperimentazioni cliniche avviate nell'UE dopo il 1° maggio 2004.

del prodotto richiede un intervento chirurgico (*ad es.* la maggior parte dei prodotti di ingegneria tessutale), oppure se non sono disponibili trattamenti alternativi.

Lo sviluppo di ATMP è anche ulteriormente ostacolato dal fatto che i ricercatori di solito non dispongono di adeguati finanziamenti e di sufficienti competenze in ambito normativo per riuscire a districarsi attraverso le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio. Dall'altro lato le incertezze in termini di utile sul capitale investito costituiscono un grande freno per gli investitori.

3. PANORAMICA DELL'APPLICAZIONE DEL REGOLAMENTO ATMP DAL 1° GENNAIO 2009 AL 30 GIUGNO 2013

Il regolamento ATMP è stato un passo importante verso la protezione dei pazienti da trattamenti privi di un solido fondamento scientifico. Inoltre il regolamento ATMP ha creato un quadro comune per la valutazione delle terapie avanzate nell'UE.

Siamo ancora agli inizi dello sviluppo delle terapie avanzate e finora solo quattro ATMP hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, l'intensificarsi delle attività del CAT in materia di consulenza scientifica e classificazione, nonché l'alto numero di sperimentazioni cliniche su ATMP segnalano che la ricerca in tale settore è dinamica.

3.1. Un organismo specializzato e un quadro regolamentare adeguato

La creazione del CAT di cui all'articolo 20 del regolamento è stata una tappa fondamentale nell'attuazione del regolamento ATMP. Il comitato riunisce alcuni dei migliori esperti disponibili nell'UE per la valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia degli ATMP. La sua prima riunione si è svolta nel gennaio 2009. Inoltre, nel novembre 2010 è stato istituito un gruppo di collaborazione tra il CAT e gli organismi notificati per i dispositivi medici come gruppo consultivo del CAT sui medicinali combinati per terapie avanzate⁴.

Il regolamento ATMP autorizza la Commissione ad adottare prescrizioni specifiche in materia di contenuto delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio, buone prassi di fabbricazione, buona pratica clinica e tracciabilità degli ATMP. Con una modifica della parte IV dell'allegato della direttiva 2001/83/CE adottata il 14 settembre 2009 sono state adattate alcune disposizioni relative al contenuto delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio per gli ATMP⁵. Inoltre, dal 31 gennaio 2013 si applica una linea direttrice riveduta sulle buone pratiche di fabbricazione contenente adattamenti specifici per gli ATMP⁶. Tuttavia, i requisiti specifici riguardanti la buona pratica clinica e la tracciabilità non

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf

⁵ Direttiva 2009/120/CE della Commissione, del 14 settembre 2009, che modifica la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate (GU L 242 del 15.9.2009, pag. 3).

⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf

sono ancora stati adottati perché si è ritenuto opportuno accumulare ulteriori esperienze per capire meglio quale tipo di adattamenti fosse necessario⁷.

Con il regolamento (CE) n. 668/2009 della Commissione, del 24 luglio 2009⁸, sono state adottate disposizioni specifiche che disciplinano la procedura di certificazione.

3.2. Autorizzazioni all'immissione in commercio

Al 30 giugno 2013 erano state presentate all'Agenzia dieci domande di autorizzazione all'immissione in commercio riguardanti ATMP. Cinque di esse riguardavano prodotti già presenti sul mercato dell'UE.

Delle dieci domande di autorizzazione all'immissione in commercio, quattro hanno completato la procedura con esito positivo e hanno ricevuto dalla Commissione un'autorizzazione all'immissione in commercio:

- **ChondroCelect**, un prodotto di ingegneria tessutale indicato per la riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio in soggetti adulti⁹;
- **Glybera**, un medicinale di terapia genica indicato per pazienti adulti ai quali è stato diagnosticato un deficit familiare di lipasi ipoproteica (LPLD) e che soffrono di gravi o ripetuti attacchi di pancreatite nonostante osservino restrizioni dei grassi nell'alimentazione¹⁰;
- **MACI**, un ATMP combinato indicato per la riparazione di lesioni cartilaginee sintomatiche a tutto spessore del ginocchio (gradi III e IV della scala di Outerbridge modificata) di 3-20 cm² in pazienti adulti scheletricamente maturi¹¹;
- **Provenge**, un medicinale di terapia cellulare somatica indicato per il trattamento del carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico (non viscerale) della prostata resistente alla castrazione in soggetti adulti nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata¹².

Per contro, quattro domande di autorizzazione all'immissione in commercio non hanno avuto esito positivo. Una di queste domande riguardava un prodotto presente sul mercato prima dell'entrata in vigore del regolamento ATMP.

⁷ I servizi della Commissione hanno tuttavia pubblicato talune raccomandazioni sulla buona pratica clinica (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)

⁸ Regolamento (CE) n. 668/2009 della Commissione, del 24 luglio 2009, che attua il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla valutazione e alla certificazione dei dati sulla qualità e dei dati non clinici riguardanti medicinali per terapie avanzate realizzati da micro, piccole e medie imprese (GU L 194 del 25.7.2009, pag. 7).

⁹ Autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata con la decisione C (2009) 7726 della Commissione del 5 ottobre 2009.

¹⁰ Autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata con la decisione C (2012) 7708 della Commissione del 25 ottobre 2012.

¹¹ Autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata con la decisione C (2013) 4190 della Commissione del 27 giugno 2013.

¹² Autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata con la decisione C (2013) 5841 della Commissione del 6 settembre 2013.

Due domande di autorizzazione all'immissione in commercio erano in fase di valutazione da parte del CAT il 30 giugno 2013.

3.3. Classificazioni

Al 30 giugno 2013 il CAT aveva ricevuto 87 richieste e aveva pubblicato 81 raccomandazioni di classificazione.¹³ Quasi la metà di tutte le richieste di classificazione ricevute proveniva da PMI e un ulteriore 15 % da organismi senza scopo di lucro. Le richieste di classificazione provenienti da grandi aziende farmaceutiche rappresentavano circa il 5 % di tutte le richieste.

3.4. Certificazioni

Al 30 giugno 2013 erano state presentate all'Agenzia solo tre domande di certificazione. Due domande riguardavano unicamente dati qualitativi, mentre la terza domanda riguardava dati qualitativi e dati non clinici. Il CAT ha rilasciato la certificazione in tutti e tre i casi.

3.5. Consulenza scientifica

Al 30 giugno 2013 l'Agenzia aveva fornito consulenza scientifica relativa agli ATMP in 93 casi; la consulenza riguardava 65 diversi prodotti. Oltre il 60 % delle richieste di consulenza scientifica erano state presentate da PMI e un ulteriore 6 % dal mondo accademico. Le richieste provenienti da grandi aziende farmaceutiche rappresentavano meno del 10 % di tutte le domande.

Inoltre, si osserva che sette dei dieci richiedenti un'autorizzazione all'immissione in commercio avevano prima richiesto consulenza scientifica.

4. ANALISI

Il contributo del regolamento ATMP in termini di salute pubblica potrebbe essere misurato sulla base di due parametri: 1) quanti nuovi ATMP sono diventati disponibili nell'UE; 2) efficacia e sicurezza degli ATMP autorizzati.

Nulla suggerisce che le prescrizioni del regolamento ATMP non siano solide al punto di garantire un buon profilo qualitativo, di efficacia e di sicurezza dei prodotti autorizzati, tuttavia occorre valutare se il livello elevato di protezione della salute pubblica che il regolamento era inteso a conseguire è messo a repentaglio dalla commercializzazione di prodotti aventi le caratteristiche degli ATMP, ma commercializzati al di fuori del quadro del regolamento ATMP (*ad es.* nell'ambito del quadro normativo applicabile ai tessuti e alle cellule, ai dispositivi medici o altri).

Inoltre, occorre valutare se vi sia lo spazio di manovra necessario per agevolare la messa a disposizione dei pazienti di un numero maggiore di ATMP.

4.1. L'impatto del regolamento ATMP sulla disponibilità di ATMP esistenti

4.1.1 Disponibilità di terapie avanzate nell'UE prima del regolamento ATMP

¹³ Per le altre sei domande la procedura di classificazione era ancora in corso.

È stato difficile ottenere cifre precise sul numero dei medicinali per terapie avanzate presenti sul mercato UE prima dell'entrata in vigore del regolamento ATMP. Ciò può essere in parte dovuto alle intrinseche difficoltà connesse all'applicazione della definizione di "ATMP" (cfr. punto 4.3).

Gli Stati membri hanno segnalato 31 ATMP presenti legalmente sul mercato UE prima dell'entrata in vigore del regolamento ATMP¹⁴. Questa cifra deve essere presa con cautela poiché, da un lato, lo stesso prodotto può essere stato segnalato da più di uno Stato membro e, dall'altro lato, non tutti gli Stati membri sono stati in grado di riferire. Anche tra gli Stati membri che hanno risposto, non è escluso che i dati comunicati siano incompleti, dato che alcuni prodotti possono essere stati immessi sul mercato come tessuti/cellule o dispositivi medici, pur essendo potenzialmente atti a rientrare nella definizione di ATMP.

Va notato che vari Stati membri hanno segnalato che non erano disponibili ATMP sul loro territorio prima dell'entrata in vigore del regolamento ATMP e che la non disponibilità di questi prodotti è più comune negli Stati membri più piccoli.

4.1.2 *Le terapie avanzate dopo l'entrata in vigore del regolamento ATMP*

Il basso numero di domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate all'Agenzia (cfr. punto 3.2) indica che un numero significativo di sviluppatori di ATMP presenti sul mercato prima dell'entrata in vigore del regolamento ATMP non hanno presentato domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

Secondo i dati comunicati dagli Stati membri, fino all'aprile 2012 sono state concesse circa 60 deroghe all'obbligo di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio prima della commercializzazione di terapie avanzate¹⁵. Le deroghe sono state concesse a norma dell'articolo 3, paragrafo 7, della direttiva 2001/83 (cosiddetta "esenzione ospedaliera") nonché a norma di altre disposizioni della direttiva, in particolare l'articolo 5¹⁶.

Ne consegue che gli effetti dell'entrata in vigore del regolamento ATMP sulla disponibilità di trattamenti disponibili in precedenza sono difficili da accertare nella prassi.

Da un lato, un numero significativo di ATMP esistenti continuano ad essere utilizzati senza autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di deroghe concesse dagli Stati membri (esenzione ospedaliera o di altro genere).

Dall'altro lato, la maggior parte degli ATMP che gli Stati membri hanno segnalato come commercializzati nel loro territorio prima dell'entrata in vigore del regolamento ATMP erano prodotti contenenti condrociti (16 su 31). Poiché l'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del regolamento ATMP è valida in tutti gli Stati membri e dato che sono state rilasciate due autorizzazioni all'immissione in

¹⁴ Dati aggregati da indagini effettuate dall'EMA nel 2007 e nel 2009.

¹⁵ http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf

¹⁶ Secondo l'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 uno Stato membro può escludere dall'ambito di applicazione della direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità.

commercio di prodotti contenenti condrociti, l'applicazione del regolamento ATMP può avere effettivamente portato ad una più ampia copertura del territorio dell'UE per questi prodotti.

4.2. Esenzione ospedaliera

Il regolamento ATMP lascia agli Stati membri la facoltà di autorizzare l'uso di ATMP preparati su misura su base non ripetitiva in assenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio, a condizione che il prodotto sia utilizzato su determinati pazienti in un ospedale e sotto la responsabilità professionale di un medico¹⁷. La cosiddetta esenzione ospedaliera necessita dell'applicazione di prescrizioni nazionali sulla qualità, sulla tracciabilità e sulla farmacovigilanza equivalenti a quelle richieste per i medicinali autorizzati.

L'esenzione ospedaliera consente ai pazienti di ricevere un ATMP in condizioni controllate nei casi in cui non sia disponibile un medicinale autorizzato. Inoltre essa facilita la ricerca e lo sviluppo delle terapie avanzate da parte di organizzazioni senza scopo di lucro (ad esempio università e ospedali) e può essere un prezioso strumento per ottenere informazioni prima di richiedere un'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tuttavia, l'esperienza acquisita dall'entrata in vigore del regolamento dimostra che vi è il rischio che un ricorso troppo ampio all'esenzione ospedaliera possa scoraggiare la presentazione di domande di autorizzazione all'immissione in commercio. Specificamente, gli ATMP con un'autorizzazione all'immissione in commercio sono soggetti a maggiori costi di manutenzione e di sviluppo rispetto agli ATMP messi a disposizione grazie all'esenzione ospedaliera, dato che l'autorizzazione all'immissione in commercio è legata a prescrizioni più severe in materia di dati e a maggiori obblighi successivi all'immissione in commercio. Gli sviluppatori che chiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio sono pertanto posti in una situazione di svantaggio competitivo rispetto a quelli che commercializzano i prodotti attraverso l'esenzione ospedaliera.

Se l'esenzione ospedaliera diventasse l'iter normale per la commercializzazione delle terapie avanzate, vi sarebbero conseguenze negative per la salute pubblica. Innanzitutto, le sperimentazioni cliniche restano il principale mezzo per ottenere informazioni affidabili sul profilo della sicurezza e dell'efficacia di un medicinale e la somministrazione sistematica di medicinali complessi a pazienti in assenza di adeguate sperimentazioni cliniche potrebbe esporre tali pazienti a rischi. In secondo luogo, la raccolta dei dati sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento sarebbe seriamente compromessa in quanto ciascun sito fornirebbe solo informazioni relative a un ristretto numero di pazienti e non sarebbero trasmesse informazioni alle autorità di un altro Stato membro, nel quale il medesimo tipo di prodotto potrebbe anch'esso essere utilizzato nell'ambito dell'esenzione ospedaliera. Inoltre, il trattamento non sarebbe disponibile a tutti i pazienti in tutta l'UE.

È quindi necessario trovare un equilibrio tra la necessità di garantire che gli ATMP siano messi a disposizione dei pazienti solo dopo un'adeguata dimostrazione della

¹⁷ Articolo 28, paragrafo 2, del regolamento ATMP che, a sua volta, ha modificato l'articolo 3 della direttiva 2001/83.

loro qualità, efficacia e sicurezza e la necessità di facilitare il rapido accesso a nuovi trattamenti in caso di necessità in campo medico finora non soddisfatte.

La mancanza di armonizzazione per quanto riguarda le condizioni richieste dagli Stati membri ai fini dell'applicazione dell'esenzione è stata inoltre individuata come elemento problematico nella consultazione pubblica. L'uso della suddetta deroga è molto diverso da uno Stato membro all'altro, in parte a causa di diversi approcci quanto al significato di "non ripetitiva". Ad esempio, mentre in alcuni Stati membri la nozione di "non ripetitiva" è interpretata in senso stretto, fissando un numero massimo di pazienti, in altri casi non vi è alcun limite e la deroga viene applicata caso per caso.

Chiarendo le condizioni alle quali può essere concessa l'esenzione ospedaliera e le relative prescrizioni si potrebbe contribuire a migliorare il funzionamento del mercato interno per le terapie avanzate. In questo contesto occorre dedicare un'adeguata attenzione alla comunicazione dei risultati, soprattutto dei risultati negativi, affinché i pazienti non siano inutilmente esposti a trattamenti privi di sicurezza e di efficacia.

Altre questioni che potrebbero trarre vantaggio da una maggiore chiarezza sono, tra l'altro:

- il ruolo delle disposizioni derogatorie di cui alla direttiva 2001/83/CE, diverse dall'esenzione ospedaliera (in particolare l'articolo 5, paragrafo 1) nel contesto degli ATMP, e
- il ruolo dei dati generati dall'uso di un prodotto nell'ambito dell'esenzione ospedaliera nel quadro di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

4.3. Campo di applicazione del regolamento e classificazione degli ATMP

4.3.1 Campo di applicazione del regolamento ATMP

Tre tipi di medicinali sono considerati ATMP: le terapie geniche, le terapie cellulari somatiche e i prodotti di ingegneria tissutale. Stabilire se un determinato prodotto rientri in una di tali categorie può comportare complesse valutazioni scientifiche. In particolare, può essere difficile stabilire se una manipolazione di un materiale vivo debba considerarsi rilevante. In taluni casi può essere anche difficile stabilire se le cellule o i tessuti sono destinati a soddisfare la stessa funzione nel donatore e nel ricevente (*ad es.* midollo osseo).

L'esperienza acquisita nell'applicazione delle definizioni delle varie categorie di ATMP da parte del CAT dimostra che alcuni aspetti della definizione potrebbero essere ulteriormente chiariti per garantire una migliore corrispondenza delle definizioni giuridiche alla sottostante realtà scientifica.

Inoltre, essendo le terapie avanzate soggette a rapidi progressi scientifici, è necessario mantenere costantemente aggiornate le definizioni di terapie geniche, terapie cellulari somatiche e prodotti di ingegneria tissutale. Stanno emergendo nuovi prodotti innovativi, ai quali non si possono applicare con chiarezza le disposizioni attuali. Ad esempio, lo sviluppo di dispositivi che consentono la raccolta di cellule o tessuti, il loro trattamento in un ambiente chiuso e la loro reiniezione nel donatore nell'ambito della medesima procedura solleva interrogativi su come dovrebbero essere regolamentati questi trattamenti (in particolare in caso di uso non omologo).

4.3.2 Classificazione

Un numero crescente di prodotti biologici innovativi presenta caratteristiche che potrebbero rientrare nel campo di applicazione di regimi di regolamentazione diversi (*ad es.* medicinali, dispositivi medici, prodotti cosmetici, oppure tessuti e cellule). Per conseguire un adeguato livello di protezione della salute pubblica è essenziale ottenere chiarezza in merito al regime applicabile ai nuovi prodotti. Inoltre, anche gli sviluppatori devono comprendere chiaramente il quadro normativo che si applicherà ai loro prodotti, affinché il processo di sviluppo possa essere adattato alle prescrizioni pertinenti.

Tuttavia sono stati riferiti casi in cui le autorità competenti degli Stati membri erano giunte a conclusioni divergenti sulla questione se un prodotto dovesse essere considerato come ATMP o meno. Le disparità esistenti in tutta l'UE per quanto riguarda la classificazione degli ATMP sono state identificate come elemento problematico anche nella consultazione pubblica avviata dai servizi della Commissione per preparare la presente relazione.

La possibilità che lo stesso prodotto possa essere soggetto a prescrizioni diverse da uno Stato membro all'altro implica che il livello di protezione della salute pubblica è diverso a seconda del luogo di residenza del paziente. Il fatto che il medesimo prodotto possa essere commercializzato nell'ambito di regimi di regolamentazione diversi non solo è indesiderabile dal punto di vista della sanità pubblica, ma mette anche a repentaglio gli incentivi allo sviluppo di ATMP. In primo luogo, l'incertezza

riguardo al potenziale di commercializzazione del prodotto scoraggia gli investimenti. In secondo luogo, classificazioni divergenti dello stesso prodotto falsano la concorrenza tra sviluppatori. Infine, l'applicazione di disposizioni regolamentari diverse a seconda dello Stato membro ostacola la libera circolazione di tali prodotti.

Il regolamento ATMP ha affidato all'Agenzia il compito di fornire raccomandazioni scientifiche relative alle classificazioni delle terapie avanzate. La consulenza è fornita a titolo gratuito e non è vincolante.

Il meccanismo di classificazione previsto dal regolamento ATMP ha dimostrato i suoi due punti di forza. In primo luogo, una valutazione centralizzata garantisce una visione unica per tutta l'UE e fornisce certezza. In secondo luogo, la gratuità del servizio ha spinto le piccole imprese a utilizzare tale meccanismo (cfr. punto 3.3). Secondo la Commissione si tratta di un risultato positivo, in quanto può contribuire a garantire che il processo di sviluppo di questi prodotti sia strutturato in una fase precoce in modo da massimizzare le possibilità di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tuttavia l'attuale meccanismo di classificazione presenta anche alcuni punti deboli. In primo luogo, la conclusione del CAT che un prodotto è un ATMP può non essere presa in considerazione da uno sviluppatore che decide di commercializzare il prodotto senza generare dati sull'efficacia e sulla sicurezza, e/o senza rispettare le prescrizioni in materia di qualità e farmacovigilanza tipiche per i medicinali. Un'altra limitazione del sistema attuale è che le autorità competenti degli Stati membri non hanno la possibilità di chiedere il parere del CAT quando devono affrontare la questione se un prodotto debba essere considerato ATMP.

4.4. Prescrizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio degli ATMP

4.4.1 Osservazioni generali

Il regolamento ATMP si basa sulle procedure, sui concetti e sulle prescrizioni concepiti per i medicinali di origine chimica. Tuttavia, gli ATMP presentano caratteristiche molto diverse. Inoltre, contrariamente ai medicinali di origine chimica, la ricerca sulle terapie avanzate è per la maggior parte realizzata da università, organizzazioni senza scopo di lucro e PMI, che hanno soltanto risorse finanziarie limitate e spesso non conoscono a fondo il sistema normativo che disciplina i medicinali.

La direttiva 2009/120/CE della Commissione stabilisce adeguati requisiti relativi alle informazioni che i richiedenti devono presentare unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un ATMP. È prevista anche la possibilità di applicare un approccio basato sul rischio per determinare la portata dei dati sulla qualità, non clinici e clinici.

Tuttavia dalla consultazione pubblica risulta che, secondo molti rispondenti, occorre applicare maggiore flessibilità, soprattutto in materia di qualità, al fine di garantire che i requisiti relativi alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio tengano debitamente conto del progresso scientifico e delle caratteristiche specifiche degli ATMP. Questo punto di vista è stato condiviso dai rispondenti che

rappresentano l'industria, i pazienti, gli ospedali, le università e le organizzazioni senza scopo di lucro.

Oltre ad eventuali adeguamenti specifici delle prescrizioni relative alla qualità o ai dati sull'efficacia/sulla sicurezza è stato suggerito, per conferire un nuovo slancio alle terapie avanzate, di prendere in considerazione anche approcci alternativi per ridurre i costi della regolamentazione. Pertanto numerosi partecipanti alla consultazione pubblica hanno suggerito di introdurre un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata sulla base di dati limitati e da utilizzare in un contesto ristretto, segnatamente in caso di necessità in campo medico non ancora soddisfatte. I dati rilevati sugli impieghi in contesti ristretti potrebbero essere successivamente utilizzati per ampliare l'autorizzazione all'immissione in commercio fino a farla diventare un'autorizzazione standard.

4.4.2 *Il caso degli ATMP autologhi*

Nei prodotti autologhi i tessuti o le cellule sono raccolti da un paziente, quindi trattati o ampliati e infine reintrodotti nella stesso paziente. Il materiale di partenza (*ossia* i tessuti o le cellule) è diverso per ciascun paziente e, di conseguenza, il processo di produzione di questi prodotti ha caratteristiche specifiche rispetto ad altri medicinali.

Tuttavia non tutti i prodotti autologhi devono affrontare gli stessi problemi di fabbricazione. A tale proposito è opportuno distinguere due diversi scenari. Da un lato vi sono prodotti autologhi nei quali le cellule/i tessuti del paziente sono trasportati in un'azienda farmaceutica e il prodotto finale è consegnato all'ospedale per l'impianto/l'iniezione nello stesso paziente. ChondroCelect, MACI e Provenge, che hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, sono esempi di tali ATMP autologhi. Dall'altro lato vi sono casi in cui le cellule/i tessuti del paziente vengono manipolati in ospedale (*ad es.* mediante dispositivi medici che sono stati sviluppati per separare e manipolare le cellule) prima di essere nuovamente somministrati allo stesso paziente.

Durante la consultazione pubblica taluni rispondenti erano del parere che gli ATMP autologhi non dovrebbero essere regolamentati come medicinali. Sebbene questo approccio consentirebbe di ridurre i costi di sviluppo associati all'utilizzo di questi prodotti, secondo la Commissione la necessità di garantire un livello adeguato di protezione della salute pubblica dovrebbe prevalere sulle considerazioni di ordine economico.

La regolamentazione di tali prodotti come medicinali garantisce che il rapporto rischio/beneficio sia ritenuto positivo da parte di un organismo indipendente e altamente specializzato, che i pazienti siano seguiti dopo il trattamento e che gli effetti duraturi del trattamento possano essere noti agli operatori del settore sanitario (non solo in termini di sicurezza ma anche di efficacia).

Tuttavia è importante che le prescrizioni applicabili ai prodotti autologhi siano proporzionate e adeguate alle caratteristiche specifiche di tali prodotti. Prescrivendo ai prodotti autologhi di essere fabbricati in ospedale prima della somministrazione al paziente al fine di superare i controlli qualitativi e soddisfare i requisiti di fabbricazione dei medicinali standardizzati di origine chimica si impedirebbe, nella prassi, lo sviluppo di questi trattamenti dato che sarebbero necessari certificati di

rilascio dei lotti per ogni trattamento e una licenza di fabbricazione per ogni ospedale.

4.4.3 *Il caso degli ATMP combinati*

Un ATMP combinato è un ATMP che contiene cellule o tessuti vitali e comprende uno o più dispositivi medici come parte integrante del prodotto. Anche gli ATMP comprendenti un dispositivo ma contenenti cellule o tessuti non vitali sono ATMP combinati se l'azione delle cellule o dei tessuti sul corpo umano è primaria rispetto a quella del dispositivo.

Secondo la normativa attuale, la valutazione scientifica finale dell'ATMP combinato è effettuata dal CAT. Tuttavia, per la parte "dispositivo", l'Agenzia deve basarsi sulla valutazione degli organismi notificati (se disponibile). Se non è disponibile nessuna valutazione degli organismi notificati, in linea di principio l'Agenzia è tenuta a consultarne uno, a meno che il CAT ritenga che non è necessario.

La consultazione pubblica ha evidenziato che la valutazione separata del dispositivo medico e del medicinale è ampiamente percepita come un onere eccessivo quando il dispositivo non è commercializzato separatamente. Pertanto è stato espresso un forte sostegno al principio di un'unica valutazione (da parte del CAT) per gli ATMP in cui il dispositivo è parte integrante del prodotto (*ovvero* tutti gli ATMP combinati). Inoltre dalla consultazione pubblica è emerso che le parti in causa hanno difficoltà a comprendere l'interazione tra l'Agenzia e gli organismi notificati nella pratica.

È stato inoltre identificato il rischio che il quadro attuale fornisca agli sviluppatori incentivi ad utilizzare dispositivi medici già autorizzati (anche se per un uso diverso rispetto all'impiego previsto nell'ATMP combinato), anziché sviluppare nuovi dispositivi più mirati. Il ricorso a questo sistema può essere indotto dalla percezione che la scelta di un dispositivo con il marchio CE agevoli la procedura di regolamentazione.

4.5. **Procedura di autorizzazione all'immissione in commercio**

Il regolamento ATMP stabilisce che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le terapie avanzate debbano essere presentate all'Agenzia. La valutazione scientifica di tali terapie coinvolge fino a cinque comitati. In particolare:

- i) il CAT valuta la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e trasmette il proprio parere al comitato per i medicinali per uso umano ("CHMP");
- ii) il CHMP adotta un parere che è trasmesso alla Commissione;
- iii) il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza ("PRAC") fornisce raccomandazioni al CHMP su questioni relative alla farmacovigilanza;

- iv) il comitato pediatrico ("PDCO") interviene su aspetti connessi agli obblighi imposti dal regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio¹⁸; e
- v) il comitato per i medicinali orfani ("COMP") fornisce pareri scientifici alla Commissione su aspetti connessi all'applicazione degli incentivi per medicinali orfani (tale comitato partecipa solo se il richiedente domanda lo status di medicinale orfano).

L'attuale procedura di autorizzazione all'immissione in commercio si è rivelata complessa da gestire nella pratica e anche difficile per i potenziali richiedenti, che sono di solito organismi privi di conoscenze approfondite sulla procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio. A questo riguardo, dalla consultazione pubblica è emerso che la procedura di valutazione degli ATMP presso l'Agenzia è considerata come troppo onerosa, in particolare per le PMI e le organizzazioni senza scopo di lucro.

In sintesi, l'esperienza acquisita dall'entrata in vigore del regolamento ATMP dimostra che è possibile snellire la procedura per la valutazione degli ATMP. La semplificazione della procedura dovrebbe non solo apportare benefici per i potenziali richiedenti, ma anche garantire una solida valutazione di questi prodotti complessi e una chiara suddivisione delle responsabilità in seno all'Agenzia per l'esecuzione di tale compito.

4.6. Certificazione

La certificazione della qualità e dei dati non clinici da parte dell'Agenzia è un nuovo strumento concepito per aiutare le PMI ad attirare investimenti/ottenere entrate per lo sviluppo di ATMP. Analogamente alle riduzioni applicate ai casi di consulenza scientifica, l'Agenzia ha ridotto del 90% i diritti spettanti per le domande di certificazione presentate da PMI¹⁹.

Tuttavia, il numero esiguo di domande di certificazione pervenute è un risultato deludente. Lo scarso utilizzo della procedura di certificazione può essere spiegato in parte dall'esclusione dei soggetti non commerciali dal sistema di certificazione. Ampliando la categoria dei soggetti che possono richiedere una certificazione si potrebbe quindi contribuire ad accrescere il valore di questo strumento.

Inoltre, i risultati della consultazione pubblica e dell'indagine effettuata dall'EMA²⁰ suggeriscono che il valore della certificazione potrebbe aumentare se venissero apportate alcune modifiche, ad esempio un chiarimento del legame tra la certificazione e la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, oppure l'estensione del sistema di certificazione ad altre parti del fascicolo (*ossia* agli aspetti clinici).

¹⁸ Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

¹⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf

²⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf

4.7. Consulenza scientifica

I contatti tra gli sviluppatori di ATMP e le autorità devono essere allacciati il più precocemente possibile, per garantire che le attività di sviluppo siano concepite in modo da massimizzare le possibilità di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio. Comprendere già nella fase iniziale dello sviluppo i requisiti necessari a dimostrare l'efficacia e la sicurezza del prodotto è particolarmente importante per gli sviluppatori che non hanno dimestichezza con le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio.

Come incentivo agli sviluppatori di ATMP, affinché discutano lo sviluppo dei loro prodotti con l'Agenzia, il regolamento ATMP ha previsto importanti riduzioni dei diritti spettanti per le richieste di pareri scientifici. Lo sconto ha raggiunto il 90 % per le PMI.

L'elevato numero di richieste di pareri scientifici ricevute dall'Agenzia nel periodo considerato nella presente relazione è uno sviluppo positivo, che può contribuire al successo nel passaggio dalla ricerca ai medicinali. Di particolare rilevanza è il fatto che la maggior parte delle richieste di pareri scientifici provenisse da PMI (*cf.* punto 3.5). Il forte sconto concesso alle PMI si è quindi dimostrato efficace.

Dall'altro lato, nella consultazione pubblica è stata considerata negativamente la decisione di escludere determinate organizzazioni senza scopo di lucro dagli incentivi in forma di riduzione dei diritti. La bassa percentuale di richieste di pareri scientifici provenienti dal mondo universitario (6 %) indica che una riduzione dei diritti analoga a quella applicata alle PMI potrebbe incoraggiare i ricercatori che lavorano negli ambienti accademici (o in altri contesti senza scopo di lucro) a chiedere pareri scientifici all'Agenzia.

4.8. Incentivi per quanto riguarda i diritti spettanti in caso di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e obblighi successivi all'immissione in commercio

I diritti spettanti per le autorizzazioni all'immissione in commercio e le attività successive all'immissione in commercio (durante il primo anno successivo alla concessione dell'autorizzazione) sono stati ridotti del 50 % per le PMI e gli ospedali qualora fosse presente un interesse della sanità pubblica nei confronti degli ATMP in questione. Queste riduzioni sono state tuttavia limitate nel tempo e non si applicano più.

È difficile formulare conclusioni generali sull'impatto di tali incentivi, dato che durante il periodo di validità degli stessi sono state concesse solo due autorizzazioni all'immissione in commercio. Tuttavia, in termini generali, gli oneri connessi alle attività successive all'immissione in commercio possono essere molto significativi, soprattutto se sono imposti numerosi obblighi successivi all'immissione in commercio. Tali costi possono essere insostenibili per le piccole imprese, in particolare durante il periodo in cui il medicinale non è ancora in grado di generare reddito (*ossia* in attesa dell'accordo degli organismi nazionali competenti per le procedure di rimborso).

5. CONCLUSIONI

Le terapie avanzate possono apportare grandi benefici ai pazienti. Tuttavia, vi sono ancora numerose incognite e pertanto è necessario mettere in atto controlli adeguati onde prevenire conseguenze negative per la salute pubblica.

Il regolamento ATMP tutela i pazienti prescrivendo che sia effettuata una revisione indipendente dell'ATMP da parte dei migliori esperti disponibili nell'UE, nel rispetto di elevati standard qualitativi, di efficacia e di sicurezza prima che il prodotto sia messo a disposizione dei pazienti.

Tuttavia, prescrizioni troppo onerose potrebbero comportare conseguenze negative per la salute pubblica in quanto potrebbero impedire la comparsa di validi trattamenti per necessità in campo medico finora insoddisfatte. La regolamentazione in questo settore dovrebbe contribuire a creare condizioni che agevolino la comparsa di nuovi medicinali, garantendo nel contempo un livello elevato di protezione della salute pubblica. È altrettanto importante che il quadro normativo sia adeguato ai rapidi progressi scientifici.

Sulla base delle esperienze maturate dall'entrata in vigore del regolamento ATMP, si possono identificare talune possibilità di contribuire alla concretizzazione dei risultati della ricerca in ATMP disponibili ai pazienti in tutta l'UE, mantenendo nel contempo un livello elevato di protezione della salute pubblica, tra cui:

- chiarire il campo d'applicazione del regolamento ATMP perfezionando le definizioni attuali di ATMP e riflettendo su un quadro normativo adeguato per i nuovi prodotti innovativi, molti dei quali possono sfuggire alle disposizioni vigenti;
- prendere in considerazione misure intese ad evitare le disparità nella classificazione degli ATMP nell'UE;
- chiarire le condizioni per l'applicazione dell'esenzione ospedaliera, nonché il ruolo dei dati così ottenuti nel contesto delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio;
- rivedere i requisiti per l'autorizzazione di ATMP al fine di garantire che le prescrizioni applicabili siano proporzionate e adeguate alle caratteristiche specifiche di tali prodotti, dedicando una particolare attenzione ai prodotti autologhi;
- snellire le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio;
- ampliare la procedura di certificazione e chiarire il legame tra la certificazione e la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio;
- creare un contesto più favorevole per gli sviluppatori di ATMP che operano negli ambienti accademici o in organizzazioni senza scopo di lucro, anche attraverso la promozione di contatti precoci con le autorità mediante la riduzione dei diritti spettanti per la consulenza scientifica e l'estensione del sistema di certificazione a tali sviluppatori;

- prendere in considerazione eventuali incentivi in termini di diritti, per ridurre l'impatto finanziario degli obblighi successivi all'immissione in commercio.