



ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βρυξέλλες, 28.3.2014
COM(2014) 188 final

**ΕΚΘΕΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**

**σύμφωνα με το άρθρο 25 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού
Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την
τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004**

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

ΕΚΘΕΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΠΡΟΣ ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

σύμφωνα με το άρθρο 25 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιστημονική πρόοδος είχε ως αποτέλεσμα την ανακάλυψη νέων φαρμάκων που βασίζονται στη γονιδιακή θεραπεία, στη σωματοκυτταρική θεραπεία ή στη μηχανική ιστών. Για να εξασφαλιστεί ένα κοινό πλαίσιο για την εμπορία των επονομαζόμενων φαρμάκων προηγμένων θεραπειών (στο εξής «ΦΠΘ»), το 2007¹ εκδόθηκε ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών (στο εξής «κανονισμός ΦΠΘ»).

Ο κανονισμός ΦΠΘ σχεδιάστηκε με στόχο να διασφαλίσει υψηλό επίπεδο προστασίας της ανθρώπινης υγείας, καθώς και την ελεύθερη κυκλοφορία των ΦΠΘ στην ΕΕ. Ο ακρογωνιαίος λίθος του κανονισμού είναι η υποχρέωση απόκτησης άδειας κυκλοφορίας πριν από τη διάθεση των ΦΠΘ στην αγορά. Όμως, η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγηθεί μόνον αν, μετά από επιστημονική αξιολόγηση της ποιότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των ιδιοτήτων του φαρμάκου, αποδεικνύεται ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Η αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλλεται στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (στο εξής «Οργανισμός») και η τελική απόφαση λαμβάνεται από την Επιτροπή. Με τη διαδικασία αυτή διασφαλίζεται ότι τα προϊόντα αυτά αξιολογούνται από έναν εξειδικευμένο οργανισμό (την επιτροπή προηγμένων θεραπειών· στο εξής «ΕΠΘ») και ότι η άδεια κυκλοφορίας ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Ο κανονισμός ΦΠΘ εξουσιοδότησε τον Οργανισμό να διατυπώνει επιστημονικές συστάσεις σχετικά με το αν ένα συγκεκριμένο προϊόν πρέπει να θεωρηθεί ως ΦΠΘ (στο εξής «ταξινομήσεις»). Επιπλέον, παρείχε ένα νέο μέσο, την επονομαζόμενη διαδικασία πιστοποίησης, που έχει σχεδιαστεί ως κίνητρο για τις μικρές και μεσαίες επιχειρήσεις (στο εξής «ΜΜΕ») οι οποίες συμμετέχουν στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης των ΦΠΘ αλλά δεν διαθέτουν τους πόρους για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών. Συγκεκριμένα, η πιστοποίηση ότι η ποιότητα και οι προκλινικές πτυχές της ανάπτυξης ΦΠΘ είναι σύμφωνες με τις σχετικές κανονιστικές απαιτήσεις αναμενόταν να βοηθήσει τις ΜΜΕ στην προσέλκυση κεφαλαίων και να διευκολύνει τη μεταφορά ερευνητικών δραστηριοτήτων σε οντότητες που διαθέτουν την ικανότητα εμπορίας φαρμάκων.

Ο κανονισμός ΦΠΘ εφαρμόζεται από την 30ή Δεκεμβρίου 2008. Ωστόσο, προβλέφθηκε μεταβατική περίοδος για τα ΦΠΘ που ήταν ήδη στην αγορά της ΕΕ όταν εκδόθηκε ο κανονισμός. Συγκεκριμένα, τα φάρμακα γονιδιακής θεραπείας και

¹ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121).

σωματοκυτταρικής θεραπείας έπρεπε να συμμορφωθούν με τον κανονισμό έως τις 30 Δεκεμβρίου 2011, ενώ τα προϊόντα μηχανικής ιστών έπρεπε να συμμορφωθούν με τις νέες απαιτήσεις έως τις 30 Δεκεμβρίου 2012.

Με την παρούσα έκθεση, η οποία εκπονήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 25 του κανονισμού ΦΠΘ, η Επιτροπή προβαίνει σε απολογισμό της κατάστασης των ΦΠΘ στην ΕΕ και αναλύει τις επιπτώσεις του κανονισμού στις προηγμένες θεραπείες. Στην έκθεση λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα της δημόσιας διαβούλευσης σχετικά με την εφαρμογή του κανονισμού ΦΠΘ που διενεργήθηκε από τις υπηρεσίες της Επιτροπής (στο εξής «δημόσια διαβούλευση»).

2. ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΓΙΑ ΠΡΟΗΓΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΕ: ΤΟ ΣΗΜΕΡΙΝΟ ΤΟΠΙΟ

Υπάρχουν σημαντικές έρευνες σχετικά με τις μεθόδους προηγμένης θεραπείας στην ΕΕ. Συγκεκριμένα, μέχρι 250 διαφορετικά ΦΠΘ δηλώθηκαν στην EudraCT³ κατά την περίοδο 2004-2010.

Το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας σχετικά με τις μεθόδους προηγμένης θεραπείας διεξάγεται από μικρές επιχειρήσεις και οντότητες που λειτουργούν σε μη κερδοσκοπική βάση. Έτσι, το 70 % σχεδόν των χορηγών για κλινικές δοκιμές σε ΦΠΘ που δηλώθηκαν στην EudraCT είναι μη κερδοσκοπικές οργανώσεις ή ΜΜΕ· μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 2 % όλων των χορηγιών. Ομοίως, οι περισσότερες αιτήσεις για την παροχή επιστημονικών συμβουλών από την ΕΠΘ υποβάλλονται επίσης από ΜΜΕ (βλέπε Τμήμα 3.5).

Η μετάβαση από το στάδιο ερευνητικών δραστηριοτήτων στην παραγωγή φαρμάκων που διατίθενται σε ασθενείς αποτελεί γενικά μεγάλη πρόκληση. Σε ένα μικρό, μόλις, τμήμα των μορίων που ερευνήθηκαν ως δυνητικά φάρμακα χορηγήθηκε πράγματι άδεια κυκλοφορίας. Τα περισσότερα μόρια που ερευνήθηκαν δεν κατόρθωσαν να περάσουν ούτε στο δοκιμαστικό στάδιο σε ανθρώπους για διάφορους λόγους (π.χ. επειδή η εικαζόμενη δραστηριότητα του μορίου ή του μηχανισμού δράσης δεν επιβεβαιώθηκε, ή επειδή οι προκλινικές μελέτες απέδειξαν ότι το επίπεδο ασφάλειας δεν είναι αποδεκτό). Επιπλέον, εκτιμάται ότι, κατά μέσο όρο, σε λιγότερο από το ένα τέταρτο των μορίων που υποβάλλονται σε κλινικές δοκιμές χορηγείται άδεια κυκλοφορίας. Κατά κανόνα, η διαδρομή από τον προσδιορισμό μιας δραστηρικής ουσίας έως τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από δέκα έτη.

Λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των προηγμένων θεραπειών, οι δημιουργοί των ΦΠΘ αντιμετωπίζουν πρόσθετες δυσκολίες. Για παράδειγμα, η μεταβλητότητα των πρώτων υλών καθιστά δύσκολη την απόδειξη της ομοιογένειας του προϊόντος. Ομοίως, τα μικρά μεγέθη των παρτίδων τα οποία είναι κατά κανόνα διαθέσιμα και η σύντομη διάρκεια ζωής τους (που κυμαίνεται από λίγες ώρες έως μερικές ημέρες) μπορούν να καταστήσουν αδύνατες τις εκτεταμένες δοκιμές. Επιπλέον, η υλοποίηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών μπορεί να μην είναι πάντοτε εφικτή, για παράδειγμα, αν η χορήγηση του προϊόντος απαιτεί χειρουργική διαδικασία (δηλαδή στα περισσότερα προϊόντα μηχανικής ιστών), ή όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές αγωγές.

²

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

³

Βάση δεδομένων για όλες τις κλινικές δοκιμές που άρχισαν στην ΕΕ μετά την 1η Μαΐου 2004.

Επιπλέον, η ανάπτυξη των ΦΠΘ παρεμποδίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι οι ερευνητές συνήθως δεν έχουν την κατάλληλη χρηματοδότηση και την κανονιστική εμπειρογνομosύνη για να διεκπεραιώσουν με επιτυχία τις διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Επίσης, η αβεβαιότητα της απόδοσης των επενδύσεων αποτελεί σημαντικό αποτρεπτικό παράγοντα για τους επενδυτές.

3. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ ΦΠΘ ΑΠΟ ΤΗΝ 1Η ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2009 ΕΩΣ ΤΙΣ 30 ΙΟΥΝΙΟΥ 2013

Ο κανονισμός ΦΠΘ έχει αποτελέσει σημαντικό βήμα για την προστασία των ασθενών από επιστημονικά ακατάλληλες θεραπείες. Επιπλέον, ο κανονισμός ΦΠΘ δημιούργησε ένα κοινό πλαίσιο για την αξιολόγηση των προηγμένων θεραπειών στην ΕΕ.

Βρισκόμαστε ακόμα στο αρχικό στάδιο της ανάπτυξης προηγμένων θεραπειών και μόνο σε τέσσερα ΦΠΘ έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας. Ωστόσο, η πολύ μεγαλύτερη δραστηριότητα της ΕΠΘ στον τομέα παροχής επιστημονικών συμβουλών και της ταξινόμησης, καθώς και ο μεγάλος αριθμός των κλινικών δοκιμών που αφορούν τα ΦΠΘ, αποτελούν ένδειξη ενός δυναμικού ερευνητικού τομέα.

3.1. Ειδικευμένος φορέας και προσαρμοσμένο κανονιστικό πλαίσιο

Η σύσταση της ΕΠΘ, όπως προβλέπεται στο άρθρο 20 του κανονισμού, αποτέλεσε σημαντικό ορόσημο στην υλοποίηση του κανονισμού ΦΠΘ. Η επιτροπή αυτή συγκεντρώνει ορισμένους από τους καλύτερους εμπειρογνώμονες που υπάρχουν στην ΕΕ για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των ΦΠΘ. Η επιτροπή αυτή πραγματοποίησε την πρώτη συνεδρίασή της τον Ιανουάριο του 2009. Επιπλέον, τον Νοέμβριο του 2010 συγκροτήθηκε ομάδα συνεργασίας μεταξύ της ΕΠΘ και των κοινοποιημένων φορέων για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα ως συμβουλευτική ομάδα στην ΕΠΘ για τα συνδυασμένα ΦΠΘ.⁴

Ο κανονισμός ΦΠΘ εξουσιοδότησε την Επιτροπή να θεσπίσει ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά το περιεχόμενο των αιτήσεων για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, τις ορθές πρακτικές παραγωγής, την ορθή κλινική πρακτική και την ιχνηλασιμότητα των ΦΠΘ. Με την τροποποίηση του μέρους IV του παραρτήματος της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, που εκδόθηκε στις 14 Σεπτεμβρίου 2009, προσαρμόστηκαν ορισμένες από τις απαιτήσεις όσον αφορά το περιεχόμενο των αιτήσεων για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα ΦΠΘ.⁵ Επιπλέον, ο αναθεωρημένος οδηγός σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική που περιέχει συγκεκριμένες προσαρμογές για ΦΠΘ εφαρμόζεται από την 31η Ιανουαρίου 2013.⁶ Ωστόσο, η θέσπιση ειδικών απαιτήσεων όσον αφορά την ορθή κλινική πρακτική και την ιχνηλασιμότητα εξακολουθεί να εκκρεμεί, επειδή κρίθηκε αναγκαία η απόκτηση επιπλέον πείρας για την καλύτερη κατανόηση του είδους των απαιτούμενων προσαρμογών.⁷

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

⁵ Οδηγία 2009/120/ΕΚ της Επιτροπής, της 14ης Σεπτεμβρίου 2009, για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας (ΕΕ L 242 της 15.9.2009, σ. 3).

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

⁷ Ορισμένες συστάσεις σχετικά με την ορθή κλινική πρακτική για ΦΠΘ δημοσιεύτηκαν, ωστόσο, από τις υπηρεσίες της Επιτροπής (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)

Ειδικές διατάξεις που διέπουν τη διαδικασία πιστοποίησης εκδόθηκαν με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 668/2009 της Επιτροπής, της 24ης Ιουλίου 2009.⁸

3.2. Άδειες κυκλοφορίας

Αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για δέκα ΦΠΘ είχαν υποβληθεί στον Οργανισμό μέχρι τις 30 Ιουνίου 2013. Πέντε από αυτές αφορούσαν προϊόντα που υπήρχαν προγενέστερα στην αγορά της ΕΕ.

Από τις δέκα αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, τέσσερις έχουν ολοκληρώσει επιτυχώς τη διαδικασία και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από την Επιτροπή:

- **ChondroCelect**, προϊόν μηχανικής ιστών που ενδείκνυται για την αποκατάσταση απλών συμπτωματικών χόνδρινων ελλειμμάτων του μηριαίου κονδύλου του γόνατος σε ενήλικες.⁹
- **Glybera**, φάρμακο γονιδιακής θεραπείας που ενδείκνυται για ενήλικους ασθενείς με διάγνωση οικογενούς ανεπάρκειας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPLD) οι οποίοι, παρά την περιορισμένη πρόσληψη διατροφικού λίπους, εμφανίζουν σοβαρά ή πολλαπλά επεισόδια παγκρεατίτιδας.¹⁰
- **MACI**, συνδυασμένο φάρμακο προηγμένης θεραπείας που ενδείκνυται για τη διόρθωση συμπτωματικών, ολικού πάχους χόνδρινων ελλειμμάτων του γόνατος (βαθμού III και IV της Τροποποιημένης κλίμακας Outerbridge) 3-20 cm² σε σκελετικά ώριμους ενήλικες ασθενείς.¹¹
- **Provenge**, ένα θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων που ενδείκνυται για τη θεραπεία ασυμπτωματικού ή ελαχίστως συμπτωματικού μεταστατικού (μη σπλαχνικού) ευνοουχοάντοχου καρκίνου του προστάτη σε ενήλικους άντρες στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμη από κλινικής απόψεως.¹²

Αντίθετα, τέσσερις αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας έχουν αποτύχει. Μία από τις αιτήσεις αυτές αντιστοιχούσε σε προϊόν που ήταν στην αγορά πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ.

Δύο αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ήταν υπό αξιολόγηση από την ΕΠΘ στις 30 Ιουνίου 2013.

⁸ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 668/2009 της Επιτροπής, της 24ης Ιουλίου 2009, για την εφαρμογή του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με την αξιολόγηση και την πιστοποίηση των δεδομένων ποιότητας και των μη κλινικών δεδομένων για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών που αναπτύσσονται από τις πολύ μικρές, τις μικρές και τις μεσαίες επιχειρήσεις (ΕΕ L 194 της 25.7.2009, σ. 7).

⁹ Η άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε με την απόφαση C (2009) 7726 της Επιτροπής της 5ης Οκτωβρίου 2009.

¹⁰ Η άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε με την απόφαση C (2012) 7708 της Επιτροπής της 25ης Οκτωβρίου 2012.

¹¹ Η άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε με την απόφαση C (2013) 4190 της Επιτροπής της 27ης Ιουνίου 2013.

¹² Η άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε με την απόφαση C (2013) 5841 της Επιτροπής της 6ης Σεπτεμβρίου 2013.

3.3. Ταξινόμησης

Η ΕΠΘ είχε λάβει 87 αιτήσεις, ενώ είχε εκδώσει 81 συστάσεις ταξινόμησης έως τις 30 Ιουνίου 2013.¹³ Από το σύνολο των αιτήσεων ταξινόμησης που υποβάλλονται, οι μισές περίπου προέρχονται από τις ΜΜΕ και ένα επιπλέον ποσοστό 15 % των αιτήσεων προέρχεται από τον μη κερδοσκοπικό τομέα. Οι αιτήσεις ταξινόμησης από μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες αντιπροσώπευαν περίπου το 5 % όλων των αιτήσεων.

3.4. Πιστοποιήσεις

Μόνο τρεις αιτήσεις πιστοποίησης είχαν υποβληθεί στον Οργανισμό έως τις 30 Ιουνίου 2013. Δύο αιτήσεις αφορούσαν αποκλειστικά τα δεδομένα ποιότητας, ενώ η τρίτη αίτηση αφορούσε την ποιότητα και τα μη κλινικά δεδομένα. Η ΕΠΘ χορήγησε την πιστοποίηση και στις τρεις περιπτώσεις.

3.5. Επιστημονικές συμβουλές

Έως τις 30 Ιουνίου 2013, ο Οργανισμός είχε παράσχει επιστημονικές συμβουλές για ΦΠΘ σε 93 περιπτώσεις· οι συμβουλές αφορούσαν 65 διαφορετικά προϊόντα. Πάνω από το 60 % των αιτημάτων για επιστημονικές συμβουλές είχε υποβληθεί από τις ΜΜΕ και ένα επιπλέον ποσοστό 6 % ήταν από τον ακαδημαϊκό χώρο. Οι αιτήσεις από μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες αντιπροσώπευαν λιγότερο από το 10 % του συνόλου των αιτήσεων.

Επιπλέον, σημειώνεται ότι επτά από τους δέκα αιτούντες που ζήτησαν άδεια κυκλοφορίας είχαν προγενέστερα ζητήσει επιστημονικές συμβουλές.

4. ΑΝΑΛΥΣΗ

Η συμβολή του κανονισμού ΦΠΘ στον τομέα της δημόσιας υγείας θα μπορούσε να αποτιμηθεί με βάση δύο παραμέτρους: 1) τον βαθμό στον οποίο θα διατίθενται νέα ΦΠΘ στην αγορά της ΕΕ· και 2) τον βαθμό στον οποίο τα εγκεκριμένα ΦΠΘ θα είναι αποτελεσματικά και ασφαλή.

Ενώ δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υπονοούν ότι οι απαιτήσεις του κανονισμού ΦΠΘ δεν είναι αρκετά αυστηρές για να εξασφαλίσουν την καλή ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και το επίπεδο ασφάλειας των αδειοδοτημένων προϊόντων, πρέπει να εξεταστεί αν το υψηλό επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας για την επίτευξη του οποίου σχεδιάστηκε ο κανονισμός υπονομεύεται από την εμπορία προϊόντων που επιδεικνύουν τα χαρακτηριστικά ΦΠΘ τα οποία διατίθενται στην αγορά εκτός του πλαισίου του κανονισμού ΦΠΘ (π.χ. σύμφωνα με το κανονιστικό πλαίσιο που ισχύει για τους ιστούς και τα κύτταρα, τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα ή άλλα).

Επιπλέον, πρέπει να εξεταστεί εάν υπάρχει περιθώριο για τη διευκόλυνση της διάθεσης περισσότερων ΦΠΘ στους ασθενείς.

4.1. Ο αντίκτυπος των ΦΠΘ στη διαθεσιμότητα υφισταμένων ΦΠΘ

4.1.1 Προηγμένες θεραπείες διαθέσιμες στην ΕΕ πριν από τον κανονισμό ΦΠΘ

Υπήρξε δύσκολο να συγκεντρωθούν ακριβή αριθμητικά στοιχεία σχετικά με τον αριθμό των φαρμάκων προηγμένων θεραπειών που κυκλοφορούσαν στην αγορά της ΕΕ πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν

¹³ Η διαδικασία ταξινόμησης ήταν εν εξελίξει για τις υπόλοιπες έξι αιτήσεις.

μέρει από τις εγγενείς δυσκολίες που συνεπάγεται η εφαρμογή του ορισμού των ΦΠΘ (βλέπε Τμήμα 4.3).

Τα κράτη μέλη ανέφεραν ότι 31 ΦΠΘ κυκλοφορούσαν νόμιμα στην αγορά της ΕΕ πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ.¹⁴ Αυτός ο αριθμός πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με επιφύλαξη, δεδομένου ότι, αφενός, για το ίδιο προϊόν μπορεί να υποβάλουν στοιχεία περισσότερα του ενός κράτη μέλη και, αφετέρου, ενδεχομένως να μη μπόρεσαν όλα τα κράτη μέλη να υποβάλουν στοιχεία. Ακόμα και μεταξύ των κρατών μελών που υπέβαλαν δήλωση, δεν αποκλείεται να μην είναι πλήρη τα δηλωθέντα αριθμητικά στοιχεία, επειδή ορισμένα προϊόντα μπορεί να έχουν διατεθεί στην αγορά ως ιστοί/κύτταρα ή ιατροτεχνολογικά προϊόντα, παρά το γεγονός ότι μπορούν εν δυνάμει να εμπίπτουν στον ορισμό των ΦΠΘ.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένα κράτη μέλη επισήμαναν ότι δεν υπήρχαν ΦΠΘ στο έδαφός τους πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ, αφού είναι πιο σύνηθες να μην υπάρχουν τα εν λόγω προϊόντα στα μικρότερα κράτη μέλη.

4.1.2 Προηγμένες θεραπείες μετά την έναρξη ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ

Ο χαμηλός αριθμός αιτήσεων για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας που έλαβε ο Οργανισμός (βλέπε Τμήμα 3.2) δείχνει ότι πολλοί από τους δημιουργούς των ΦΠΘ τα οποία κυκλοφορούσαν στην αγορά πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ δεν υπέβαλαν αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που κοινοποιήθηκαν από τα κράτη μέλη, περίπου 60 παρεκκλίσεις από την υποχρέωση απόκτησης άδειας κυκλοφορίας πριν από την εμπορία προηγμένων θεραπειών είχαν χορηγηθεί έως τον Απρίλιο του 2012.¹⁵ Οι παρεκκλίσεις εγκρίθηκαν βάσει του άρθρου 3 παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83 (επονομαζόμενη «απαλλαγή νοσοκομείων»), καθώς και σύμφωνα με άλλες διατάξεις της οδηγίας, κυρίως το άρθρο 5.¹⁶

Συνεπώς, οι συνέπειες της έναρξης ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ για τη διαθεσιμότητα προγενέστερα διαθέσιμων θεραπειών είναι δύσκολο να καθοριστούν στην πράξη.

Αφενός, ένας σημαντικός αριθμός των υφιστάμενων ΦΠΘ εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται χωρίς άδεια κυκλοφορίας δυνάμει των παρεκκλίσεων που χορηγούνται από τα κράτη μέλη (απαλλαγή νοσοκομείων ή άλλα).

Αφετέρου, τα περισσότερα ΦΠΘ τα οποία, όπως δήλωσαν τα κράτη μέλη, υπήρχαν στην αγορά στο έδαφός τους πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ ήταν προϊόντα που περιείχαν κύτταρα χονδρίτου ιστού (τα 16 από τα 31). Επειδή η άδεια κυκλοφορίας με βάση τον κανονισμό ΦΠΘ ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη και δεδομένου ότι για προϊόντα που περιείχαν κύτταρα χονδρίτου ιστού εκδόθηκαν δύο άδειες κυκλοφορίας, η εφαρμογή του κανονισμού ΦΠΘ μπορεί να έχει οδηγήσει πράγματι σε ευρύτερη κάλυψη του εδάφους της ΕΕ με τα εν λόγω προϊόντα.

¹⁴ Συλλογή δεδομένων από έρευνες που διεξήχθησαν από τον EMA το 2007 και το 2009.

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

¹⁶ Το άρθρο 5 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83 ορίζει ότι ένα κράτος μέλος μπορεί να εξαιρέσει από τις διατάξεις της οδηγίας τα φάρμακα που χορηγήθηκαν κατόπιν αίτησης για έγκριση ατομικής προσωρινής πρώιμης πρόσβασης σε φάρμακα, τα οποία παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τις προδιαγραφές εγκεκριμένου επαγγελματία του τομέα της υγείας και προορίζονται να χορηγηθούν σε συγκεκριμένο ασθενή του, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη.

4.2. Απαλλαγή νοσοκομείων

Ο κανονισμός ΦΠΘ παρέχει στα κράτη μέλη τη δυνατότητα να επιτρέπουν τη χρήση των επί παραγγελία παρασκευασμένων ΦΠΘ σε έκτακτη βάση χωρίς άδεια κυκλοφορίας, υπό τον όρο ότι το προϊόν χρησιμοποιείται για συγκεκριμένους ασθενείς σε νοσοκομείο και υπό την επαγγελματική ευθύνη ιατρού.¹⁷ Η επονομαζόμενη απαλλαγή νοσοκομείων απαιτεί να εφαρμόζονται οι εθνικές απαιτήσεις όσον αφορά την ποιότητα, την ιχνηλασιμότητα και τη φαρμακοεπαγρύπνηση με ισοδύναμο τρόπο όπως οι απαιτήσεις εκείνες που ισχύουν για εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η απαλλαγή νοσοκομείων επιτρέπει στους ασθενείς να λάβουν ΦΠΘ υπό ελεγχόμενες συνθήκες σε περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει εγκεκριμένο φάρμακο. Επιπλέον, διευκολύνει την έρευνα και την ανάπτυξη μεθόδων προηγμένων θεραπειών από μη κερδοσκοπικές οργανώσεις (όπως τα πανεπιστήμια και τα νοσοκομεία) και, συνεπώς, μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο για την απόκτηση στοιχείων πριν να ζητηθεί η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Ωστόσο, από την εμπειρία που έχει αποκτηθεί από την έναρξη ισχύος του κανονισμού, συνάγεται ότι υπάρχει ενδεχομένως κίνδυνος η υπερβολικά ευρεία χρήση της απαλλαγής για νοσοκομεία να αποτρέψει την υποβολή των αιτήσεων για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Συγκεκριμένα, τα ΦΠΘ με άδεια κυκλοφορίας αντιμετωπίζουν υψηλότερο κόστος ανάπτυξης και συντήρησης από τα ΦΠΘ που διατίθενται στο πλαίσιο της νοσοκομειακής απαλλαγής, επειδή η άδεια κυκλοφορίας συνδέεται με αυστηρότερες απαιτήσεις δεδομένων και υποχρεώσεις μετά τη διάθεση στην αγορά. Οι δημιουργοί ΦΠΘ που επιδιώκουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας αντιμετωπίζουν, συνεπώς, ανταγωνιστικό μειονέκτημα σε σχέση με εκείνους που διαθέτουν τα προϊόντα τους στην αγορά μέσω της απαλλαγής νοσοκομείων.

Εάν η απαλλαγή νοσοκομείων καθιερωνόταν στην αγορά προηγμένων θεραπειών, θα υπήρχαν αρνητικές συνέπειες για τη δημόσια υγεία. Πρώτον, οι κλινικές δοκιμές παραμένουν το κύριο μέσο για την απόκτηση αξιόπιστων πληροφοριών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ιδιοτήτων ενός φαρμάκου και η συστηματική χορήγηση πολύπλοκων φαρμάκων στους ασθενείς χωρίς τις δέουσες κλινικές δοκιμές θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τους ασθενείς. Δεύτερον, η συγκέντρωση δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αγωγής θα υπονομεύονταν σοβαρά, επειδή κάθε φορέας θα παρήγαγε πληροφορίες μόνο σχετικά με ένα μικρό αριθμό ασθενών και δεν θα υπήρχε διαβίβαση των πληροφοριών στις αρχές άλλου κράτους μέλους στο οποίο μπορεί να χρησιμοποιείται ο ίδιος τύπος προϊόντος στο πλαίσιο της απαλλαγής νοσοκομείων. Επιπλέον, η αγωγή δεν θα παρέχεται σε όλους τους ασθενείς σε όλη την ΕΕ.

Ως εκ τούτου, είναι αναγκαίο να επιτευχθεί ισορροπία μεταξύ, αφενός, της ανάγκης να εξασφαλιστεί ότι τα ΦΠΘ θα διατίθενται στους ασθενείς μόνον αφού έχει αποδειχθεί επαρκώς η ποιότητα, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους, και, αφετέρου, της ανάγκης να διευκολυνθεί η έγκαιρη πρόσβαση σε νέες θεραπείες σε περίπτωση που δεν ικανοποιούνται οι ιατρικές ανάγκες.

Στο πλαίσιο της δημόσιας διαβούλευσης εντοπίστηκε, επίσης, ως ανησυχητικό στοιχείο η έλλειψη εναρμόνισης όσον αφορά τους όρους που απαιτούνται από τα κράτη μέλη για την εφαρμογή της απαλλαγής. Ο τρόπος με τον οποίο

¹⁷ Άρθρο 28 παράγραφος 2 του κανονισμού ΦΠΘ βάσει του οποίου τροποποιήθηκε το άρθρο 3 της οδηγίας 2001/83.

χρησιμοποιείται η παρέκκλιση αυτή είναι πολύ διαφορετικός στα κράτη μέλη, εν μέρει λόγω των διαφορετικών προσεγγίσεων όσον αφορά την έννοια «έκτακτη χρήση». Για παράδειγμα, η έννοια «έκτακτη χρήση» ερμηνεύεται κατά λέξη σε ορισμένα κράτη μέλη στα οποία ο μέγιστος αριθμός των ασθενών είναι σταθερός, ενώ σε άλλα δεν υπάρχει όριο και η παρέκκλιση εφαρμόζεται κατά περίπτωση.

Η διασαφήνιση των όρων υπό τους οποίους είναι δυνατή η απαλλαγή των νοσοκομείων και των συναφών απαιτήσεων θα μπορούσε να συμβάλει στη βελτίωση της λειτουργίας της εσωτερικής αγοράς στον τομέα των προηγμένων θεραπειών. Στο πλαίσιο αυτό πρέπει να δοθεί η δέουσα προσοχή στην κοινοποίηση των αποτελεσμάτων, ιδιαίτερα των αρνητικών αποτελεσμάτων, έτσι ώστε οι ασθενείς να μην εκτίθενται άσκοπα σε μη ασφαλείς/αναποτελεσματικές αγωγές.

Άλλα θέματα που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την πρόσθετη διευκρίνιση περιλαμβάνουν:

- τον ρόλο των διατάξεων παρέκκλισης της οδηγία 2001/83/EK, εκτός από την απαλλαγή νοσοκομείων (ιδίως το άρθρο 5 παράγραφος 1) στο πλαίσιο των ΦΠΘ, και
- τον ρόλο των δεδομένων που παράγονται από τη χρήση ενός προϊόντος δυνάμει της απαλλαγής νοσοκομείων στο πλαίσιο της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

4.3. Πεδίο εφαρμογής του κανονισμού και ταξινόμηση των ΦΠΘ

4.3.1 Πεδίο εφαρμογής του κανονισμού ΦΠΘ

Τρεις τύποι φαρμάκων θεωρούνται ΦΠΘ: τα φάρμακα γονιδιακής θεραπείας, τα φάρμακα σωματοκυτταρικής θεραπείας και τα προϊόντα μηχανικής ιστών. Η εκτίμηση του αν ένα φάρμακο εμπίπτει σε μία από τις κατηγορίες αυτές μπορεί να συνεπάγεται σύνθετες επιστημονικές αποφάσεις. Συγκεκριμένα, το ερώτημα σχετικά με το αν ο χειρισμός ζώσας ύλης πρέπει να θεωρηθεί ως ουσιώδης μπορεί να είναι δύσκολο να απαντηθεί. Ακόμη και το ερώτημα αν τα κύτταρα ή οι ιστοί προορίζονται να εκπληρώσουν τον ίδιο σκοπό τόσο στον δότη όσο και στον λήπτη μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι δύσκολο να απαντηθεί (π.χ. υλικό μυελού των οστών).

Η εμπειρία από την εφαρμογή των ορισμών των διαφόρων κατηγοριών ΦΠΘ από την ΕΠΘ δείχνει ότι ορισμένες πτυχές του ορισμού θα μπορούσαν να αποσαφηνιστούν περαιτέρω για να διασφαλιστεί η καλύτερη αντιστοίχιση των νομικών ορισμών με την υποκείμενη επιστημονική πραγματικότητα.

Επιπλέον, επειδή οι προηγμένες θεραπείες αποτελούν θεματικό τομέα που υπόκειται σε ραγδαία επιστημονική πρόοδο, είναι αναγκαίο να επανεξετάζονται συνεχώς οι ορισμοί της γονιδιακής θεραπείας, της σωματοκυτταρικής θεραπείας και των προϊόντων μηχανικής ιστών. Εμφανίζονται συνεχώς νέα καινοτόμα προϊόντα, τα οποία δεν καλύπτονται σαφώς από τις ισχύουσες διατάξεις. Για παράδειγμα, η ανάπτυξη συσκευών με τις οποίες καθίσταται δυνατή η συλλογή κυττάρων ή ιστών, η επεξεργασία τους σε κλειστό περιβάλλον και η επανέγχυση τους στον δότη στο πλαίσιο της ίδιας διαδικασίας εγείρει ερωτήματα ως προς τον τρόπο με τον οποίο θα πρέπει να ρυθμίζονται οι αγωγές αυτές (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μη ομόλογης χρήσης).

4.3.2 Ταξινόμηση

Ένας αυξανόμενος αριθμός καινοτόμων βιολογικών προϊόντων παρουσιάζει χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν ενδεχομένως να εμπίπτουν στο πεδίο διαφόρων

κανονιστικών καθεστώτων (π.χ. φάρμακα, ιατροτεχνολογικά βοηθήματα, καλλυντικά, ή ιστοί και κύτταρα). Η σαφήνεια όσον αφορά το καθεστώς που ισχύει για τα νέα προϊόντα είναι απαραίτητη, προκειμένου να επιτευχθεί το κατάλληλο επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας. Επιπλέον, οι δημιουργοί ΦΠΘ χρειάζονται επίσης σαφή κατανόηση του κανονιστικού πλαισίου που θα ισχύει για τα προϊόντα τους, έτσι ώστε η διαδικασία ανάπτυξης να μπορεί να προσαρμόζεται ανάλογα με τις σχετικές απαιτήσεις.

Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στις οποίες οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών είχαν καταλήξει σε διαφορετικά συμπεράσματα ως προς το εάν ένα προϊόν πρέπει να θεωρείται ΦΠΘ ή όχι. Οι διαφορές που υφίστανται σε όλη την ΕΕ σχετικά με την ταξινόμηση των ΦΠΘ θεωρήθηκαν επίσης ανησυχητικές στη δημόσια διαβούλευση που πραγματοποιήθηκε από τις υπηρεσίες της Επιτροπής κατά την εκπόνηση της παρούσας έκθεσης.

Το γεγονός ότι το ίδιο προϊόν μπορεί να υπόκειται σε διαφορετικές απαιτήσεις σε όλη την ΕΕ συνεπάγεται ότι το επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας είναι διαφορετικό ανάλογα με τον τόπο κατοικίας του ασθενούς. Το ενδεχόμενο να διατίθεται το ίδιο προϊόν στην αγορά στο πλαίσιο διαφορετικών ρυθμιστικών καθεστώτων δεν είναι μόνο ανεπιθύμητο από άποψη της δημόσιας υγείας, αλλά υπονομεύει τα κίνητρα για την ανάπτυξη ΦΠΘ. Πρώτον, η αβεβαιότητα ως προς το δυναμικό της αγοράς για ένα προϊόν αποθαρρύνει τις επενδύσεις. Δεύτερον, οι αποκλίνουσες ταξινομήσεις του ίδιου προϊόντος προκαλούν στρέβλωση του ανταγωνισμού μεταξύ των παρασκευαστών. Τέλος, η εφαρμογή των διαφόρων κανονιστικών απαιτήσεων σε ολόκληρη την ΕΕ παρεμποδίζει την ελεύθερη κυκλοφορία των εν λόγω προϊόντων.

Ο κανονισμός ΦΠΘ ανέθεσε στον Οργανισμό το καθήκον να παρέχει επιστημονικές συστάσεις σχετικά με τις ταξινομήσεις προηγμένων θεραπειών. Οι συμβουλές παρέχονται δωρεάν και δεν είναι δεσμευτικές.

Ο μηχανισμός ταξινόμησης που προβλέπεται από τον κανονισμό ΦΠΘ παρουσιάζει δύο πλεονεκτήματα. Πρώτον, η κεντρική αξιολόγηση εξασφαλίζει μια ενιαία άποψη σε ολόκληρη την ΕΕ και παρέχει βεβαιότητα. Δεύτερον, το γεγονός ότι η υπηρεσία παρέχεται δωρεάν ώθησε μικρές εταιρείες να χρησιμοποιήσουν τον μηχανισμό αυτόν (βλέπε Τμήμα 3.3). Κατά την άποψη της Επιτροπής, αυτό το αποτέλεσμα είναι θετικό καθώς μπορεί να συμβάλλει ώστε να διασφαλιστεί ότι η διαδικασία ανάπτυξης των προϊόντων αυτών να σχεδιάζεται σε πρώιμο στάδιο με τρόπο ώστε να μεγιστοποιηθούν οι πιθανότητες για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Ωστόσο, ο σημερινός μηχανισμός ταξινόμησης εμφανίζει ορισμένες αδυναμίες. Πρώτον, το συμπέρασμα της ΕΠΘ ότι ένα προϊόν που αποτελεί ΦΠΘ μπορεί να μη ληφθεί υπόψη από τον δημιουργό ο οποίος αποφασίζει να διαθέσει στο εμπόριο το προϊόν χωρίς τη δημιουργία δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και/ή χωρίς να πληροί τις απαιτήσεις ασφάλειας και φαρμακοεπαγρύπνησης που αποτελούν τυπικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων. Άλλος ένας περιορισμός του σημερινού συστήματος είναι ότι οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών δεν έχουν τη δυνατότητα να ζητήσουν την άποψη της ΕΠΘ όταν βρίσκονται αντιμέτωποι με το ερώτημα αν ένα προϊόν θα πρέπει να θεωρείται ΦΠΘ.

4.4. Απαιτήσεις για την άδεια κυκλοφορίας των ΦΠΘ

4.4.1 Γενικά ζητήματα

Ο κανονισμός ΦΠΘ βασίζεται στις διαδικασίες, τις έννοιες και τις απαιτήσεις που έχουν καθοριστεί για τα φάρμακα που παρασκευάζονται με χημικές ουσίες. Ωστόσο, τα ΦΠΘ παρουσιάζουν πολύ διαφορετικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, σε αντίθεση με τα φάρμακα που βασίζονται σε χημικές ουσίες, η έρευνα για προηγμένες θεραπείες πραγματοποιείται -ως επί το πλείστον- από πανεπιστήμια, μη κερδοσκοπικές οργανώσεις και ΜΜΕ, που διαθέτουν μόνο περιορισμένους οικονομικούς πόρους και συχνά δεν υπόκεινται στο ρυθμιστικό σύστημα που διέπει τα φάρμακα.

Η οδηγία 2009/120/ΕΚ της Επιτροπής προβλέπει προσαρμοσμένες απαιτήσεις όσον αφορά τις πληροφορίες που οι υποψήφιοι πρέπει να παράσχουν κατά την υποβολή αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ενός ΦΠΘ. Επίσης, προβλέπεται η δυνατότητα να εφαρμόζεται μια προσέγγιση με βάση τους κινδύνους προκειμένου να καθορίζονται τα ποιοτικά, μη κλινικά και κλινικά δεδομένα.

Ωστόσο, όπως προέκυψε από τη δημόσια διαβούλευση, επικρατεί ευρέως η άποψη ότι θα πρέπει να εφαρμόζεται μεγαλύτερη ευελιξία, ιδίως στον τομέα της ποιότητας, με σκοπό να διασφαλίζεται ότι στις απαιτήσεις αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας λαμβάνονται δεόντως υπόψη η επιστημονική πρόοδος και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ΦΠΘ. Την άποψη αυτή συμμερίζονταν οι ερωτηθέντες που αντιπροσωπεύουν τη βιομηχανία, τους ασθενείς, τα νοσοκομεία, τους ακαδημαϊκούς κύκλους και τις μη κερδοσκοπικές οργανώσεις.

Εκτός από τις πιθανές ειδικές προσαρμογές των απαιτήσεων για δεδομένα ποιότητας ή αποτελεσματικότητας/ασφάλειας, έχει προταθεί ότι, για να καταστεί δυνατή η χρήση προηγμένων θεραπειών, πρέπει επίσης να διερευνηθούν εναλλακτικές προσεγγίσεις για τη μείωση του ρυθμιστικού κόστους. Έτσι, σε πολλές απαντήσεις στο πλαίσιο της δημόσιας διαβούλευσης προτείνεται η θέσπιση άδειας κυκλοφορίας που χορηγείται με βάση τα περιορισμένα στοιχεία που πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιορισμένο πλαίσιο, ιδίως σε περίπτωση που δεν ικανοποιούνται οι ιατρικές ανάγκες. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν σχετικά με χρήσεις σε αυστηρό πλαίσιο θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια για την επέκταση της άδειας κυκλοφορίας μέχρι ότου καταστεί τυποποιημένη άδεια.

4.4.2 Η περίπτωση αυτόλογων ΦΠΘ

Στην περίπτωση αυτόλογων προϊόντων οι ιστοί και/ή τα κύτταρα που έχουν συλλεχθεί από ασθενή, στη συνέχεια υφίστανται επεξεργασία ή πολλαπλασιάζονται και, τέλος, εισάγονται εκ νέου στον ίδιο ασθενή. Το αρχικό υλικό (δηλαδή τα κύτταρα/οι ιστοί) είναι διαφορετικό για κάθε ασθενή και, κατά συνέπεια, η διαδικασία παρασκευής αυτών των προϊόντων έχει ειδικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ωστόσο, δεν αντιμετωπίζουν όλα τα αυτόλογα προϊόντα τις ίδιες προκλήσεις παρασκευής. Στο πλαίσιο αυτό, είναι σκόπιμο να γίνεται διάκριση μεταξύ δύο διαφορετικών σεναρίων. Αφενός, υπάρχουν αυτόλογα προϊόντα στα οποία οι ιστοί/τα κύτταρα του ασθενούς μεταφέρονται σε φαρμακευτική εταιρεία και το τελικό φάρμακο παραδίδεται στο νοσοκομείο για εμφύτευση/έγχυση στον ίδιο ασθενή. Τα ΦΠΘ ChondroCelect, MACI και Provenge, τα οποία έλαβαν κεντρική άδεια κυκλοφορίας, αποτελούν παραδείγματα τέτοιου είδους αυτόλογων ΦΠΘ. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν περιπτώσεις όπου τα κύτταρα/ιστοί υφίστανται

επεξεργασία στο νοσοκομείο (π.χ. μέσω ιατροτεχνολογικών προϊόντων που αναπτύχθηκαν για τον διαχωρισμό και τον χειρισμό κυττάρων) πριν από την εκ νέου χορήγηση στον ίδιο τον ασθενή.

Στο πλαίσιο της δημόσιας διαβούλευσης ορισμένοι ερωτηθέντες έκριναν ότι τα αυτόλογα ΦΠΘ δεν πρέπει να ρυθμίζονται όπως τα φάρμακα. Ενώ η προσέγγιση αυτή θα μείωνε τις δαπάνες ανάπτυξης που συνδέονται με τη χρήση των εν λόγω προϊόντων, κατά την άποψη της Επιτροπής, η ανάγκη διασφάλισης του κατάλληλου επιπέδου προστασίας της δημόσιας υγείας θα πρέπει να υπερισχύει των οικονομικών λόγων.

Η ρύθμιση των εν λόγω προϊόντων ως φαρμάκων εξασφαλίζει ότι η σχέση κινδύνου-οφέλους κρίνεται θετικά από ανεξάρτητο και υψηλής ειδίκευσης φορέα, ότι οι ασθενείς παρακολουθούνται μετά την αγωγή, και ότι οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της αγωγής μπορούν να γνωστοποιηθούν στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (όχι μόνο όσον αφορά την ασφάλεια, αλλά και την αποτελεσματικότητα).

Ωστόσο, είναι σημαντικό οι απαιτήσεις που αφορούν τα αυτόλογα προϊόντα να είναι αναλογικές και προσαρμοσμένες στα ειδικά χαρακτηριστικά τους. Η απαίτηση από τα αυτόλογα προϊόντα που παρασκευάζονται στο νοσοκομείο να συμμορφώνονται πριν από τη χορήγηση στον ασθενή με τους ποιοτικούς ελέγχους και τις κατασκευαστικές απαιτήσεις των τυποποιημένων φαρμάκων που βασίζονται σε χημικές ουσίες θα παρεμπόδιζε την ανάπτυξη αυτών των θεραπειών στην πράξη, επειδή θα απαιτούνταν πιστοποιητικά αποδέσμευσης των παρτίδων ανά αγωγή και θα απαιτούνταν άδεια παρασκευής ανά νοσοκομείο.

4.4.3 Η περίπτωση των συνδυασμένων ΦΠΘ

Το συνδυασμένο ΦΠΘ αποτελεί ΦΠΘ που περιέχει βιώσιμα κύτταρα ή ιστούς και ενσωματώνει ένα ή περισσότερα ιατροτεχνολογικά προϊόντα (-ων) ως αναπόσπαστο μέρος του προϊόντος. Τα ΦΠΘ που ενσωματώνουν ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν αλλά περιέχουν μη βιώσιμα κύτταρα ή ιστούς είναι επίσης συνδυασμένα ΦΠΘ, εάν η δράση των κυττάρων/ιστών στο ανθρώπινο σώμα έχει πρωταρχική σημασία σε σχέση με αυτό το προϊόν.

Βάσει των ισχυόντων κανόνων, η τελική επιστημονική αξιολόγηση του συνδυασμένου ΦΠΘ αναλαμβάνεται από την ΕΠΘ. Ωστόσο, όσον αφορά το ιατροτεχνολογικό προϊόν, ο Οργανισμός πρέπει να στηρίζεται στην αξιολόγηση των κοινοποιημένων οργανισμών (εάν υπάρχει). Εάν δεν διατίθεται εκτίμηση από τους κοινοποιημένους οργανισμούς, ο Οργανισμός είναι κατ' αρχήν υποχρεωμένος να συμβουλευτεί έναν από αυτούς, εκτός αν η ΕΠΘ θεωρεί ότι δεν είναι απαραίτητο.

Η δημόσια διαβούλευση έδειξε ότι η ξεχωριστή αξιολόγηση του ιατροτεχνολογικού προϊόντος και του φαρμάκου θεωρείται ευρέως υπέρμετρη επιβάρυνση όταν το ιατροτεχνολογικό προϊόν δεν διατίθεται ξεχωριστά στο εμπόριο. Επομένως, υπήρξε ισχυρή στήριξη της αρχής ενιαίας αξιολόγησης (από την ΕΠΘ) των ΦΠΘ όταν το ιατροτεχνολογικό προϊόν είναι αναπόσπαστο μέρος του προϊόντος (δηλαδή όλα τα συνδυασμένα ΦΠΘ). Επιπλέον, η δημόσια διαβούλευση έδειξε ότι τα ενδιαφερόμενα μέρη δυσκολεύονται να κατανοήσουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του Οργανισμού και των κοινοποιημένων φορέων στην πράξη.

Επίσης, έχει εντοπιστεί ο κίνδυνος ότι το ισχύον πλαίσιο παρέχει κίνητρα στους δημιουργούς ΦΠΘ να χρησιμοποιούν τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα που έχουν ήδη άδεια λειτουργίας (ακόμη και αν η άδεια είναι για χρήση διαφορετική από την προβλεπόμενη χρήση στο συνδυασμένο ΦΠΘ) αντί για την ανάπτυξη νέων,

καλύτερα στοχοθετημένων ιατροτεχνολογικών προϊόντων. Αυτός ο τρόπος δράσης μπορεί να προκύψει από την αντίληψη ότι η επιλογή ενός ιατροτεχνολογικού προϊόντος με τη σήμανση CE θα διευκολύνει την κανονιστική διαδικασία.

4.5. Διαδικασία για την άδεια κυκλοφορίας

Ο κανονισμός ΦΠΘ απαιτεί οι αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας όσον αφορά τις προηγμένες θεραπείες να υποβάλλονται στον Οργανισμό. Στην επιστημονική αξιολόγηση αυτών συμβάλλουν έως και πέντε επιτροπές. Συγκεκριμένα:

- i) η ΕΠΘ αξιολογεί την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και γνωμοδοτεί προς την επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση («CHMP»).
- ii) η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση («CHMP») εκδίδει γνώμη η οποία διαβιβάζεται στην Επιτροπή.
- iii) η επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνησης - εκτίμηση της επικινδυνότητας («PRAC») παρέχει συστάσεις στην CHMP σχετικά με ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης.
- iv) η παιδιατρική επιτροπή («PDCO») παρεμβαίνει σε πτυχές που συνδέονται με τις υποχρεώσεις που επιβάλλονται βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου.¹⁸ και
- v) η επιτροπή για τα ορφανά φάρμακα («COMP») παρέχει επιστημονικές γνωμοδοτήσεις στην Επιτροπή σχετικά με τις πτυχές που συνδέονται με την εφαρμογή των κινήτρων για ορφανά φάρμακα (συνεπώς, η επιτροπή αυτή εμπλέκεται μόνον αν ο αιτών επιδιώκει αναγνώριση ενός φάρμακου ως ορφανού).

Η τρέχουσα διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας έχει αποδειχθεί δύσχρηστη στην πράξη και αποτελεί επίσης πρόκληση για τους μελλοντικούς αιτούντες, οι οποίοι είναι συνήθως οντότητες που δεν υπόκεινται στην κεντρική διαδικασία για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας. Από την άποψη αυτή, η δημόσια διαβούλευση έδειξε ότι η διαδικασία αξιολόγησης των ΦΠΘ στον Οργανισμό θεωρήθηκε υπερβολικά επαχθής, ιδίως για τις ΜΜΕ και τις μη κερδοσκοπικές οργανώσεις.

Εν κατακλείδι, η πείρα που αποκτήθηκε από την έναρξη ισχύος του κανονισμού ΦΠΘ δείχνει ότι υπάρχουν περιθώρια να απλουστευθεί η διαδικασία για την αξιολόγηση των ΦΠΘ. Η απλούστευση της διαδικασίας αυτής θα πρέπει όχι μόνο να εξασφαλίζει οφέλη για τους μελλοντικούς αιτούντες, αλλά θα πρέπει επίσης να εξασφαλίζει ότι υπάρχει αξιόπιστη αξιολόγηση των εν λόγω σύνθετων προϊόντων και σαφή κατανομή αρμοδιοτήτων στο εσωτερικό του Οργανισμού για το έργο αυτό.

4.6. Πιστοποίηση

Η πιστοποίηση των δεδομένων ποιότητας και των μη κλινικών δεδομένων από τον Οργανισμό ήταν ένα νέο μέσο το οποίο έχει σχεδιαστεί για να βοηθήσει τις ΜΜΕ να προσελκύσουν επενδύσεις/να αποκτήσουν έσοδα για την ανάπτυξη ΦΠΘ. Αναλογικά με τις μειώσεις που εφαρμόζονται στην περίπτωση παροχής

¹⁸

Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα παιδιατρικά φάρμακα και για την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 1768/92, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1).

επιστημονικών συμβουλών, ο Οργανισμός εφάρμοσε μείωση των τελών κατά 90% στις αιτήσεις πιστοποίησης από MME.¹⁹

Ωστόσο, ο πολύ χαμηλός αριθμός αιτήσεων που υποβλήθηκαν για τη χορήγηση πιστοποιήσεων αποτελεί απογοητευτικό γεγονός. Η λιγοστή χρήση της διαδικασίας πιστοποίησης μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει με την εξαίρεση των μη εμπορικών οντοτήτων από το σύστημα πιστοποίησης. Η επέκταση της κατηγορίας των αιτούντων που θα μπορούσαν να υποβάλλουν αίτηση για πιστοποίηση θα μπορούσε να βοηθήσει, επομένως, στην αύξηση της αξίας του μέσου αυτού.

Επιπλέον, από τα αποτελέσματα της δημόσιας διαβούλευσης και της έρευνας που πραγματοποιήθηκαν από τον EMA²⁰ προκύπτει ότι η αξία της πιστοποίησης θα μπορούσε να αυξηθεί εάν επέρχονταν ορισμένες τροποποιήσεις, όπως η διευκρίνιση της σχέσης μεταξύ της πιστοποίησης και της διαδικασίας χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, ή η επέκταση του συστήματος πιστοποίησης για την κάλυψη άλλων μερών του φακέλου (π.χ. κλινικές πτυχές).

4.7. Επιστημονικές συμβουλές

Οι έγκαιρες επαφές μεταξύ των παρασκευαστών των ΦΠΘ και των αρχών είναι σημαντικές για να εξασφαλιστεί ο καλύτερος δυνατός σχεδιασμός των δραστηριοτήτων ανάπτυξης του προϊόντος, ώστε να μεγιστοποιηθούν οι ευκαιρίες για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Ιδιαίτερα σημαντικό για τους δημιουργούς ΦΠΘ που δεν είναι εξοικειωμένοι με τις διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στην αγορά είναι να κατανοήσουν, από το αρχικό στάδιο της ανάπτυξης του προϊόντος, τις απαιτήσεις που είναι απαραίτητες για να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος.

Ως κίνητρο για τους δημιουργούς των ΦΠΘ να συζητήσουν την ανάπτυξη των προϊόντων τους με τον Οργανισμό, ο κανονισμός ΦΠΘ προβλέπει σημαντικές μειώσεις των τελών για τις αιτήσεις παροχής επιστημονικών συμβουλών. Η έκπτωση ανέρχεται στο 90 % στην περίπτωση των MME.

Ο μεγάλος αριθμός αιτήσεων για την παροχή επιστημονικών συμβουλών που έχει λάβει ο Οργανισμός κατά την περίοδο που εξετάζεται στην παρούσα έκθεση αποτελεί θετική εξέλιξη, η οποία μπορεί να συμβάλει στην επιτυχή μετάβαση από το στάδιο της έρευνας στην παραγωγή φαρμάκων. Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι οι περισσότερες αιτήσεις για την παροχή επιστημονικών συμβουλών προέρχονταν από MME (βλέπε Τμήμα 3.5). Η μεγάλη έκπτωση που εφαρμόζεται στις MME, ως εκ τούτου, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.

Αντίθετα, ο αποκλεισμός ορισμένων μη κερδοσκοπικών οργανισμών από το τέλος των κινήτρων έχει εντοπιστεί στο πλαίσιο της δημόσιας διαβούλευσης ως μειονέκτημα. Το μικρό ποσοστό των αιτημάτων για επιστημονικές συμβουλές που προέρχονται από τον ακαδημαϊκό χώρο (6 %) δείχνει ότι μια μείωση των τελών ανάλογη με αυτή που εφαρμόζεται για τις MME θα μπορούσε να ενθαρρύνει τους ερευνητές που εργάζονται σε ακαδημαϊκό χώρο (ή σε άλλο μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα πλαίσιο) να ζητούν επιστημονικές συμβουλές από τον Οργανισμό.

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

4.8. Κίνητρα με τη μείωση των τελών που αφορούν την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και τις υποχρεώσεις μετά τη διάθεση στην αγορά

Τα τέλη που συνδέονται με την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και τις δραστηριότητες μετά την κυκλοφορία ενός προϊόντος (κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη χορήγηση της άδειας) μειώθηκαν κατά 50 % για τις ΜΜΕ και τα νοσοκομεία, αν υπήρχε συμφέρον για τη δημόσια υγεία από το οικείο ΦΠΘ. Αυτές οι μειώσεις τελών, ωστόσο, ήταν περιορισμένες χρονικά και δεν εφαρμόζονται πλέον.

Είναι δύσκολο να συναχθούν γενικά συμπεράσματα σχετικά με τις επιπτώσεις των εν λόγω κινήτρων, αφού μόνο δύο άδειες κυκλοφορίας είχαν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου ισχύος τους. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, το κόστος που συνδέεται με δραστηριότητες μετά τη διάθεση στην αγορά μπορεί να είναι πολύ σημαντικό, ιδίως εάν επιβάλλονται πολυάριθμες υποχρεώσεις μετά τη διάθεση στην αγορά. Αυτές οι δαπάνες μπορούν να είναι υπέρογκες από οικονομική άποψη για τις μικρές επιχειρήσεις, ιδίως έως ότου το φάρμακο να είναι σε θέση να παράγει έσοδα (δηλαδή ενόσω εκκρεμεί η συμφωνία των εθνικών αρμοδίων φορέων σχετικά με τις διαδικασίες επιστροφής των δαπανών).

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι προηγμένες θεραπείες έχουν τη δυνατότητα να προσφέρουν μεγάλα οφέλη στους ασθενείς. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά άγνωστα σημεία και, ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να τεθούν σε εφαρμογή επαρκείς έλεγχοι ώστε να προληφθούν οι δυσμενείς συνέπειες για τη δημόσια υγεία.

Ο κανονισμός ΦΠΘ προστατεύει τους ασθενείς με την απαίτηση να πραγματοποιείται η ανεξάρτητη επανεξέταση του ΦΠΘ από τους καλύτερους διαθέσιμους εμπειρογνώμονες στην ΕΕ σύμφωνα με υψηλά πρότυπα ποιότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας πριν από τη διάθεση του προϊόντος στους ασθενείς.

Ωστόσο, οι πολύ επαχθείς απαιτήσεις θα μπορούσαν να έχουν δυσμενείς συνέπειες για τη δημόσια υγεία, δεδομένου ότι θα μπορούσαν να αποτρέψουν την ανακάλυψη έγκυρων θεραπειών για ιατρικές ανάγκες που δεν καλύπτονται. Η ρύθμιση του τομέα αυτού θα συμβάλει στη δημιουργία συνθηκών που διευκολύνουν την εμφάνιση νέων φαρμάκων, εξασφαλίζοντας, παράλληλα, υψηλό επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας. Είναι επίσης σημαντικό το ρυθμιστικό πλαίσιο να είναι προσαρμοσμένο στην ταχεία επιστημονική πρόοδο.

Με βάση την πείρα που έχει αποκτηθεί από την έναρξη ισχύος του κανονισμού, μπορούν να διαπιστωθούν ορισμένες δυνατότητες που θα βοηθήσουν στη μετατροπή της έρευνας σε ΦΠΘ τα οποία θα είναι στη διάθεση των ασθενών σε όλη την ΕΕ, διατηρώντας παράλληλα ένα υψηλό επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας. Στις δυνατότητες αυτές περιλαμβάνονται:

- η αποσαφήνιση του πεδίου εφαρμογής του κανονισμού ΦΠΘ με την εναρμόνιση των υφιστάμενων ορισμών των ΦΠΘ και με την εξέταση του κατάλληλου κανονιστικού πλαισίου για νέα, καινοτόμα προϊόντα που ενδεχομένως να μην καλύπτονται από τις ισχύουσες διατάξεις·
- η εξέταση μέτρων για την αποφυγή ανισοτήτων στην ταξινόμηση των ΦΠΘ στην ΕΕ·

- η αποσαφήνιση των προϋποθέσεων για την εφαρμογή της απαλλαγής νοσοκομείων, καθώς και του ρόλου των δεδομένων που λαμβάνονται από αυτή στο πλαίσιο των διαδικασιών χορήγησης άδειας κυκλοφορίας·
- η αναθεώρηση των απαιτήσεων για τη χορήγηση άδειας των ΦΠΘ με σκοπό να εξασφαλιστεί ότι οι ισχύουσες απαιτήσεις είναι αναλογικές και καλά προσαρμοσμένες στα ειδικά χαρακτηριστικά τους, με ιδιαίτερη προσοχή στα αυτόλογα προϊόντα·
- ο εξορθολογισμός των διαδικασιών χορήγησης αδειών κυκλοφορίας·
- η επέκταση της διαδικασίας πιστοποίησης και η αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ της πιστοποίησης και της διαδικασίας για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας·
- η δημιουργία ευνοϊκότερου περιβάλλοντος για τους δημιουργούς ΦΠΘ που εργάζονται σε ακαδημαϊκό ή μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα πλαίσιο, μεταξύ άλλων, με την προώθηση των έγκαιρων επαφών με τις αρχές μέσω της εφαρμογής της μείωσης του τέλους για την παροχή επιστημονικών συμβουλών και με την επέκταση του συστήματος πιστοποίησης για τους εν λόγω δημιουργούς·
- η εξέταση πιθανών κινήτρων μείωσης των τελών με στόχο τη μείωση των οικονομικών επιπτώσεων που απορρέουν από τις υποχρεώσεις μετά τη διάθεση στην αγορά.