



accademia
nazionale
di medicina

Sezione di Sanità Pubblica
e Management Sanitario



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



WORKSHOP

Terapia cellulare e cell factories

Roma, 16 ottobre 2009

con il patrocinio di
Senato della Repubblica
Camera dei Deputati

Sintesi degli interventi

INDICE

Normativa e legislazione: dall'Europa all'Italia

Cristina Pintus

Trapianto e terapie cellulari: l'interfaccia

Alessandro Nanni Costa

Le sperimentazioni cliniche di Fase I dei prodotti medicinali per terapie avanzate

Maria Cristina Galli, Giovanni Migliaccio, Cintia Carella

Le reti di ricerca

Gianpaolo Braga

Terapie avanzate per malattie genetiche rare: l'esperienza dell'HSR-TIGET

Alessandro Aiuti, Maria Grazia Roncarolo

Laboratorio di terapia cellulare e genica "Stefano Verri"

Ettore Biagi

Il centro cellule staminali e terapia cellulare dell'Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova

Francesco Frassoni, Marina Podestà, Sarah Pozzi, Antonio Uccelli

Le esperienze e le proposte delle strutture pubbliche:

Ospedali Riuniti di Bergamo

Martino Introna, J. Golay

Terapia cellulare e cell factories: l'esperienza del Policlinico di Milano

*Paolo Rebullà, Rosaria Giordano, Francesca Chelli, Valentina Parazzi,
Lorenza Lazzari*

LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE I DEI PRODOTTI MEDICINALI PER TERAPIE AVANZATE

*Maria Cristina Galli, Giovanni Migliaccio e Cintia Carella
Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma*

Lo sviluppo di un nuovo medicinale segue un percorso lungo e complesso che spesso è sintetizzato con la frase “from bench to bedside” (dal bancone di laboratorio al letto del paziente).

Partendo dalle prime osservazioni sperimentali in cui si prospettano promettenti applicazioni terapeutiche, si procede con un'estesa fase pre-clinica nella quale si devono accertare la sicurezza e l'efficacia del medicinale tramite studi “*in vitro*” ed su animali da laboratorio (studi “*in vivo*”). Se i dati sperimentali ottenuti sono sufficienti si procede alle fasi di Sperimentazione clinica: dapprima la fase I, che si prefigge principalmente l'obiettivo di indagare la tossicità del medicinale per determinarne il grado di sicurezza, successivamente le fasi II e III, che mirano a dimostrarne l'efficacia. Parallelamente procede il perfezionamento del processo produttivo del medicinale, prima su scala ridotta e poi su scala industriale.

Il passaggio critico dagli studi preclinici a quelli clinici sull'uomo, deve garantire la massima sicurezza possibile ai soggetti che si sottopongono alla sperimentazione. L'esperienza degli ultimi venti anni ha portato alla standardizzazione di modelli animali convalidati in modo da garantire il più possibile la legittimità dei risultati.

Mentre per le molecole chimiche la “somiglianza” può spesso orientare tali studi, il grado di complessità maggiore dei farmaci “biologici” (anticorpi, enzimi, ormoni, fattori di crescita ecc.) ha richiesto più di un decennio per passare dai primi studi, per quanto promettenti, alla registrazione del prodotto medicinale vero e proprio. Tuttavia oggi, i medicinali biologici (per esempio l'insulina per la cura del diabete) sono una parte ben riconosciuta e standardizzata dei medicinali in generale.

In base alla direttiva europea 2001/20, la sperimentazione clinica nell'uomo deve essere approvata dall'Autorità competente nazionale; tale autorizzazione ha valenza solo locale e quindi, in uno studio che coinvolga più di un paese europeo, saranno necessarie tante autorizzazioni quanti sono i paesi coinvolti. Poiché la direttiva non descrive i requisiti tecnico-scientifici in base ai quali i medicinali possono essere autorizzati per la sperimentazione, ne consegue che talora essi possano variare da paese a paese. La direttiva 2001/20, insieme ad altri tipi di legislazione, prevede inoltre che per la produzione dei farmaci sperimentali siano seguiti gli stessi standard di qualità previsti per i farmaci in commercio. In Italia, l'autorizzazione alla prima sperimentazione sull'uomo (di fase I o First in Man) di un nuovo principio attivo o di una nuova indicazione terapeutica per un principio attivo già noto, è rilasciata dalla “Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di fase I” (DPR 439 del 21 settembre 2001, art.7) istituita presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) a cui partecipano esperti dell'ISS, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed esperti clinici. La legislazione italiana fissa il termine massimo di 60 giorni per il rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione clinica di un nuovo medicinale.

Per favorire un rapido processo di valutazione, un modello standardizzato in accordo con le norme europee dei dati richiesti è presente sul sito web dell'Osservatorio della sperimentazione clinica (AIFA).

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un prodotto medicinale in Europa è regolata dalla Direttiva 2001/83 di cui l'allegato I descrive in modo dettagliato quali dati scientifici, preclinici e clinici, devono essere inclusi nel dossier che viene valutato durante il processo di autorizzazione, fissando così, per tutte le categorie di medicinali, requisiti armonizzati tra i diversi stati europei. La Commissione ed il Parlamento Europeo hanno recentemente promulgato il Regolamento (CE) N. 1394/2007 riguardante i Medicinali per Terapie Avanzate, entrato in vigore in tutta Europa alla fine del 2008. Questo regolamento definisce i medicinali per terapia cellulare, per terapia genica e per ingegneria tissutale come **Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA)** ed affida in esclusiva all'EMA la procedura di AIC, attraverso la creazione di una specifica commissione (Committee for Advanced Therapy, CAT). Lo scopo è di inserire in modo armonizzato questi nuovi medicinali nella legislazione farmaceutica vigente per facilitarne l'ingresso sul mercato europeo, in modo da garantire a tutti i cittadini europei eguale accesso a queste terapie innovative.

Poiché la progettazione di questi nuovi tipi di medicinali richiede conoscenze scientifiche avanzate, per esempio sviluppare tecniche sostanziali di manipolazione cellulare, essa è al momento in gran parte appannaggio di gruppi di ricerca accademici, operanti in un contesto non abituato alla regolamentazione farmaceutica, che tuttavia non può essere elusa.

Infatti il Regolamento 1394/2007, inserendo i PMTA nella cornice legislativa del farmaco e non in quella della medicina trasfusionale o dei trapianti, ha creato non pochi problemi a coloro abituati a sperimentare questi nuovi approcci terapeutici al di fuori del mondo del farmaco, per esempio senza tener conto degli standard di qualità GLP, GMP e GCP. La complessità di questi nuovi medicinali, che, per le loro caratteristiche biologiche e la loro eterogeneità (diversi tipi istologici, varietà di geni, varietà di applicazioni cliniche, ecc.), difficilmente sottostanno a parte dei canoni della sperimentazione preclinica e clinica applicabili ai farmaci tradizionali, ha creato un nuovo scenario e una nuova sfida anche per le autorità competenti per le autorizzazioni nazionali. Ad esempio, la dimostrazione che il bilancio tra beneficio e rischio è favorevole richiede un insieme di informazioni su attività e sicurezza, differenti da quelle richieste per i farmaci tradizionali già in commercio e per le quali potrebbero ancora non essere disponibili i modelli o i metodi sperimentali.

Questo rende possibile un'ampia disparità di criteri e di approcci nello sviluppo delle fasi precliniche e nei criteri di autorizzazione alla sperimentazione clinica sull'uomo.

Quindi l'EMA, in collaborazione con gli esperti delle Autorità Competenti nazionali, ha iniziato già da tempo un lavoro preparatorio per l'armonizzazione di questi parametri, attraverso l'istituzione di procedure atte a dare consigli scientifici ("scientific advice") e la preparazione di linee guida specifiche.

Le linee guida che riguardano i medicinali per terapia genica sono già disponibili da alcuni anni; nel 2008 è stata pubblicata la linea guida “Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (CHMP/GTWP/125459/06)” che per la prima volta armonizza a livello europeo i requisiti degli studi preclinici per accedere alla sperimentazione di fase I: anche se autorizzare le sperimentazioni non è tra i compiti dell’EMA, gli esperti europei si sono occupati di armonizzare i requisiti nazionali in modo da facilitare le sperimentazioni multicentriche, che soprattutto nel caso delle malattie rare sono indispensabili. Un importante requisito fissato nella linea guida è per esempio quello di effettuare studi preclinici per scongiurare il rischio di modificazione genetica delle cellule riproduttive, che viene esplicitamente vietata dalla legislazione europea. In questa e nelle altre linee guida riguardanti i prodotti di terapia genica sono trattati altresì i medicinali costituiti da cellule geneticamente modificate che, anche se usati per scopi di terapia cellulare oltre che genica, dal punto di vista regolatorio devono essere considerati come medicinali per terapia genica (Reg. 1394/2007, art 2 comma 5).

Per quanto riguarda la terapia cellulare, nel 2008 è stata pubblicata la linea guida “Human cell-based medicinal products (CHMP/410869/06)” che approfondisce i criteri e i parametri ritenuti necessari per preparare il dossier (IMP: Investigational Medicinal Product Dossier) per l’AIC. In particolare, viene introdotto per la prima volta il concetto di “analisi del rischio” come metodo per identificare quali studi sono necessari, fornendo una lista di fattori che possono aumentare o ridurre il rischio collegato al medicinale di terapia cellulare. Inoltre in essa sono definiti termini come farmacodinamica o farmacocinetica applicati a prodotti contenenti cellule vive, e sono descritti i possibili studi di sicurezza necessari. Gli aspetti maggiormente innovativi riguardano le definizioni di *identità* e di *potenza biologica* per un medicinale contenente cellule, nonché le metodologie che possono essere utilizzate dal ricercatore per definirle nel caso del suo specifico prodotto.

Nella linea guida vengono discussi il concetto di *dose* farmaceutica applicabile a questi tipi di medicinali, la possibilità di utilizzare definizioni di dose alternative a quelle utilizzate per un farmaco classico a base di piccole molecole, la possibilità che gli studi preclinici tradizionalmente usati per la farmacocinetica e farmacologia delle piccole molecole o anche dei biologici (dove si studiano assorbimento, distribuzione, metabolismo e escrezione) possano non essere praticabili o addirittura significativi per questo tipo di medicinali. Viene anche trattata la scelta dei modelli animali da usarsi per la sperimentazione preclinica in vivo, introducendo il concetto di “modello omologo” per aggirare le difficoltà dovute alle reazioni immunologiche dell’animale contro le cellule umane.

È quindi evidente che la complessità ed eterogeneità dei PMTA ci pone di fronte ad una notevole mole di problemi che rende critico il passaggio dalla preclinica agli studi sull’uomo. Le differenze fisiologiche ed immunologiche tra le cellule umane e quelle degli animali da esperimento rendono difficile ed incerto lo sviluppo di un modello animale. Questo priva sia i ricercatori che gli esperti delle Autorità Competenti nazionali di molte delle regole in precedenza applicate e rende difficile valutare il rapporto rischio/beneficio per questi medicinali sperimentali.

Inoltre non è facile né lineare utilizzare terminologie e metodi conosciuti per i medicinali basati su piccole molecole, per descrivere i PMTA, cioè prodotti a base di cellule vive o di veri e propri tessuti artificiali composti da cellule di vario tipo impiantate su strutture ad organizzazione tridimensionale ed il cui scopo è la sostituzione o la rigenerazione di un tessuto normale. Spesso lo stesso legislatore si trova nella necessità di dover ridefinire i termini utilizzati allo scopo di renderli applicabili a questi prodotti innovativi.

Per tutti questi motivi le Autorità Competenti dei vari stati membri hanno iniziato una serie di attività di informazione e formazione dirette soprattutto ai ricercatori accademici, allo scopo di diffondere le metodologie di sviluppo preclinico di un PMTA e favorirne la trasposizione in clinica. In Italia, tali attività sono espletate dall'ISS e dall'AIFA in collaborazione con il CNT e le Regioni.