

TERAPIE AVANZATE E MEDICINALI INNOVATIVI

curare malattie gravi e riparare tessuti

■ C Pintus – Responsabile Ufficio Rapporti con l'EMA e con le altre Agenzie dell'UE – Agenzia Italiana del Farmaco

PREMESSA

I rapidi e continui progressi nella biotecnologia hanno portato alla realizzazione di nuovi prodotti medicinali che sono a base di cellule e che hanno un grande potenziale nel trattamento di numerose malattie. Anche i quotidiani e le riviste settimanali non mediche riportano articoli con notizie sensazionali sul tema delle cellule staminali e delle terapie geniche. Purtroppo spesso creano attese nei lettori che non sono ancora giustificabili, visti i prematuri risultati finora ottenuti nella ricerca clinica. Anche **nel campo normativo non c'è ancora una chiarezza completa sulla terminologia e sulle normative che regolano la produzione e l'impiego nell'uomo dei nuovi prodotti a base di cellule**. Questo articolo fornisce un quadro generale sugli aspetti tecnico-scientifici e regolatori delle terapie avanzate.

La pubblicazione in Gazzetta Europea il 10 dicembre 2007 del primo Regolamento europeo ha fissato alcuni concetti importanti che permettono di fare delle prime distinzioni tra le diverse tipologie di cellule impiegate a scopo terapeutico nell'uomo. Con il termine *terapie avanzate* si comprendono tre tipologie di prodotti: prodotti per **terapia cellulare somatica**, prodotti per **terapia genica** e prodotti di **ingegneria tissutale**. Tutti i prodotti di *terapia avanzata* (TA) sono dal punto di vista giuridico/regolatorio dei prodotti medicinali e il nuovo Regolamento che li disciplina è un emendamento alla Direttiva sui farmaci (2001/83/EC, implementata in Italia con il Codice Comunitario del farmaco)¹. Le cellule che compongono i prodotti per TA sono di origine umana, animale, o entrambe, possono essere vitali o non vitali e possono essere abbinate con altre sostanze come biomolecole, sostanze chimiche, supporti o matrici biodegradabili. Sono esclusi dalla definizione i prodotti che contengono esclusivamente cellule non vitali e che non agiscono principalmente con azione farmacologica, immunologica, o metabolica.

PRODOTTI DI TERAPIA AVANZATA

I medicinali per TA non vanno confusi con altri prodotti a base di cellule come quelli impiegati per la trasfusione di sangue, per il trapianto di midollo e l'utilizzo di staminali isolate dal cordone ombelicale o da tessuti ed organi e che si somministrano da molti anni presso ospedali pubblici, centri trasfusionali e unità oncologiche. Questi infatti sono classificati come prodotti del sangue² o trapianti di cellule umane³ ed hanno in comune il processo di lavorazione che consiste delle seguenti fasi principali: prelievo dal donatore, eventuale conservazione in centri trasfusionali o in banche di tessuti ed organi, e trapianto nel ricevente al momento della richiesta.

Le cellule per terapie avanzate invece, prima di essere somministrate al ricevente, vengono sottoposte ad un processo di "ingegnerizzazione" (o "manipolazione") eseguita in laboratorio, con lo scopo di modificare le cellule del donatore ed ottenere un cambiamento che sia mirato ed utile alla cura del ricevente. Il Regolamento ha stabilito che **un prodotto a base di cellule sottoposte ad una manipolazione rilevante o impiegate nel ricevente per funzioni che non sono le stesse che aveva nel donatore, sono prodotti di ingegneria tissutale, ovvero rientrano nei medicinali per TA**. Quindi, una prima distinzione tra i prodotti cellulari è il grado di manipolazione: **le cellule che hanno subito un semplice processo di separazione, sterilizzazione o liofilizzazione (tabella 1) non sono considerate medicinali per TA**. L'altro criterio di distinzione è l'uso non omologo delle cellule, come per

Summary

The European regulations for advanced therapies will enter into force at the end of the year. These treatments are innovative medicinal products to treat degenerative diseases and serious pathologies.

The different types of products based on cells are illustrated briefly in the article, as well as the problems associated with their production, the pre-clinical trials and the safety of products prepared in the laboratory, which are subjected to manipulation in culture and administered to individual patients as "ad personam" products.

A fine anno entrerà in vigore il Regolamento europeo per le terapie avanzate, prodotti medicinali innovativi per la cura di malattie degenerative e di patologie gravi.

Questo articolo illustra brevemente le tipologie dei prodotti a base di cellule, le problematiche legate alla produzione, alle prove precliniche e alla sicurezza di prodotti preparati in laboratorio, sottoposti a manipolazioni in coltura e somministrati a singoli pazienti come prodotto "ad personam".

tabella 1

MANIPOLAZIONI NON RILEVANTI

- taglio
- macinazione
- sagomatura
- centrifugazione
- immersione in soluzioni antibiotiche o antimicrobiche
- sterilizzazione
- irradiazione
- separazione, concentrazione o purificazione cellulare
- filtrazione
- liofilizzazione
- congelamento
- crioconservazione
- vetrificazione

Sono medicinali non solo dotati di un'attività farmacologica, immunologica o metabolica come i medicinali chimico-farmaceutici ma, a differenza di questi, sono prodotti complessi per la loro caratterizzazione e per la definizione delle loro attività biologiche

esempio la somministrazione di cellule staminali isolate dal midollo dell'osso e trasferite nel cuore del paziente durante l'intervento cardiaco post-infarto con lo scopo di riparare il tessuto danneggiato e ripristinare le funzioni cardiache compromesse dall'infarto. **L'uso non omologo, anche se eseguito nello stesso paziente**, ovvero il paziente è donatore e ricevente allo stesso tempo, **è considerato terapia avanzata**. Sia il Regolamento che le molteplici linee guida che l'EMA sta elaborando sulle TA, danno molto rilievo agli aspetti della produzione e della sicurezza di questi prodotti innovativi.

Non è ancora completamente chiarito cosa avviene nelle cellule messe in coltura prima e somministrate nell'organismo umano poi. Si possono verificare un'incredibile quantità di cambiamenti come per esempio: le modalità di replicazione e di differenziazione (in alcuni casi anche verso la tumorigenicità), l'attivazione o la soppressione di antigeni, il cambiamento del fenotipo, della mobilità, del grado di adesione, della secrezione di molecole attive, del grado di aderenza o di assorbimento, delle modalità di degradazione e della risposta biologica verso stimoli esterni. Sia in coltura, dove entrano in contatto con sostanze come fattori di crescita, ormoni, proteine e vari altri reagenti, sia nell'organismo del ricevente dove entrano in contatto con un nuovo ambiente fisiologico con altre cellule ed altri liquidi e sostanze, le cellule somministrate nel ricevente possono provocare effetti di varia natura ed entità. Sono tutti aspetti che si stanno ancora studiando e quindi si impone molta cautela e una costante analisi e valutazione dei rischi quando si progetta lo sviluppo e la ricerca clinica con questi nuovi medicinali.

Scienziati e autorità regolatorie sono abbastanza concordi nel ritenere che le prove precliniche tradizionali con i medicinali per TA non siano sempre applicabili né molto predittive per il successivo impiego nell'uomo. Quindi è necessario definire molto accuratamente tutto il processo di produzione e di manipolazione delle cellule, validando l'utilizzo delle sostanze e delle condizioni di coltivazione, effettuando costanti e ripetuti controlli anche sui prodotti intermedi prima di utilizzare il prodotto finale. Sono medicinali che non possono essere sottoposti ad una sterilizzazione finale, ma deve essere assicurata l'assenza di agenti avventizi microbici (virus, micoplasmi, batteri, funghi) che possono provenire dal processo stesso di coltivazione oppure essere insiti, magari a livello silente, nelle cellule d'origine.

IMPIEGO CLINICO

L'impiego clinico dei prodotti di TA è ancora sperimentale e anche in Italia molti Centri di ricerca hanno in corso degli studi clinici (tabella 2).

Gli scopi terapeutici principali che si stanno esplorando con le terapie avanzate sono: **la rigenerazione di tessuti danneggiati** (articolazioni o parti ossee lesionate da incidenti); **la ricostruzione dei tessuti mancanti** (gravi malformazioni o menomazione di organi a seguito di interventi chirurgici); **la ripopolazione del numero insufficiente di cellule o la riattivazione di cellule poco attive del sistema immunitario** (infezioni gravi o tumori); **la modifica di cellule con DNA anomalo** e somministrate a pazienti affetti da gravi malattie genetiche (immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi).

Come con i farmaci, anche per uno studio clinico con medicinali per TA la Normativa italiana prevede che si chieda autorizzazione alla Commissione di fase I presso l'Istituto Superiore di Sanità, inviando un dossier con le informazioni relative alla produzione, con i dati preclinici e clinici, ove disponibili. I prodotti di TA, anche se impiegati in trial clinici, devono essere preparati in una cell factory autorizzata. In Italia l'autorità competente è l'AIFA alla quale deve essere richiesta l'autorizzazione anche per le successive fasi di sperimentazione clinica, diversamente da quanto previsto per i prodotti farmaceutici. La responsabilità del trattamento del paziente con le terapie avanzate è divisa tra il laboratorio (cell factory) ed il medico che somministra, oltre che con le autorità sanitarie competenti (l'Istituto Superiore di Sanità, l'AIFA ed i Comitati Etici) che devono giudicare l'innocuità e la sicurezza dei prodotti,

tabella 2

ESEMPI D'USO DELLE TA CONSIDERATE CLINICAMENTE E SCIENTIFICAMENTE CONSOLIDATE⁴⁻⁶ O SPERIMENTALI

Terapie avanzate	Utilizzo consolidato o sperimentato
Pelle espansa in vitro per il trattamento delle ustioni estese e delle ulcere croniche	Cheratinociti cresciuti su un substrato biodegradabile; progenitori epiteliali e fibroblasti di origine autologa – ma anche allogenica – amplificati in vitro fino ad ottenere dei nuovi lembi di pelle da innestare nel ricevente.
Cartilagini artificiali per riparazioni articolari o per ricostruzione dopo traumi	Condrociti espansi in vitro o cellule mesenchimali purificate, talvolta incluse in matrici biologiche – per esempio a base di acido ialuronico – inserite in situ per la riparazione della lesione articolare o per la sostituzione del tessuto danneggiato.
Prodotti antitumorali a base di cellule	Linfociti espansi in vitro con funzione antitumorale, in grado di riconoscere antigeni tumore-associati dopo opportuna stimolazione in vitro. Oppure linfociti selezionati per la loro attività citolitica specifica contro agenti infettivi come il CMV e l'EBV, frequenti in pazienti immunodeficienti.
Prodotti per la rigenerazione di tessuti ossei	Preparazioni di osso liofilizzato ricoperto di osteoblasti autologhi coltivati in vitro ed inglobati in colla di fibrina, o in altro gel biologico; il risultato è una rapida ricrescita del tessuto osseo, la ripresa dell'angiogenesi, il riassorbimento e la rimodellazione del substrato biologico, in alternativa, per esempio, all'applicazione di ferri di sostegno e relativa lunga attesa della saldatura ossea.
Prodotti per la ricostruzione della cornea	Amplificazione in vitro delle poche staminali epiteliali residue ottenute da una cornea lesionata e successivo impianto e ricostruzione del tessuto.
Terapia cellulare nel trattamento della malattia coronarica ⁷⁻⁸	Iniezione intramiocardica di cellule mononucleate autologhe, derivate da midollo in pazienti con angina pectoris ed ischemia miocardica oppure dopo infarto del miocardio

pur essendo allo stato attuale i dati a supporto per i protocolli clinici ancora piuttosto scarsi.

In conclusione, si può affermare che **le TA sono molto promettenti ed è entusiasmante come molti concetti e metodi di ricerca e di farmacologia debbano essere ripensati e ridefiniti in funzione di questi nuovi prodotti molto complessi (box 1).**

BIBLIOGRAFIA

box 1

LINEE GUIDA DELL'ISS E DELL'EMA* SULLE TERAPIE AVANZATE

Per approfondire le tematiche affrontate nell'articolo, si consiglia di leggere i seguenti documenti.

TERAPIA CELLULARE

- Linee guida sui Prodotti per Terapia cellulare (ISS). Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Volume 17, n. 7/8 Luglio/Agosto, www.iss.it/binary/publ/publi/0478.1106653420.pdf
- Human cell-based medicinal products (EMA)
- Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (EMA)
- Points to consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products (EMA)

TERAPIA GENICA

- Linee guida sulla sperimentazione clinica di fase I con medicinali sperimentali per terapia genica somatica (ISS). Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Volume 17, n. 7/8 Luglio/Agosto, www.iss.it/binary/publ/publi/0478.1106653420.pdf
- Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products (EMA)
- Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products (EMA)
- Development and Manufacture of Lentiviral Vectors (EMA)
- Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (EMA)
- Gene Therapy Product Quality Aspects in the Production of Vectors and Genetically Modified Somatic Cells (EMA)

* Linee guida EMA: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>

1. Decreto Legislativo 24.04.2006 n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
2. Legge 21.10.2005 n. 219. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati.
3. Direttiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31.03.2004 sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani, attuata col Decreto Legislativo 6.11.2007 n. 191.
4. Decreto 5.12.2006. Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali.
5. Determinazione 21.06.2007. Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati.
6. Determinazione 6.08.2007. Rettifica della Determinazione 21.06.2007, relativa alla individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati.
7. Beeres SL et al. Am Heart J 2006;152: 684. e11-6.
8. Meluzin J et al. Am Heart J 2006;152: 975. e9-15.