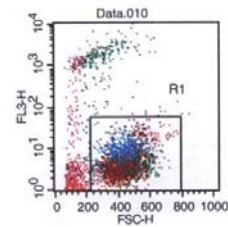
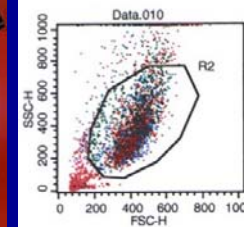


# **Terapie Sperimentali e Trial Clinici**

**Giovanni Migliaccio**

**Istituto Superiore di Sanità**

# Terapie cellulari (Cell Based Medicinal Product)



# Quali sono le innovazioni dei CBMP ?

- **Medicina Rigenerativa**
  - Cura delle patologie degenerative
  - Cura di danni da traumi
- **Terapie mirate**
  - Trattamenti antitumorali
  - Trattamenti per patologie immunitarie

# Autorità competenti

Registrazione di nuovi principi attivi  
come prodotti medicinali ed  
autorizzazione alla immissione in  
commercio

Autorità Competenti  
Nazionali



- Produzione
- Sperimentazione pre-clinica
- Sperimentazione clinica

Experts

↑  
EMA,  
EU

Guidelines

# Enti che regolano la raccolta, la produzione e l'uso di Prodotti Medicinali contenenti cellule (Cell Based Medicinal Product, CBMP)

- **EMA (London)** <http://www.emea.eu.int/>
  - Autorizza l'immissione sul mercato Europeo
  - Registra tutte le sperimentazioni cliniche (EUDRACT)
- **Pharmacopeia (Strasbourg)** <http://www.pheur.org/>
  - metodi di analisi e produzione
  - definizioni di identità e qualità per prodotti medicinali
- **AIFA** <http://www.agenziafarmaco.it/>
  - Autorizza la produzione di medicinali in ITALIA
  - Registra ed autorizza le sperimentazioni cliniche Fase II e III
- **Istituto Superiore di Sanità** <http://www.iss.it/>
  - Autorizza le sperimentazioni di Fase I dei prodotti medicinali innovativi
  - Registra tutti i protocolli clinici di Fase I e i pazienti / donatori coinvolti
- **Centro Nazionale Trapianti** <http://www.iss.it/>
  - Coordina e sorveglia la raccolta, distribuzione, conservazione e minima manipolazione di organi, cellule e tessuti

# Sperimentazione clinica di prodotti medicinali

- Direttiva 2001/20/CE sulla Buona pratica Clinica
  - Descrive e regola i protocolli clinici sperimentali in Europa
  - In Italia è stata recepita con il D. L.vo n°211 del 24 giugno 2003
    - E' in vigore dal 1 Gennaio 2004

# ***Art 13. Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione.***

- 1. La fabbricazione di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, nonché la loro importazione, debbono essere autorizzate dal Ministero della salute come previsto, ove applicabile, dal *decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178* e, negli altri casi, come previsto da specifico decreto del Ministro della salute.
- Al fine di ottenere detta autorizzazione, il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare i requisiti almeno equivalenti a quelli che saranno definiti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea.
- Detti requisiti sono soddisfatti anche ai fini dell'autorizzazione all'importazione di detti medicinali.

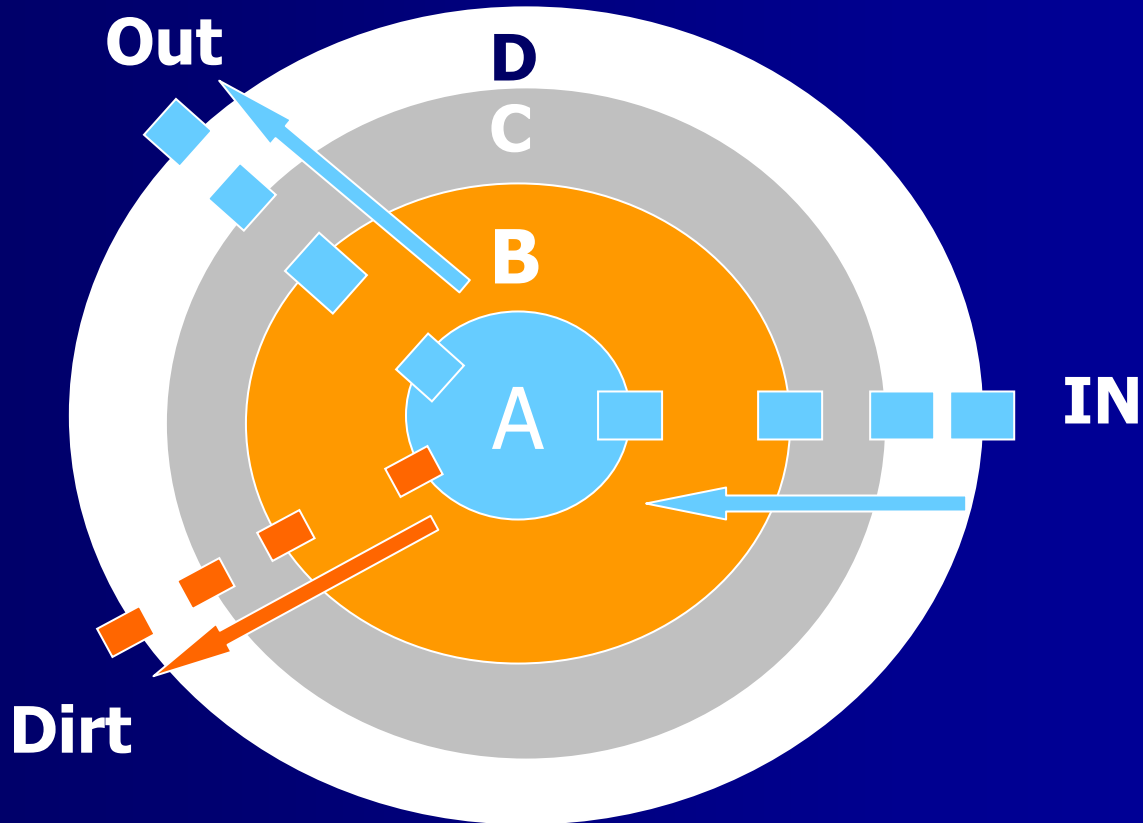
# Good Manufacture Practices

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm>

# Caratteristiche fisiche di un impianto GMP

- Non esiste una architettura predefinita per un impianto di produzione
- Le caratteristiche dipendono dal tipo di produzione
- Le parti impiantistiche devono permettere di ottenere i limiti particellari e microbici per i prodotti iniettabili sterili.

# Struttura e flussi



# Peculiarità di un CBMP

- Contiene cellule vive
  - E' quasi sempre un prodotto "individuale"
    - Fatto con le cellule di un individuo
    - Destinato ad un individuo
    - Produzione in cui in cui il lotto coincide con la confezione

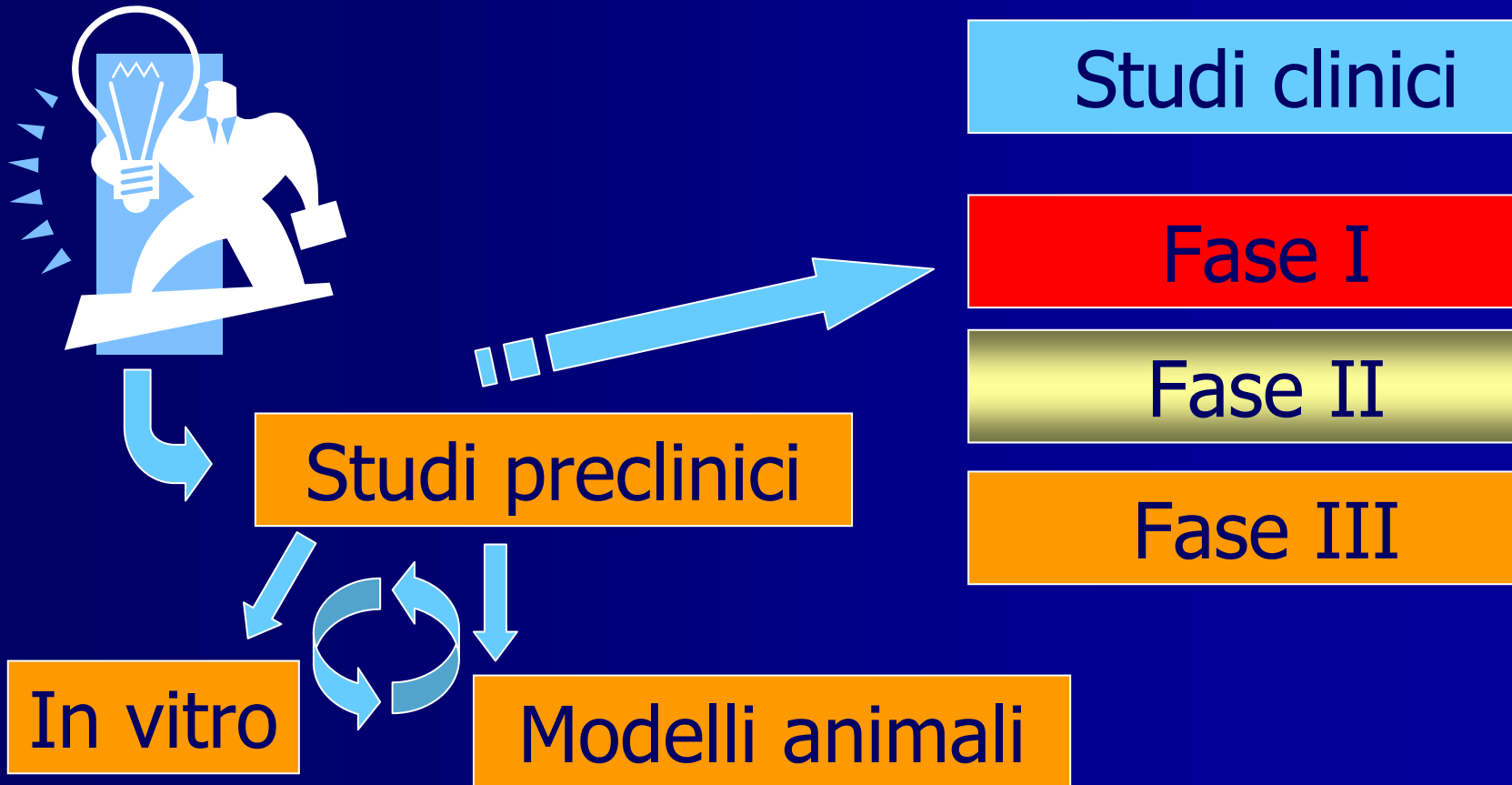
# Peculiarità di un CBMP

- Contiene cellule vive
  - E' quasi sempre un prodotto "individuale"
  - E' sia immunogenico che immunologicamente attivo
    - Le cellule sono degli ottimi "immunizzatori"
    - Le cellule contenute nel prodotto finale possono essere cellule del sistema immunitario.

# Peculiarità di un CBMP

- Contiene cellule vive
  - E' quasi sempre un prodotto "individuale"
  - E' sia immunogenico che immunologicamente attivo
  - Il suo corretto "microambiente" può essere sottilmente diverso in vitro e in vivo.
    - Osmolarità, pH, pO<sub>2</sub>
    - Molecole di adesione, Fattori di crescita
    - Variabilità genetica

# Sviluppo di un prodotto medicinale



# Studi Preclinici

- Gli studi preclinici dovrebbero essere proporzionali al rischio percepito nell'uso del CBMP
- I requisiti dettagliati nella Sezione 4 (DL219) potrebbero essere non adatti per la tossicologia o la farmacologia. Tuttavia ogni deviazione da questi standard deve essere giustificata.

# Scopi degli studi preclinici

- L'obiettivo degli studi preclinici consiste nella definizione di effetti farmacologici e tossicologici predittivi della risposta nell'uomo, non solo prima dell'inizio degli studi clinici, ma anche nel corso degli studi stessi.
- Gli scopi includono i seguenti punti:
  - Definire un dosaggio sicuro per gli studi clinici,
  - identificare gli organi bersaglio per la tossicità, e
  - i parametri da monitorare nei pazienti che ricevono queste terapie.

# Modelli animali

- A causa della specie/specificità, il reale CBMP può essere testato solo in animali immunodeficienti od immunocompromessi.
- L'uso di CBMP basati sui costituenti cellulari animali omologhi a quelli umani può essere utile, tenendo conto delle possibili alterazioni specie/specifiche.
- Studi in vitro, focalizzati sulle morfologia, capacità proliferativa, fenotipo, eterogeneità e livello di differenziazione cellulare o tissutale possono essere parte degli studi di farmacodinamica primaria.

# Definizioni essenziali

- Identità
- Potenza

# Definizioni essenziali

- Identità
  - Soggetto
    - Relazione donatore / ricevente

# Definizioni essenziali

- Identità
  - Soggetto
  - Componenti non-cellulari
    - Non vi sono cambiamenti rispetto al paradigma esistente. Si applicano gli stessi test di farmacodinamica o tossicità

# Definizioni essenziali

- Identità
  - Soggetto
  - Componenti non - cellulari
  - Componenti Cellulari
    - Genotipo
    - Fenotipo
    - Funzioni
    - Struttura

# Definizioni essenziali

## ■ Identità

- Soggetto
- Componenti non-cellulari
- Componenti Cellulari
- Processo di produzione
- Metodologia di somministrazione
- Terapie concomitanti

# Definizioni essenziali

- Identità
- Potenza
  - Attività biologica
  - Saggio di misura dell'attività biologica
    - *saggi in vitro* utilizzando sistemi di coltura ex-vivo, e
    - *saggi in vivo* utilizzando un modello animale.

# Definizioni essenziali

- Identità
- Potenza
- Dose
  - Unità di misura ?

# Scopi della preclinica

- Sicurezza
  - Tossicologia
- Farmacodinamica

# Sicurezza

- La sicurezza del prodotto dovrebbe essere considerata caso per caso in base alle caratteristiche del CBMP.
  - Ad esempio le cellule potrebbero secernere sostanze attive (TNF ?) che potrebbero dare disfunzioni in vari organi.
- Possono le cellule essere tossiche per se stesse ?

# Tossicologia

- Il tipo di studi tossicologici dipende dalla natura del prodotto. Studi convenzionali potrebbero non essere adeguati.
- Per i CBMP è possibile che la massima causa di “tossicità” sia nelle reazioni immunitarie sia contro il donatore che contro l’ospite.
- Inoltre, esiste la possibilità che il processo di produzione porti alla presenza di composti con capacità immunogena non previsti o pericolosi in caso di somministrazioni ripetute.

# Farmacodinamica

- Gli studi preclinici dovrebbero dimostrare almeno un razionale scientifico. Un modello in vitro o in vivo adatto della patologia dovrebbe essere presente a sostegno dell'ipotesi.
- Identificatori dell'attività biologica del prodotto dovrebbe essere usati per misurare la sua farmacodinamica.
- Nel caso che lo scopo del trattamento sia la ripristinazione di una funzione, saggi funzionali adeguati dovrebbero essere presenti.
- Ad esempio nelle immunoterapie, saggi immunologici in grado di mostrare l'effetto del CBMP dovrebbero essere presenti.

# Studi di Fase I

- A causa della domanda di trattamento "su richiesta", la maggior parte dei CBMP sarà preparata per pazienti individuali in forma autologa.
- Le difficoltà previste per la definizione di una "dose" o di effettuare "dose escalation" supportano che la maggior parte degli studi di fase I saranno fatti in pazienti.

# Scopo di una sperimentazione di Fase I/II con CBMP

- Gli studi "First in Man" dovrebbero fornire la "proof-of principle" del CBMP. Inoltre, alcuni dei parametri di efficacia diretti o surrogati potrebbero essere definibili solo in questo stadio.
- Questi parametri dovrebbero essere stati comunque identificati negli studi preclinici.
- Questi studi dovrebbero essere utilizzati per identificare i possibili eventi / reazioni avverse legate all'uso del CBMP.

# Identificazione della Dose

- Il sistema corrente di definizione della dose per i farmaceutici non è facilmente applicabile ai CBMP.
- I CBMP sono spesso usati in una singola somministrazione con una dose che dipende dalle caratteristiche della patologia e dell'individuo trattato, come peso corporeo, volume o superficie del danno tissutale. I CBMP possono non avere un rapporto dose-effetto chiaro.
- La selezione della dose dovrebbe essere basata sui risultati ottenuti in preclinica durante gli studi di qualità e dovrebbe essere legata alla definizione di attività biologica e potenza del prodotto.

# Identificazione della Dose

- Gli studi di fase I/II dovrebbero identificare :
  - Una **Dose Minima Efficace**, definita come la dose minima richiesta per ottenere l'effetto desiderato, o
  - L' **Intervallo di Dosi necessarie per ottenere l'Effetto Ottimale**, definito come l'intervallo di dosi necessario per ottenere l'effetto desiderato.
  - Se possibile, dovrebbe essere identificato anche la **Dose Massima Sicura**, definita come al massima dose somministrabile senza reazioni avverse.

# Metodo di somministrazione e terapie concomitanti

- Il CBMP potrebbe dover essere somministrato come parte di una operazione chirurgica, che dovrebbe essere definita e standardizzata come parte dei dati di somministrazione del prodotto.
- Essendo altamente dipendente dalla reazione immunitaria del ricevente, è probabile che il CBMP debba essere somministrato insieme ad altre terapie farmacologiche che faranno comunque parte del prodotto autorizzato.

# Disegno degli Studi clinici

- Lo schema dello studio clinico dipenderà dal tipo di CBMP, tuttavia anche nello scenario più difficile, uno studio randomizzato contro il "best standard" sarà preferibile ad uno studio non controllato.
- Una valutazione cieca degli end point sarà comunque possibile.
- Uno studio iterativo con benchmark identificati in anticipo dovrebbe permettere una maggiore elasticità nel processo di sviluppo del CBMP.