

La regolamentazione alla luce della nuova normativa europea

Cristina Pintus

Responsabile Unità Terapie Avanzate AIFA



51 Simposio AFI
Medicinali Biologici e Medicinali per Terapie Avanzate
Modelli per le Terapie del Futuro
9 giugno 2011



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



Cenni introduttivi

Evoluzione della normativa

Peculiarità delle Terapie Avanzate



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Le Terapie avanzate sono farmaci nuovi

(regolamento 1394/ 2007 e 2009/120/CE)

contengono cellule di origine umana o animale, vitali o non vitali

hanno proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure a ristabilire una funzione biologica o fisiologica

possono contenere tessuti o sostanze supplementari quali prodotti cellulari (DNA, geni), biomolecole, biomateriali, sostanze chimiche, supporti o matrici

possono essere combinati con un dispositivo medico (parte cellulare primaria rispetto a quella del dispositivo medico)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Esempi di applicazioni cliniche

Cellule ematopoietiche per la cura di fistole o ulcere (uso omologo)

Fibroblasti per ricostruire la pelle negli ustionati (espansione)

Condrociti su/in matrici di supporto per lesioni cartilaginee (combinato)

Isole pancreatiche per il diabete grave (genetico)

Cellule dendritiche per vaccini nei tumori (immunostimolante)





Esempi di applicazioni cliniche

Mesenchimali contro rigetto da trapianto in leucemie (immunosoppressivo)

Mesenchimali intracardiache in infarto e ischemia (ricostruzione tessuto)

Staminali per rigenerare cellule nervose in SLA, Parkinson (rigenerazione)

Cellule modificate con inserzione di geni per la cura di emofilia, fibrosi cistica, edepidermiolisi bollosa (**difetti genetici, malattie rare**)



ECCO COSA SI CURA



OCCHIO

La **cornea** viene ricostruita con successo mediante **autotrapianto di staminali corneali**. La **riparazione della retina** è allo studio su **modelli animali**.

MAMMELLA

Staminali da tessuto adiposo sono state impiegate con buoni risultati nella **ricostruzione del seno** dopo mastectomia parziale. In avvio **due sperimentazioni in Europa**.

FEGATO/RENE

Sono state identificate staminali adulte nel fegato e nel rene dell'uomo capaci di **curare**, negli animali, l'**insufficienza epatica** e quella **renale**.



PELLE

Da tempo, attraverso la ricostruzione di derma ed epidermide, le staminali sono una cura per **grandi ustioni, ulcere da trauma o diabetiche**, lesioni da **radiazioni** e malattie genetiche come l'**epidermolisi bollosa**.

MUSCOLI

Avanzano gli studi sulla **distrofia** e altre malattie muscolari nei modelli animali: la distruzione delle cellule è in parte contrastata dall'opera delle staminali estratte dai muscoli.

SISTEMA NERVOSO

Staminali **neurali e mesenchimali** curano le lesioni delle **malattie neurodegenerative** negli animali. **A breve in Italia** la sperimentazione sull'uomo. Anche le **lesioni del midollo spinale** traggono giovamento nei modelli di laboratorio.

ORECCHIO

Staminali adulte del midollo osseo curano la **sordità nei topi**. Proseguono gli **studi sperimentali**.



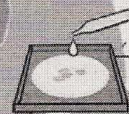
CUORE

Le staminali riparano **cuori infartuati** in modelli animali e nei **primi studi clinici sull'uomo**. Sotto analisi altre malattie cardiovascolari come l'**ischemia cardiaca cronica**.



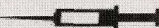
PANCREAS

Cellule staminali isolate dal **pancreas umano** producono in vitro **insulina** aprendo nuove prospettive di cura per il **diabete**. Negli animali, rigenerano il pancreas.



VESCICA

Staminali dei **muscoli**, iniettate nella vescica, **migliorano l'incontinenza urinaria**. Il risultato è in corso di approfondimento sperimentale.



GAMBE

Risparmiati dall'**amputazione dell'arto** pazienti con **arteriopatia cronica ostruttiva** grazie all'**autotrapianto** di staminali del **midollo osseo**.

SANGUE

Da almeno vent'anni i **tumori del sangue** sono curati con successo mediante trapianto di staminali del **midollo osseo**.



OSSA

Staminali e nuovi biomateriali permettono di **riparare ossa e cartilagini**. Il trapianto di cellule staminali su ossa e cartilagini ha dato risultati per la cura di **fratture, lesioni e artriti**.



Agenzia Italiana del Farmaco

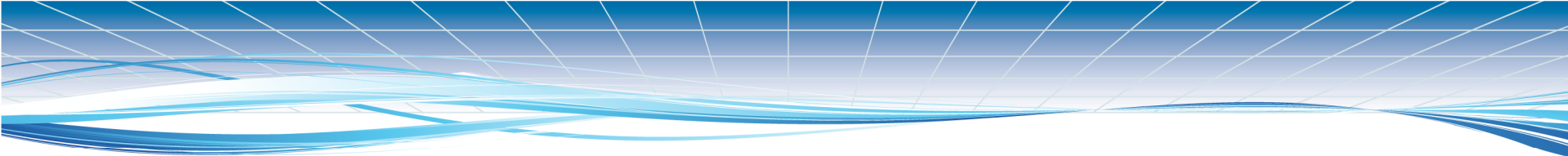
AIFA



Cenni introduttivi

Evoluzione della normativa dal 2008

Peculiarità delle Terapie Avanzate



Regolamento europeo per le Terapie Avanzate in vigore dal 30.12.08

Definizione dei nuovi medicinali TA
Sicurezza e tracciabilità della donazione
Produzione GMP e trials GCP
Confezionamento, RCP e FI
Comitato per la valutazione (CAT)
Farmacovigilanza e gestione del rischio
Incentivi per SME
Scientific Advice per la classificazione
Certificazioni
Esenzioni e proroghe





Il Regolamento – quali evoluzioni

Ulteriori normative europee

Aggiornamento dell'allegato DL 219

nuove definizioni delle terapie somatiche

specificata documentazione a supporto dell'AIC

Consulenze a piccole medie industrie e ospedali

Scientific advice early stage products

Classificazione

Certificazioni per dati di qualità e/preclinci

Esenzioni e proroghe per prodotti sul mercato o rari





Il Regolamento – quali evoluzioni

Realizzazione di linee guida specifiche (15)

ingegnerizzazione tissutale

manipolazione genetica

xenoprodotti

analisi del rischio

Armonizzazione con US e Giappone

scambio mensile di informazioni con FDA

valutazione in parallelo dei prodotti

allineamento delle normative





Cenni introduttivi

Evoluzione della normativa dal 2008

Peculiarità delle Terapie Avanzate



Normative e standard consolidati per la sicurezza

Medicinali tradizionali ✓

Cosmetici ✓

Dispositivi medici ✓

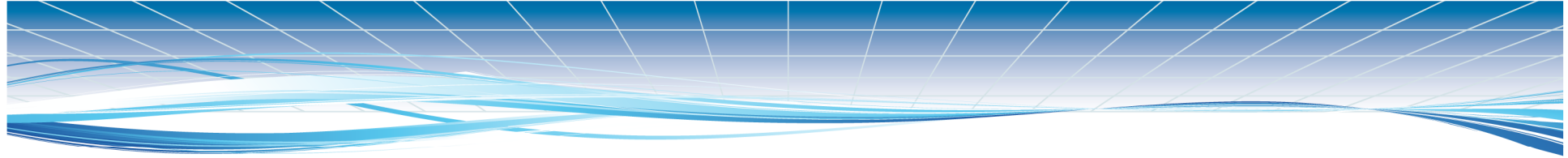
Trapianti e trasfusioni ✓



Prodotti TA – prodotti ad alto rischio

- la materia prima del farmaco sono cellule vive che nell'organismo continuano a moltiplicarsi e possono trasformarsi in modo imprevisto
- possono indurre reazioni immuni
- possono trasmettere virus e patologie da donatori o animali
- il prodotto realizzato in asepsi non è sterilizzabile
- **Vengono ingegnerizzate - coltivate in condizioni estreme e spinte**





Sistemi di ingegnerizzazione - manipolazione

utilizzo di terreni speciali, cellule feeder e fattori di crescita per accelerare la moltiplicazione

modifiche dei geni per ottenere la modifica desiderata

interazione con biomateriali per sostegno (corallo, ceramica, idrossiapatite, acido ialuronico, fibre di seta) per veicolazione o contenimento (microcapsule, nanovettori)





Per assicurare la sicurezza di prodotti così rischiosi

Occorre

rafforzare i controlli del processo di produzione

scegliere modelli animali e test in vitro sufficientemente predittivi per tossicità, biodistribuzione, tumorigenicità

prolungare il periodo di follow up dei pazienti trattati



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Main quality aspects to be addressed

- starting materials
- identity
- purity / impurities, sterility
- potency
- karyology / tumourigenicity
- biocompatibility
- consistency, IPCs, process validation
- stability





La produzione

Le materie prime

organi, tessuti, liquidi corporei

provenienti da donatori umani (feti, cadaveri), animali, banche cellulari, tumori (lisati)

Accertarsi della sicura provenienza (tracciabilità) per escludere infezioni, aberrazioni genetiche e contaminanti nella cultura di partenza

?? Tipologia, certificazione e sensibilità dei test





La caratterizzazione

fenotipo delle cellule di partenza, grado di differenziazione o staminalità, identificazione e percentuale di eventuali altre cellule non contaminanti o di materiali biodegradabili

attraverso

test di colorazione, tecniche di bioluminescenza e utilizzo di anticorpi per l'identificazione di antigeni specifici, misurazione dell'attività biologica (rilascio di insulina, collagenasi), fisica (capacità di pulsare), chimica (rilascio di fattori cellulari come linfocine, proteine, ormoni), biologia molecolare (aberrazioni DNA), di replicazione e di stabilità in

coltura



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Durante il ciclo produttivo (giorni o mesi)

numero, vitalità, identificazione e velocità di riproduzione
delle cellule

riconoscimento e percentuale di cellule diverse
(differenziazione indesiderata, impurezze)

controlli del terreno di coltura

sostanze di degrado dei materiali di supporto

ricerca di micoplasmi, batteri e virus nella coltura e
nell'ambiente di lavoro



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Sul prodotto finito

La buona qualità del prodotto cellulare è assicurata da un'appropriata “**consistency**” di lotto, da controlli appropriati per il rilascio, dalla dimostrazione di **comparabilità** tra il prodotto sperimentale e quello commerciale, ripetibile e costante (entro limiti stabili) e dalla definizione della dose (**potenza**)





Sul prodotto finito

Consistency

- Qualità documentata delle materie prime
- Processo di produzione validato
- Test per confermare la stessa potenza
- Limiti definiti e giustificati per la variabilità delle materie prime (non sempre certificati)
- Metodi analitici appropriati e validati per assicurare la minima variabilità correlata al test di analisi

Sul prodotto finito

Comparabilità

- Cambiamenti introdotti nel processo di produzione durante lo sviluppo (laboratorio, strumentazione, materie prime, processo, etc.) devono essere definiti e classificati
- Se i cambiamenti hanno un impatto sulla qualità del prodotto ma non ne alterano la sicurezza e l'efficacia, la comparabilità tra prodotto sperimentale e prodotto commerciale viene dimostrata con test appropriati sulla potenza
- Se non si possono assicurare sicurezza ed efficacia analoghe, la comparabilità deve essere dimostrata attraverso studi non clinici o clinici





Sul prodotto finito

Potenza

- Misura quantitativa dell'attività biologica basata sulle caratteristiche del prodotto, correlate alle sue proprietà biologiche (ICH Guideline Q6B)
- I test che dimostrano l'attività biologica devono essere basati sull'effetto biologico atteso, idealmente correlato alla risposta clinica
- Un test di potenza appropriato dovrebbe essere preferibilmente stabilito al momento del primo impiego clinico





I prodotti TA sono “bench to bed products”

quindi più di altri medicinali devono avere dei requisiti di qualità basati su analisi del rischio ripetute e molto stringenti, affinché siano somministrati all'uomo con la dose giusta sicura, altrimenti non deducibile dai test preclinici

Per saperne di più



http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/advanced_keydoc.htm

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/mes/advancedtherapies.htm>

<http://www.agenziafarmaco.it/>

Grazie per la Vostra attenzione!

c.pintus@aifa.gov.it