



Oltre alla complessità indiscussa degli studi clinici sulle terapie avanzate, la ricerca clinica in questo campo necessita di grande organizzazione, del supporto delle norme di riferimento e di agevolazioni fiscali per le aziende che operano nel settore

Terapie avanzate **L'Italia giocherà questa partita?**

Negli ultimi anni il mondo scientifico ha posto particolare attenzione alla ricerca e allo sviluppo di una nuova categoria di farmaci biologici, basati su materiale genetico, cellule e tessuti potenzialmente efficaci nel trattamento di diverse patologie. Si tratta dei medi-

cinali per le cosiddette terapie avanzate (Atmp) che comprendono, come stabilito dal primo Regolamento europeo introdotto nel 2007, tutti quegli interventi terapeutici di nuova generazione definiti come medicinali di terapia genica, medicinali di terapia cellulare e prodotti di ingegneria tissutale. «Il contributo delle biotecnolo-

CLINICAL TRIAL CENTRES

Gli studi clinici su Atmp prevedono il raccordo di molte figure professionali e per questo trovano vantaggio se eseguiti in ospedali dotati di clinical trial centres, ovvero di strutture completamente dedicate a supportare la ricerca clinica in particolare quella sulle terapie avanzate. «Le poche strutture di clinical trial centres in Italia – commenta Daniele Alberti, GSK – sono strutture pilota non supportate da visione e quindi investimenti

di medio e lungo periodo. Nel nostro Paese manca la percezione del valore non solo di ricerca e di accesso al farmaco per pazienti ma anche economico di queste strutture, mentre ad esempio li troviamo in Germania, Francia, Spagna». L'Italia dunque ha le figure e le competenze per poter supportare le sperimentazioni cliniche di fase I ma manca l'organizzazione. Il risultato quindi è un calo dei trial di fase I in Italia negli ultimi anni.

logie ai progressi della medicina – spiega **Maria Luisa Nalli**, componente Comitato di Presidenza Assobiotech e coordinatrice gruppo di lavoro Terapie avanzate – infatti non attiene più solamente alla produzione di molecole e diagnostici sempre più sofisticati, ma anche allo sviluppo di una nuova categoria di medicinali



Maria Luisa Nalli, Assobiotech

biologici, basati sull'utilizzo di materiale genetico, cellule e tessuti. Si tratta di un approccio rivoluzionario al trattamento di patologie e lesioni per le quali ancora non esistono terapie o non ne esistono di efficaci per la messa a punto di terapie e prodotti medicinali "su misura" per il paziente; in questa prospettiva, le biotecnologie rappresentano un'opportunità di sviluppo e innovazione inestimabile». *Quali sono le difficoltà generali, e del contesto italiano, nel disegnare gli studi clinici per i Atmp e cosa si potrebbe fare per incentivarli?*

Che caratteristiche hanno le imprese del farmaco biotech operanti nel settore e cosa si può dire sulla ricerca in Italia in questo campo? Nel nostro Paese il settore è in crescita o le dif-

ficoltà stanno bloccando le aziende? Abbiamo provato a dare risposta a queste e altre questioni interpellando i maggiori esperti italiani di questo campo.

Quadro normativo di riferimento

Quello delle terapie avanzate è sempre un tema di grande attualità, non solo sotto il pro-

filo scientifico ma anche dal punto di vista regolatorio. I farmaci per questo tipo di terapie presentano caratteristiche del tutto particolari e, proprio in virtù di tali peculiarità, la loro produzione e sperimentazione è strettamente regolata a livello internazionale ed europeo (Regolamento Europeo n°1394/2007). Tale regolamentazione impone criteri specifici e selettivi atti a garantire, in primo luogo, la sicurezza del prodotto destinato alla somministrazione a pazienti e inoltre stabilisce che la loro produzione, sperimentazione e autorizzazione all'im-

missione in commercio sia strettamente regolata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dalle autorità competenti nazionali. «Come per tutti i farmaci – afferma **Maria Cristina Galli**, esperta in materia regolatoria dell'ISS – anche per gli Atmp la produzione deve essere autorizzata e deve avvenire in conformità alle GMP (*Good Manufacturing Practices*) europee, che sono state recentemente riviste anche per adattarle alle specificità di questa categoria di medicinali. Gli Atmp sono molto più complessi rispetto ai medicinali tradizionali, sia come struttura sia come funzione e la loro valutazione e controllo richiedono competenze multidisciplinari specialistiche». Le GMP costituiscono una misura di salvaguardia della qualità farmaceutica e un pre-requisito indispensabile per la sicurezza e l'efficacia di un medicinale. Questo vale ancor di più per le terapie avanzate caratterizzate da rischi rilevanti per la salute pubblica e la cui consistenza risiede nel processo produttivo. La procedura di autorizzazione all'immissione in commercio prevede un'unica valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del prodotto, effettuata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ed è valida in tutti i Paesi dell'Unione Europea (procedura centralizzata).

Ricerca e sviluppo

Secondo uno studio pubblicato di recente su *The Journal of Gene Medicine*, si conta in tutto il mondo più di 1800 studi su Atmp (completati, tuttora in corso o approvati). Il ruolo del nostro Paese tuttavia è marginale, infatti gli studi italiani sono poco più dell'1% del totale e questo, come si legge su un arti-



Maria Cristina Galli, ISS



colo pubblicato sul report di Assobiotech "Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2014", a firma del direttore generale dell'Aifa Luca Pani, «non dipende dalla popolazione da arruolare o dalle capacità dei nostri clinici, quanto piuttosto dalle politiche e dalle strategie della ricerca clinica avanzata, che probabilmente necessitano di una revisione sistematica e di un'implementazione differente».

«Le sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia dall'Autorità Centrale e dai Comitati Etici – ci fa sapere l'Aifa – sono attualmente 24 (tra cui 13 prodotti di terapia cellulare somatica, 3 di terapia genica, 1 di ingegneria tissutale, 2 combinazioni Atmp). Le sperimentazioni cliniche in corso sono 18 (di cui 11 prodotti di terapia cellulare somatica, 2 di terapia genica, 2 di ingegneria tissutale e 1 combinazione Atmp).

Le sperimentazioni concluse (prematamente e non) sono 6 (2 prodotti di terapia cellulare somatica, 2 di tera-



Daniele Alberti, GSK



Andrea Chiesi, Holostem Terapie Avanzate

pia genica, 1 di ingegneria tissutale, 1 combinazione Atmp)».

Se Nolli commenta i dati con ottimismo, sottolineando che «nonostante le difficoltà, il numero di progetti per Atmp in Italia è in costante aumento: sono numerosi i prodotti in sviluppo frutto delle attività di ricerca di imprese pure biotech e della ricerca no profit finanziata dalle charity», **Daniele Alberti**, responsabile Integrazione Medica GSK per l'Europa, ritiene invece che l'Italia debba nella sostanza ancora iniziare a giocare questa partita. «Il problema non sta tanto nella complessità indiscus-

sa degli studi clinici sulle terapie avanzate (vedi box "Clinical trial centres"), quanto nella maglia organizzativa che li supporta, nei quadri normativi di riferimento e nelle agevolazioni fiscali per le aziende che operano nel settore». L'evoluzione scientifica, in particolare in questo campo, viaggia molto più velocemente di quanto non accada con i recepimenti delle norme, e questo rischia di frenare la ricerca su Atmp.

Secondo Alberti «occorre trovare un modo in cui si possa decidere più velocemente anche in assenza di norme molto ben codificate e allineate, in cui si dia un metodo di decisione piuttosto che una decisione per singoli parametri e requisiti: un cambio epocale di mentalità».

L'America da poco più di un anno sta sperimentando il sistema delle breakthrough therapies, ovvero percorsi privilegiati per l'autorizzazione di terapie innovative che possono veramente cambiare la vita ai pazienti. «Nel contesto Italiano – a parere di Alberti – il Decreto Balduzzi ha ulteriormente

ATMP ATTUALMENTE APPROVATI IN EUROPA

In Europa, sono al momento in commercio 4 prodotti di terapia cellulare, genica e/o tissutale:

- Provenge: è un "prodotto di terapia cellulare somatica", ossia un tipo di medicinale contenente cellule o tessuti che sono stati manipolati in modo da poter essere usati per trattare, diagnosticare o prevenire una malattia.

È un antitumorale preparato specificatamente per ciascun paziente utilizzando le sue cellule immunitarie (cellule che formano il sistema di difesa naturale dell'organismo) ed è indicato per

il trattamento del carcinoma della prostata in uomini adulti che non riferiscono sintomi

o che riferiscono soltanto pochi sintomi, quando il carcinoma è metastatico e resistente alla castrazione.

- Glybera: è un "prodotto di terapia genica", ossia un tipo di medicinale che agisce introducendo geni nell'organismo. Glybera è usato per il trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di lipasi lipoproteica e con gravi o ripetuti attacchi di pancreatite nonostante la dieta a ridotto contenuto di

complicato la questione, nominando l'Aifa autorità competente per gli studi di fase I senza però nella sostanza fornirle quantitativamente e qualitativamente il personale necessario per svolgere tale mansione».

Secondo quanto espresso da **Andrea Chiesi**, Chief Executive Officer Holostem Terapie Avanzate srl, «il rischio maggiore è legato alle prospettive di business: la regolamentazione di questi prodotti prevede infatti la possibilità che essi siano prodotti e distribuiti a livello ospedaliero nelle fasi precoci della ricerca e sviluppo, ma non chiarisce cosa succede quando un prodotto analogo venga infine approvato in Europa.

Questa sperequazione crea un doppio standard: chi – come noi – sceglie di rispettare le regole e registrare i propri prodotti, dedica tempo e risorse ad approfondire e rispettare gli standard di qualità, generando dati scientifici che consentono di valutare la qualità del prodotto stesso e sottoponendosi alla verifica degli organi costituiti. Altri possono distribuire prodotti non rispondenti a standard, non provati e senza la sorveglianza

post-approvazione, creando di fatto pazienti di serie A e B. Credo che la cosiddetta “hospital exemption” così come è regolata oggi – ovvero come NON è regolata – sia il rischio maggiore per chi conduce ricerche sugli Atmps».

Le multinazionali, per tutto quanto detto sopra, stentano a iniziare nuovi studi di fase I in Italia, scoraggiate da lungaggini burocratiche, assenza di certezze, di velocità di pianificazione e di competenza dell'interlocutore. Non ultima, l'assenza di defiscalizzazioni, presenti invece in altri Paesi, come ad esempio la Francia (il cui sistema prevede una defiscalizzazione del 30% fino a un totale annuo di 150 milioni di euro, per le Aziende che iniziano uno studio di fase I o II sulle terapie avanzate). «In generale – ricorda Chiesi – non sono i costi di sviluppo, che credo si possano considerare simili a quelli di farmaci di sintesi, a essere maggiori ma sono i costi di ricerca: per sviluppare farmaci davvero utili occorre conoscere il sistema biologico con cui si va a interagire; sono anni di studi con i costi conseguenti. Ma senza questa

ricerca di base si rischia di prendere scorciatoie pericolose: prodotti di cui non si conoscono le attività, immessi in pazienti ignari. Mi sembra la ricetta di un potenziale disastro. Per questo occorre potenziare la ricerca di base, il campo è ancora molto nuovo e pionieristico».

L'auspicio di Chiesi è che «la normativa possa evolvere con l'esperienza di questi primi anni per favorire la più approfondita conoscenza dei prodotti che si vanno a sperimentare sull'uomo e la loro reale efficacia, attraverso il finanziamento della ricerca esplorativa e di base, la realizzazione di sperimentazioni correttamente progettate ed eseguite e l'adattamento delle regole nate dall'esperienza sui farmaci chimici e biologici a quelli cellulari, ossia vivi».

Atmp in Italia

In Italia sono soprattutto le imprese pure biotech, cioè quelle aziende, solitamente di micro-piccole dimensioni, che concentrano la loro attività esclusivamente sullo sviluppo di prodotti biotecnologici, a dedicarsi alla ricerca nel settore delle terapie

grassi. Poiché il numero di pazienti affetti da deficit di lipasi lipoproteica è basso, la malattia è considerata “rara” e Glybera è stato qualificato come “medicinale orfano” l'8 marzo 2004.

- **Chondroelect**: è un “prodotto di ingegneria tissutale”, ossia un tipo di medicinale contenente cellule o tessuti che sono stati manipolati in modo da poter essere utilizzati per riparare, rigenerare o sostituire tessuti. È utilizzato per la riparazione di danni a carico della cartilagine del ginocchio negli adulti. È indicato per il trattamento

di singole lesioni sintomatiche nella cartilagine del condilo femorale. Viene preparato specificamente per ciascun paziente, può essere utilizzato soltanto per il trattamento del particolare soggetto per cui è stato preparato e deve essere somministrato in ambito ospedaliero da un chirurgo qualificato.

- **Maci**: è un “prodotto di ingegneria tissutale”, un tipo di medicina contenente cellule o tessuti sottoposti a manipolazione, in modo da potere essere impiegati per riparare, rigenerare o

sostituire i tessuti. È utilizzato per riparare difetti della cartilagine alle estremità delle ossa dell'articolazione del ginocchio. Il principio attivo contenuto in Maci è costituito dalle cellule cartilaginee del paziente, che vengono impiantate nel difetto cartilagineo nel ginocchio. Le cellule vengono utilizzate per riempire lo spazio in cui la cartilagine è stata danneggiata, rigenerando così le aree danneggiate e aiutando a risolvere i sintomi del paziente, quali dolore e problemi di movimento del ginocchio.



DEFINIZIONE DI ATMP, FARMACI BORDERLINE

La definizione europea di Atmp è articolata nelle tre categorie: medicinali per terapia genica (Gtmp), per terapia cellulare (Ctmp) e per ingegneria tissutale (Tep). In tutti i casi si tratta di medicinali biologici, pertanto un processo di produzione per sintesi chimica è automaticamente escluso. «La classificazione di un medicinale tra gli Atmp – spiega Galli – è assegnata dal Regolamento europeo 1394/2007 al Comitato per le Terapie Avanzate (Cat) e le classificazioni possono essere consultate sul sito web dell'EMA. Per esempio, nel caso di un vettore adenovirale proposto come vaccino per la prevenzione e il trattamento dell'epatite C, il Cat ha deciso che non si tratta di un Atmp, poiché dalla definizione di medicinali per terapia genica sono esclusi i vaccini per le malattie infettive, mentre un altro vettore virale, proposto per il trattamento del melanoma, è stato classificato come Gtmp. In un altro caso, cellule ottenute da aspirato midollare, il Cat ha deciso che non si tratta di un Atmp, poiché in quella particolare preparazione le cellule non sono sottoposte a manipolazione sostanziale e sono usate per una funzione uguale tra donatore e ricevente (c. d. uso omologo), mentre altri casi di cellule simili, ma usate per una funzione diversa tra donatore e ricevente (cioè non per uso omologo) sono state classificate come Atmp. Il Cat non decide a quale altra categoria appartengano le preparazioni in esame, ma solo se siano o no Atmp. Coloro che sviluppano un medicinale a base di cellule o per terapia genica sono invitati a fare richiesta di classificazione al Cat se hanno il dubbio che il loro prodotto possa essere o no un Atmp».

avanzate. «Ultimamente però – spiega Nolli – non solo medie e grandi imprese italiane leader nel settore farmaceutico hanno iniziato a investire nella ricerca e sviluppo di Atmp con risultati significativi, ma anche multinazionali del farmaco che fino a qualche anno fa sembravano non essere interessate a questi prodotti. Parlando di ricerca italiana in questo settore non si può omettere di citare inoltre il ruolo delle charity nello sviluppo delle nuove terapie».

«Penso che l'Italia – aggiunge Chiesi – se lo vorrà, potrà giocare un ruolo importante nel settore in cui è all'avanguardia. Oltre al nostro Holoclar® – che è il primo prodotto al mondo a base di cellule staminali raccomandato per l'approvazione – frutto di un lavoro di ricerca e sviluppo interamente fatto in Italia, da ricercatori e capitali italiani, ci sono altri prodotti nella pipeline dell'Agenzia Europea di origine italiana: si pensi a Molmed e alla partnership Telethon/GSK, che potrebbero arrivare a registrazione molto presto. Noi abbiamo una buona ricerca di base, purtroppo mancano due ele-

menti importanti: in primo luogo il Paese non crede nella ricerca e non la sostiene in modo strutturale e continuativo, ricorrendo invece, di quando in quando, a decreti legge e manovre estemporanei; in secondo luogo il nostro individualismo ci impedisce di fare squadra e mettere a fattore comune le risorse: invece di scegliere e investire sui centri di eccellenza, non si scontenta nessuno e si dissipano le poche risorse. È un peccato vedere quanto l'invidia possa distruggere il patrimonio di conoscenza disponibile nel Paese».

Atmp in commercio

Oggi in Europa sono approvati 4 prodotti: ChondroCelect®, sviluppato da TiGenix ma recentemente venduto a Sobi; Glybera®, la prima terapia genica al mondo presa il licenza da Chiesi Farmaceutici che verrà presto lanciata in tutta Europa; Maci®, sviluppato da Genzyme ma ceduto ad Aastrom e ritirato dal mercato lo scorso settembre; infine Provenge®, un vaccino per il cancro alla prostata commercializzato negli USA ma non ancora



in Europa (vedi box "Atmp attualmente approvati in Europa"). Negli Usa e in Giappone la legislazione è molto differente, specialmente in Giappone dove è oggi possibile ottenere un'approvazione condizionale con i soli dati di Fase 1.

La procedura di autorizzazione all'immissione in commercio prevede un'unica valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del prodotto effettuata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ed è valida in tutti i paesi dell'Unione Europea.

La negoziazione del prezzo di un Atmp segue quella di qualunque nuova specialità medicinale. Nella valutazione dell'efficacia e del prezzo di un farmaco l'Aifa si avvale del supporto della Commissione Tecnico Scientifica e del Comitato Prezzi e Rimborso e dei dati dei consumi e della spesa farmaceutica forniti dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed).

La procedura di autorizzazione all'immissione in commercio quindi di per sé è identica a quella degli altri farmaci (chimici e biologici), «quello che

è diverso – sottolinea Chiesi – è che per i farmaci tradizionali abbiamo oltre un secolo di esperienza, per i biologici oltre 30 anni, per gli Atmp invece siamo agli albori. La strada è ancora lunga e dobbiamo percorrere la curva di apprendimento, sia noi ricercatori che le Autorità Regolatorie. Ma il potenziale è davvero tanto in alcune patologie che altrimenti sarebbero incurabili e ai cui pazienti porteremo nuova speranza».

Criticità

Un campo così complesso non manca, come ovvio, di potenziali criticità. «Ad esempio – commenta Galli – la provenienza delle cellule: i donatori devono essere sottoposti a controlli severi prima del prelievo. Questo è necessario anche nel caso di un trattamento autologo, poiché le officine di preparazione devono, secondo le GMP, segregare opportunamente i materiali infetti da quelli non infetti, perciò è necessario conoscere lo stato anche dei donatori autologhi, cioè quelli che donano le cellule a sé stessi».

Un altro punto critico è la potenzialità di proliferazione delle cellule presenti nel medicinale, che viene investigata innanzitutto a livello preclinico. «Per i vettori virali – spiega Galli – tra le tante caratteristiche che possono influenzarne la sicurezza, due sono considerate molto critiche: la capacità di replicazione e quella di integrarsi nel genoma delle cellule bersaglio (che comporta la c. d. mutagenesi inserzionale). La capacità replicativa, se non è richiesta per l'effetto clinico, deve essere minimizzata sia per la sicurezza del paziente sia per ridurre il rischio di disseminare il vettore a terze persone. Se invece, come nel caso dei virus oncolitici, è necessario che il virus si moltiplichi per ottenere l'azione terapeutica, allora la replicazione deve essere strettamente controllata, allo scopo di minimizzare gli stessi rischi sopra citati».

La capacità che hanno alcuni vettori, per esempio quelli lentivirali, di integrarsi nel genoma delle cellule bersaglio è un'arma a doppio taglio. «Da un lato – continua Galli – è la caratteristica biologica che ne fa uno strumento indispensabile per poter ottenere l'espressione del gene terapeutico a lungo termine, che è un requisito indispensabile per curare alcune malattie, per esempio quelle dovute a un difetto genetico, dall'altro lato l'integrazione del vettore nel DNA induce di per sé mutagenesi e perciò può alterare la funzionalità di geni residenti. Ne consegue che la progettazione molecolare del vettore è un passaggio importantissimo perché deve riuscire a bilanciare la funzionalità *in vivo* con il minimo rischio mutagenetico. In questi casi, oltre a dimostrare con opportuni saggi di laboratorio la sicurezza del vettore, nei limiti delle possibilità dei metodi analitici disponibili, è necessario seguire i pazienti nel tempo per evidenziare gli eventuali effetti clinici correlati con tale inserzione».

BILANCIA COMMERCIALE, FARMACI DI SINTESI E BIOLOGICI IN ITALIA

L'Italia ha il suo punto di forza nella produzione di farmaci di sintesi chimica, di cui è esportatore netto e crescente; e il suo punto di debolezza nella produzione dei farmaci biologici, dei quali è importatore netto e crescente. Questo quanto emerge in sintesi dal rapporto A.T.Kearney "Ci serve davvero un'industria farmaceutica nazionale?" del 2014. Nell'arco temporale 2009-2010 l'export dei farmaci di sintesi chimica è cresciuto del 14,7%, oltre 4 volte il tasso di crescita dell'export dei farmaci biologici (3,6%) tanto da rappresentare ormai il 91% dell'export del settore. Al contrario, l'import di farmaci biologici è cresciuto a un tasso (8,4%) superiore sia all'import di farmaci di sintesi chimica (4%), sia all'export degli stessi farmaci biologici. Se la bilancia commerciale dei farmaci di sintesi chimica è positiva e continua a migliorare, avendo raggiunto un saldo di 3,9 mld € nel 2013, quella del Biotech Farmaceutico è negativa e in peggioramento, avendo raggiunto un saldo negativo di 2,9 mld € nel 2013. Nel contesto europeo l'Italia ha migliorato il saldo commerciale dei farmaci di sintesi chimica più di tutti gli altri maggiori Paesi europei, con la sola eccezione della Germania, mentre ha il peggior saldo commerciale dei farmaci biologici, ed è l'unico Paese insieme alla Gran Bretagna ad averlo negativo (Francia e Spagna sono in pareggio; Olanda, Irlanda, Germania e Belgio hanno un saldo commerciale positivo). Purtroppo, l'Italia sta perdendo la battaglia con gli altri Paesi europei per l'attrazione degli investimenti per la produzione di questi farmaci.

© RIPRODUZIONE RISERVATA