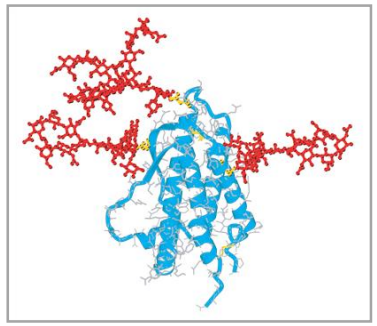
Il caso di farmaco a base di cellule staminali per le lesioni oculari chimiche o da fuoco

Gaspare Guglielmi

Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE

I Biologici sono più complessi delle “molecole di sintesi”…



Acido Acetilsalicilico

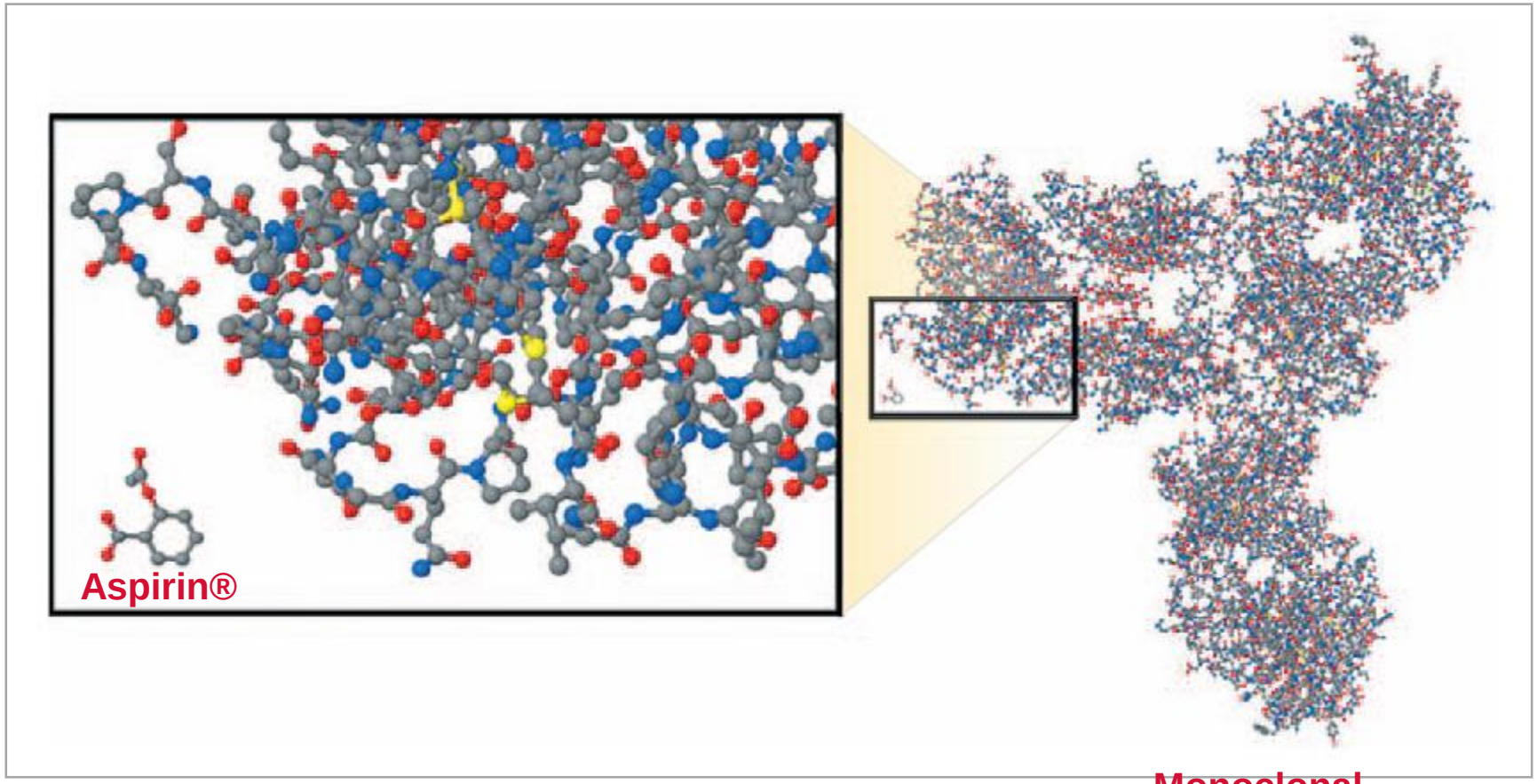
Epoetina

Anticorpo monoclonale (IgG)

piccola molecola di sintesi ⇔ **biologico semplice** ⇔ **Biologico complesso**

piccola molecola di sintesi	biologico semplice	Biologico complesso
Peso Molecolare = 180 Daltons 0 aminoacidi	Peso Molecolare ~ 36000 Daltons 165 aminoacidi	Peso Molecolare = 150,000 Daltons ~ 1300 aminoacidi
	- Prodotto principalmente in lieviti e batteri	- Prodotto in cellule di mammifero

I Biologici sono più complessi delle “small molecules”…



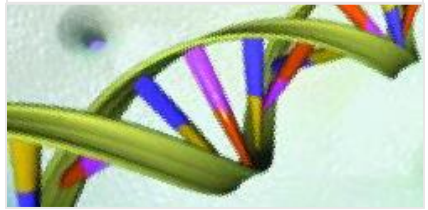
Monoclonal Antibody (IgG)

Kozlowski S et al. Developing the Nation’s Biosimilars Program. NEJM 2011; 365 (5): 385-8

Produzione di proteine terapeutiche

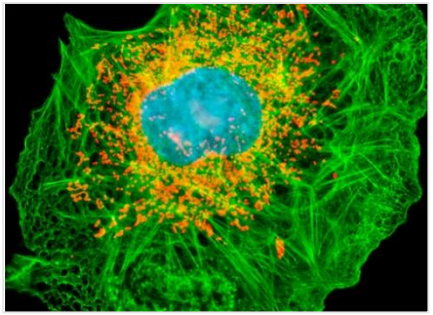
INIZIO

La scelta della sequenza genica



La scelta del vettore

La scelta dell'organismo per la produzione



La scelta delle condizioni di fermentazione

La scelta del downstream processing

Il prodotto finale è il risultato di numerose scelte

FINE

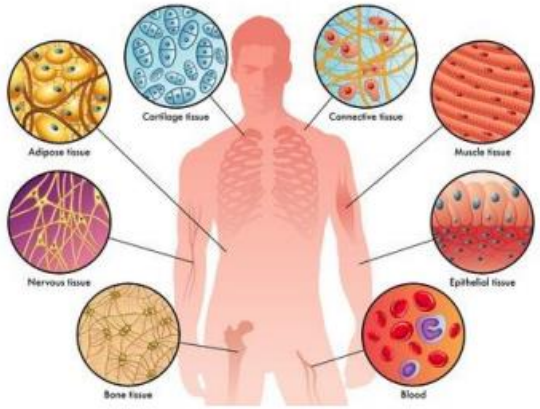
ATMP
(Advanced Therapy Medicinal Products)

Le ATMP sono caratterizzate da un alto valore clinico atteso: sono in genere terapie con effetto atteso di lungo periodo, se non potenzialmente curative e per patologie ad elevato bisogno insoddisfatto. L'alto potenziale clinico atteso delle terapie avanzate pone la necessità di garantire da un lato l'accesso omogeneo ai pazienti sul territorio e dall'altro la sostenibilità economica, resa ancor più stringente dalla presenza di tetti di spesa vincolanti.

- Gene Therapy medicinal products

- Somatic cell therapy medicinal products

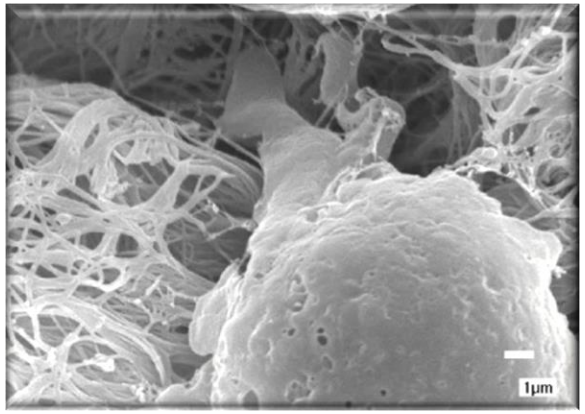
- Tissue engineered products



La definizione di terapie avanzate segue il Regolamento (CE) N. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004

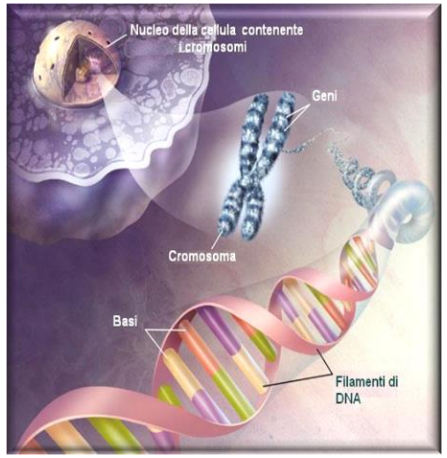
ATMP
(Advanced Therapy Medicinal Products)

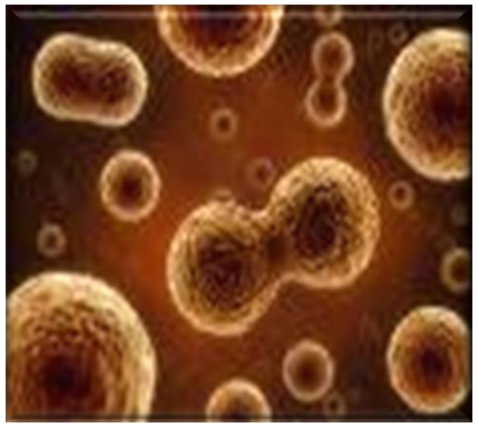
Tutti i prodotti di *terapia avanzata* (TA) sono dal punto di vista giuridico/regolatorio dei **prodotti medicinali** e il Regolamento che li disciplina è un emendamento alla Direttiva sui farmaci (2001/83/EC, implementata in Italia con il Codice Comunitario del farmaco, Decreto Legislativo n. 219/2006).



Medicinali per Ingegneria Tessutale

Medicinali per Terapia Genica





Medicinali per Terapia Cellulare

Le Good Practicies

Un prodotto medicinale deve possedere tutti i requisiti che ne garantiscano e ne dimostrino la sicurezza e l'efficacia.

Per dimostrare questi requisiti nelle varie fasi vengono applicate le GLP, GMP e GCP.

Queste regole che devono venir gestite e applicate in maniera uniforme da tutti mediante standard di riferimento.

"free"	GLP	GMP	GMP	GMP	GMP
		GCP	GCP	GCP	Farmacovigilanza

Terapia Genica

Prodotti di terapia genica, che hanno l'obiettivo di trattare malattie causate da geni difettosi. In questo caso il "farmaco" è il DNA o RNA (si parla quindi di terapie a RNA), molecole con le quali si mira a correggere il difetto genetico direttamente all'interno delle cellule del paziente inserendo una copia corretta del gene o modificandone la sua funzione.

Esempio

Spinraza: nusinersen
Il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q.

Definizione D.Lvo. 219/2006

1. Medicinali per terapia genica (umani e xeno-genici)
Ai fini del presente allegato per medicinale per terapia genica s'intende il prodotto di una serie di processi produttivi mirati al trasferimento di un gene (cioè una frazione di acido nucleico) profilattico, diagnostico o terapeutico - da eseguire in vivo o ex vivo - a cellule umane/animali e la sua successiva espressione in vivo. Il trasferimento del gene comporta un sistema di espressione che e' contenuto in un sistema di trasmissione noto come vettore che puo' essere di origine sia virale che non virale. Il vettore puo' anche essere incluso in una cellula umana o animale.
1.1. Diversità dei medicinali per terapia genica
a) Medicinali per terapia genica basati su cellule allogeniche o xenogeniche……..

Novartis, il farmaco Zolgensma (atrofia spinale) diventa il più caro al mondo: costa 2,1 milioni di dollari

di **Redazione Economia** | 25 mag 2019

La casa farmaceutica svizzera Novartis ha ottenuto l'approvazione negli Stati Uniti del farmaco Zolgensma per la terapia genica dell'atrofia muscolare spinale: con l'approvazione della Food and Drug Administration (Fda) di venerdì scorso, 24 maggio 2019, il Zolgensma diventa il farmaco più caro al mondo: una dosa costa 2,15 milioni di dollari.

Novartis, il fa
diventa il più
dollari

Neonati affetti da Sma

Il trattamento (in unica somministrazione) va applicato a neonati o bambini di età inferiore ai due anni affetti da SMA (atrofia muscolare spinale), compresi quelli che non hanno ancora manifestato i sintomi. Il farmaco rientra nella fattispecie delle terapie genetiche con uso di vettori virali. Si tratta della new wave della terapia genica, con problemi di costi e di accesso ancora enormi e, peraltro, con interrogativi sulla sicurezza. L'approvazione dell'agenzia Usa riguarda i bambini con la forma più letale della malattia ereditaria e quelli in cui i sintomi debilitanti possono insorgere in seguito. La SMA è la principale causa genetica della morte nei neonati. La malattia spesso porta alla paralisi, alla difficoltà respiratoria e alla morte entro pochi mesi per i bambini nati con la forma di tipo 1, la più

Terapia Cellulare

I Prodotti per Terapia Cellulare vengono definiti come:

- una soluzione di cellule, le cui caratteristiche biologiche siano state sostanzialmente modificate in seguito ad una manipolazione rilevante così da alterarne le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto.
- oppure contengono o consistono di cellule o tessuti che non sono destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore e che vengono utilizzate per uno scopo terapeutico o preventivo con mezzi metabolici, farmacologici e immunologici.

Esempio

Alofisel: Darvadstrocel

Il trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva

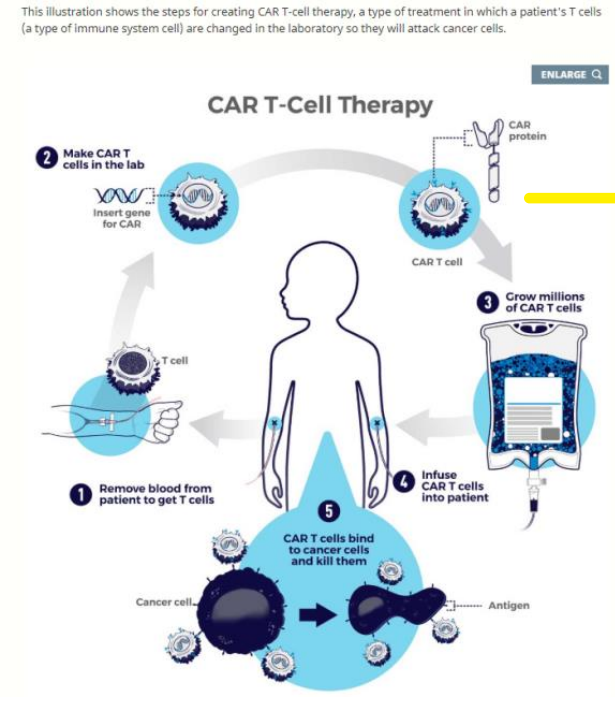
Definizione D.Lvo. 219/2006

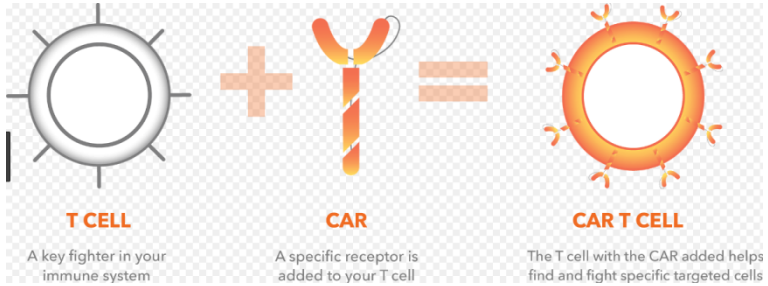
2. Medicinali per terapia cellulare somatica (umani e xenogenici) Ai fini del presente allegato, per medicinale per terapia cellulare somatica s'intende l'uso nell'uomo di cellule somatiche viventi autologhe (provenienti dal paziente stesso), allogeniche (provenienti da un altro essere umano) o xenogeniche (provenienti da animali), le cui caratteristiche biologiche sono state sostanzialmente modificate in seguito a una manipolazione per ottenere un effetto terapeutico, diagnostico o preventivo con mezzi metabolici, farmacologici e immunologici. La manipolazione comprende l'espansione o l'attivazione di popolazioni di cellule autologhe ex vivo (immunoterapia adottiva), l'uso di cellule allogeniche e xenogeniche combinate a dispositivi medici per uso ex vivo o in vivo (microcapsule, strutture a matrice intrin- seche, biodegradabili o no)……

CAR-T

(chimeric antigen receptor- T cell)

- Il CAR è un recettore artificiale costituito da un dominio extracellulare di riconoscimento/legame dell'antigene, fuso ad un dominio intracellulare di trasduzione del segnale, necessario per l'attivazione della cellula T;
- Le cellule CAR-T sono linfociti T prelevati dal paziente al cui interno viene inserito un gene artificiale affinché esprima la molecola CAR
- Bersaglio: la molecola CD19 (LNH e LLA)





Terapia Ingegneria Tessutale

Il termine **ingegneria tissutale** o "ingegneria dei tessuti" identifica procedure di rigenerazione di tessuti del corpo umano.

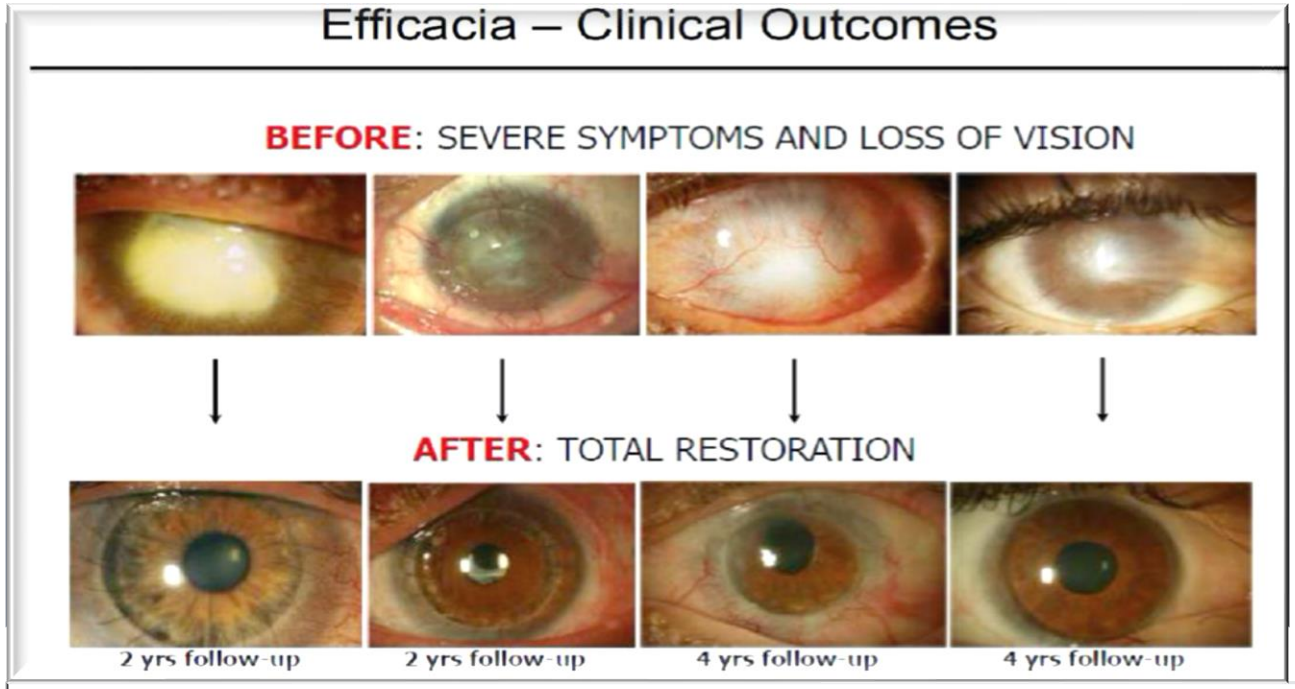
Uno dei concetti fondamentali alla base dell'ingegneria tissutale, prevede la combinazione di una matrice biodegradabile, comunemente denominata scaffold, con cellule e/o molecole biologicamente attive, al fine di sviluppare un supporto in grado di promuovere la rigenerazione di tessuti danneggiati.

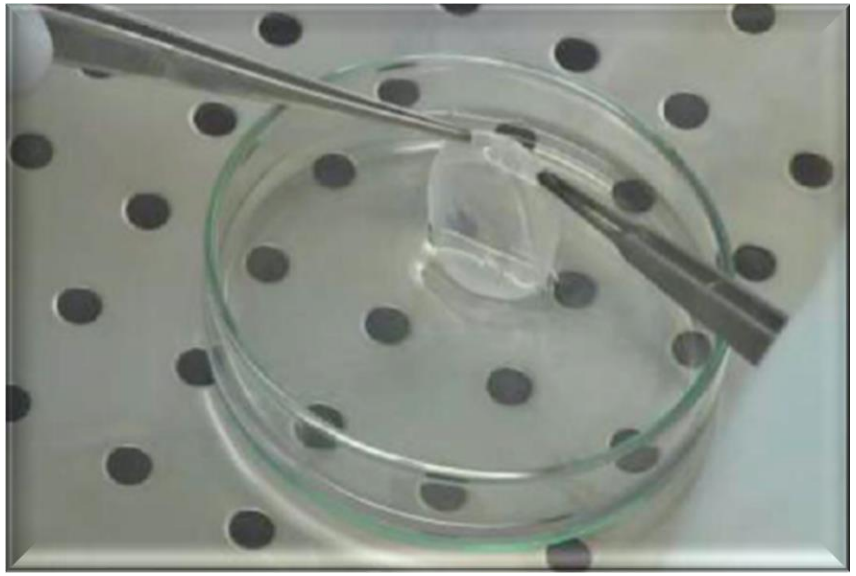
CE 1934/2007

Nel 2009 è entrato in vigore in Europa il regolamento CE n. 1394/2007 per disciplinare l'autorizzazione all'immissione in commercio di queste terapie innovative. L'approvazione di un ATMP passa attraverso uno specifico Comitato per le Terapie Avanzate (CAT) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA).

TERAPIA TISSUTALE	**MACI®**	Condrociti autologhi vitali caratterizzati, espansi ex vivo esprimenti geni marker specifici per i condrociti, seminati su una membrana di collagene di tipo I/III di origine suina con marchio CE	Vericel Denmark ApS	difetti sintomatici a tutto spessore della **cartilagine del ginocchio**	**giugno 2013**	✗ da luglio 2018	✗ da luglio 2018
	HOLOCLAR®	Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	**deficit di cellule staminali limbari** da moderato a grave, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici	**febbraio 2015** farmaco orfano	✓	✓ Classe H*
	SPHEROX (CHONDROSPHERE®)	Sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice per impianto sospesi in soluzione isotonica di cloruro di sodio	CO.DON AG	**difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio**	**luglio 2017**	✓	✗ non sottomesso

Terapia Ingegneria Tessutale: Holoclar





Trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave (definito dalla presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea in almeno due quadranti, con coinvolgimento della parte centrale della cornea e grave compromissione dell'acuità visiva), unilaterale o bilaterale, , causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici. Per la biopsia sono necessari almeno 1-2 mm2 di tessuto limbare non danneggiato.

Terapia Ingegneria Tessutale: Holoclar

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Atto Completo | Avviso di rettifica Errata corrige | Lavori Preparatori | Direttive UE recepite

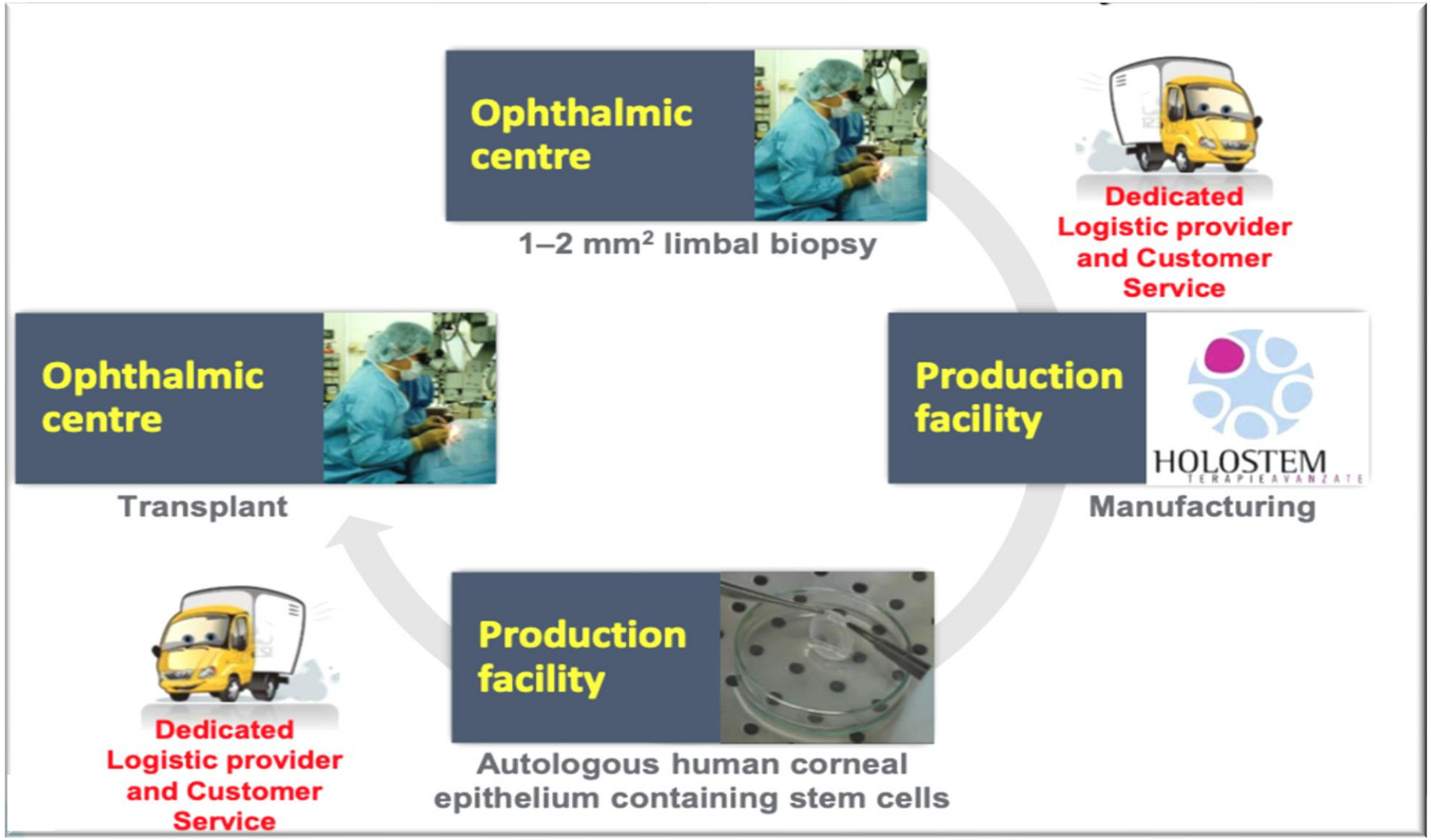
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 3 febbraio 2017

Classificazione, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano «Holoclar». (Determina n. 204/2017). (17A01287) (GU Serie Generale n.46 del 24-02-2017)

Il medicinale HOLOCLAR nelle confezioni sotto indicate e' classificato come segue: confezione: 79.000-316.000 cellule/cm² - tessuto vivente da coltura di cellule-impianto-contenitore con tappo a vite (acciaio inossidabile) 3,8 cm² - 1 impianto; A.I.C. n. 043909011/E (in base 10), 19VZW (in base 32); **classe di rimborsabilita' «H»; prezzo ex factory** (IVA esclusa): **€ 95.000,00**; prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 156.788,00. Validita' del contratto: 24 mesi. **Payment by results come da condizioni negoziali**. Ai fini delle prescrizioni a carico del Servizio sanitario nazionale, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia, **piattaforma web**, all'indirizzo https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/ che costituiscono parte integrante della presente determinazione.
La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Holoclar» e' la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, **utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).**

Terapia Ingegneria Tessutale: Holoclar



Terapia Ingegneria Tessutale: Holoclar

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Holoclar 79.000-316.000 cellule/cm^2 di tessuto vivente da coltura di cellule

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Holoclar 79.000-316.000 cellule/cm^2 di tessuto vivente da coltura di cellule

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse *ex vivo* e contenenti cellule staminali.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Holoclar consiste in un foglio circolare trasparente formato da 300.000-1.200.000 cellule epiteliali corneali umane autologhe vitali (79.000-316.000 cellule/cm^2), che includono in media il 3,5% (0,4-16%) di cellule staminali limbari, di cellule transitoriamente amplificate e di cellule terminalmente differenziate, derivate da cellule staminali, fissate su un supporto di fibrina del diametro di 2,2 cm e conservate nel mezzo di trasporto.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Tessuto vivente da coltura di cellule.
Foglio trasparente circolare.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BLINCYTO 38,5 microgrammi polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 38,5 microgrammi di blinatumomab.

Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili si ottiene una concentrazione finale di blinatumomab di 12,5 microgrammi/mL.

Blinatumomab è prodotto utilizzando cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato e soluzione per soluzione per infusione.

BLINCYTO polvere (polvere per concentrato): Polvere da bianca a biancastra.

Soluzione (stabilizzante): Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallastra, a pH 7,0.

Foglio trasparente circolare.

Terapia Ingegneria Tessutale: Holoclar

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale è destinato al solo uso autologo.
Holoclar deve essere somministrato da un chirurgo opportunamente addestrato e qualificato ed è limitato al solo uso ospedaliero.

Posologia
La quantità di cellule da somministrare dipende dalla dimensione (superficie in cm^2) della superficie corneale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

I colliri contenenti cloruro di benzalconio e/o altri conservanti devono essere evitati. Il cloruro di benzalconio (così come gli altri composti quaternari dell'ammonio) è citotossico e i colliri contenenti tale conservante possono danneggiare l'epitelio corneale appena rigenerato. Altri agenti citotossici devono essere evitati.

Non sono state segnalate interazioni tra Holoclar e il trattamento post-biopsia/post-intervento suggerito al paragrafo 4.2.

Terapia Ingegneria Tessutale: Holoclar

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, altri oftalmologici, codice ATC: S01XA19

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
Il meccanismo d'azione di Holoclar consiste nella sostituzione dell'epitelio corneale e delle cellule staminali limbari perse in pazienti il cui tessuto limbare è stato distrutto da ustioni dell'occhio. Durante il processo di riparazione corneale, le cellule staminali somministrate hanno lo scopo di moltiplicarsi parzialmente, differenziarsi e migrare per rigenerare l'epitelio corneale, oltre a mantenere una riserva di cellule staminali che possano continuamente rigenerare l'epitelio corneale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il prodotto viene impiantato localmente.
La natura e l'uso clinico previsto di Holoclar sono tali che non sono applicabili studi farmacocinetici convenzionali su assorbimento, biotrasformazione ed eliminazione. L'analisi immunoistochimica della cornea asportata da pazienti sottoposti a cheratoplastica dopo trattamento con Holoclar ha dimostrato che le cellule staminali trapiantate generano uno strato normale di epitelio corneale stratificato, che non migra né invade le strutture oculari basali.

del Farmaco

Terapia Ingegneria Tessutale: Holoclar

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mezzo di trasporto (mezzo di Eagle modificato da Dulbecco, integrato con L-glutammina).
Supporto di fibrina.

6.2 Incompatibilità

Non sono stati condotti studi formali di compatibilità con Holoclar, per cui questo medicinale non deve essere usato con altri medicinali durante il periodo post-chirurgico finché l'integrità dell'epitelio corneale non è stata completamente ripristinata. Eccezioni sono rappresentate da antibiotici non topici per la profilassi e corticosteroidi durante l'immediato periodo post operatorio.

6.3 Periodo di validità

36 ore.

Terapia Ingegneria Tessutale: Holoclar

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Holoclar è destinato al solo uso autologo. Prima dell'impianto, deve essere attentamente verificato che il nome del paziente corrisponda all'identificazione del paziente/donatore sulla documentazione di spedizione e sul contenitore del prodotto.

Evitare di agitare, capovolgere o esercitare altri stress meccanici sul contenitore di Holoclar.

Vedere il materiale educazionale per ulteriori informazioni.

Holoclar non deve essere sterilizzato. Il contenitore e la chiusura devono essere ispezionati visivamente con attenzione per identificare eventuali difformità. Se il contenitore primario di Holoclar è danneggiato, l'aspetto visivo del prodotto è compromesso o vengono identificati particolati visibili, non usare il prodotto e restituirlo al produttore. Se la temperatura monitorata nella scatola isolata devia dalle condizioni di conservazione previste, contattare il produttore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere restituiti al produttore.

Grazie....