

## **Sicurezza non clinica di prodotti di terapia avanzata**

S.Fracchia, S. La Seta, A. Silvani, C. Bonini, A. Bondanza, C. Traversari

MolMed, Milano

I prodotti di terapia avanzata costituiscono oggi una nuova, emergente, tipologia di farmaci caratterizzata da una forte eterogeneità, comprendendo infatti prodotti costituiti da cellule somatiche o staminali, eventualmente geneticamente modificate, prodotti costituiti da vettori virali e prodotti che combinano una componente biologica a base cellulare con una componente non biologica.

Dato il forte tasso di innovazione, il numero di farmaci da terapia avanzata allo stato commercializzati o in fase di avanzato sviluppo è molto esiguo e, conseguentemente, l'esperienza accumulata relativamente alla loro sicurezza ancora limitata.

Per la loro natura e per i metodi di produzione adottati, la valutazione della sicurezza per questa tipologia di prodotti è difficilmente adattabile alle normative in essere per i farmaci ottenuti da sintesi chimica, estrattiva o da DNA ricombinante. Su questa base e dato il contesto, si è andato formando nel tempo un quadro normativo specifico per il settore, e segnatamente per la valutazione della sicurezza, costituito da un corpus di linee guida e direttive abbastanza recente ed in costante evoluzione che richiede sia un adattamento dei piani di sviluppo alle emergenti richieste regolatorie sia agli sviluppi tecnico-scientifici, ed una valutazione critica delle richieste normative forzatamente generali perché riferite ad una eterogenea classe di prodotti.

La presentazione si focalizza sulle principali differenze tra un prodotto di terapia avanzata ed i prodotti di sintesi chimica, partendo dalla esperienza di sviluppo preclinico di un farmaco costituito da cellule somatiche geneticamente modificate in vitro.

In particolare si evidenzia come lo sviluppo preclinico di un farmaco di terapia avanzata possa richiedere un approccio integrato dove la valutazione della sicurezza e della funzionalità procedono in modo parallelo e concomitante, utilizzando più sistemi sperimentali non convenzionali ed in particolare modelli animali specifici per l'indicazione terapeutica del farmaco.

A scopo esemplificativo, vengono presentati sia lo sviluppo generale del piano preclinico e i modelli in vitro ed in vivo utilizzati per gli studi, sia i principali risultati di funzionalità, biodistribuzione e sicurezza ottenuti, che hanno permesso, a seguito di successive interazioni con le autorità regolatorie, la sottomissione del dossier registrativo per un richiesta di commercializzazione tramite procedura centralizzata.