

Trial preclinici di prodotti biotecnologici e il giusto "bridging" verso gli studi clinici

I. Andreini

RTC Research Toxicology Centre Pomezia, Roma

La moderna tossicologia deve ispirarsi oltre che ai principi delle 3R etiche (Ridurre, Rifornire, Rimpiazzare) anche ai principi delle 3R scientifiche (Rilevanza, Robustezza, Riproducibilità). Per tale motivo è importante prendere in considerazione le tendenze attuali nel campo della ricerca e sviluppo all'interno della comunità scientifica e regolatoria.

Il processo di sviluppo di un nuovo prodotto farmaceutico, convenzionale, biotecnologico o di terapia avanzata, prevede fasi di pura scoperta con prove di farmacologia *in vitro* e *in vivo* a cui seguono fasi di valutazione formale. Queste necessitano di standard di qualità molto controllati per poter assicurare l'oggettività del risultato e la tracciabilità del dato. Per assicurare questo controllo tradizionalmente le prove tossicologiche vengono svolte su animali sani perché in questo modo l'esperienza e i dati storici di patologia spontanea aiutano a discriminare tra patologie casuali e quelle indotte dal prodotto in esame.

E' però sempre più evidente che prodotti biotecnologici e di terapia avanzata presentano un profilo di sicurezza assai diverso tra modelli sani e modelli patologici. Per tale motivo da alcuni anni per prodotti di terapia avanzata viene accettata o addirittura richiesto di svolgere studi di tossicologia in modelli animali in cui si induce la patologia con trattamenti chimici o chirurgici o con modelli geneticamente predisposti a sviluppare le patologie di interesse. Questo approccio viene adesso anche "esplorato" per prodotti biotecnologici in cui si pone il problema del modello rilevante, dove per modello rilevante si intende il modello in cui il prodotto svolge la azione farmacologica che ci si attende nell'uomo.

Per molti prodotti biotecnologici e terapie avanzate anche l'uso di animali superiori, ha spesso una predittività limitata e inoltre il precoce sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA) può limitare notevolmente la durata dello studio di un prodotto previsto per terapia cronica.

Lo sviluppo di un farmaco è un complesso processo sequenziale, e solo una piccola percentuale dei farmaci che iniziano questo cammino poi lo concludono sul mercato. Le cause degli insuccessi sono dovute principalmente a insufficiente efficacia o problemi di sicurezza. Nella fase preclinica sono gli studi di sicurezza preclinica che, evidenziando i profili di tossicità, portano ad un arresto nello sviluppo di un nuovo prodotto farmaceutico. Importante quindi è svolgere le necessarie prove di sicurezza su modelli rilevanti in cui il risultato sia traslabile all'uomo

Insomma è fondamentale già prima di arrivare in clinica valutare il rapporto rischio/beneficio con un approccio scientifico della interpretazione di dati per poter lanciare un ponte tra la valutazione preclinica e gli studi clinici di cui parlerà il relatore che mi segue.