

Produzione industriale di medicinali a base di cellule in accordo alle cGMP: sfide e soluzioni

S. Guidi (Rigenerand Srl)

Parole chiave: Medicinali per Terapia Avanzata – Terapia genica – Isolatori - GMP

Negli ultimi anni la produzione di medicinali a base di cellule vitali si sta spostando dalla tradizionale Clean Room, simile al laboratorio in cui sono stati storicamente sviluppati, a tecnologie industriali già note nell'industria farmaceutica per la produzione di medicinali biologici. Per garantire la disponibilità di questi medicinali preziosi ad un numero crescente di pazienti, il passaggio ad una tipologia di produzione industriale è necessaria, tenendo conto delle peculiarità di un prodotto estremamente delicato e difficilmente standardizzabile

Quando le cellule sono diventate farmaci

Le cellule sono state impiegate con grande successo nella pratica clinica ben prima che venissero classificate come Medicinali per Terapia Avanzata (ATMPs). Una storia esemplare di questo successo è la storia della cute artificiale, che era già stata utilizzata su migliaia di pazienti prima che venisse definita medicinale di ingegneria tissutale.

L'impiego di cute da cadavere per trattare grandi ustionati risale alla fine dell'800 [1] ed ha trovato una sua evoluzione naturale nell'innesto autologo di cute coltivata in laboratorio [2].

Negli anni '70 Howard Green, uno scienziato canadese del Massachusetts Institute of Technology (MIT) di Boston ha messo a punto una tecnica particolarmente efficiente per coltivare cellule in laboratorio, in particolare per la coltura di cellule del derma e dell'epidermide.

Nei primi anni '80 Green ha avuto la possibilità di trattare pazienti ustionati gravemente con cute coltivata nel suo laboratorio a partire da lembi di pelle risparmiati dalle ustioni ottenendo risultati sorprendenti. Il processo produttivo di Green è stato replicato in laboratori di tutto il mondo ed ha messo a disposizione dei medici uno strumento prezioso per il trattamento dei grandi ustionati.

Nel 2007, quindi oltre 20 anni dopo i fortunati trapianti di Boston, nella Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea è stato pubblicato il Regolamento (CE) 1394/2007 che fissa la definizione giuridica di prodotti per ingegneria tissutale, integrando la Direttiva 2001/83/CE in cui già figuravano i prodotti per terapia cellulare somatica e per terapia genica. La cute di Green è diventata ufficialmente un medicinale per terapia avanzata.

Il Regolamento (CE) 1394/2007 ha creato un certo scompiglio iniziale in quanto ha di fatto sancito l'appartenenza delle cellule al mondo dei farmaci, rendendo molto più complicate le procedure di produzione di tali prodotti e introducendo l'obbligatorietà di interfacciarsi con le severe agenzie regolatorie per ottenere le autorizzazioni per produrle e ad applicarle ai pazienti.

Si è poi dovuto attendere la fine del 2017 per l'adozione della Commissione Europea di Linee guida europee dedicate, ai prodotti a base di cellule, che tenessero conto delle loro peculiarità (Eudralex vol.4, parte IV EuGMP - "GMP per ATMP").

Ad oggi tale documento è il riferimento unico per i produttori di ATMPs.

Prodotti sterili da materie prime contaminate, come gestirli?

I processi di manipolazione cellulare sono processi totalmente in asepsi. Non è possibile sterilizzare terminalmente il prodotto per non compromettere la vitalità delle cellule (principio attivo), né filtrarlo mediante classica filtrazione sterilizzante in quanto le cellule hanno dimensioni superiori ai 0,22 µm usati per la comune filtrazione sterilizzante farmaceutica.

Per complicare il quadro, la maggior parte dei prodotti cellulari origina da tessuti contaminati o potenzialmente non sterili.

L'utilizzo di tecniche di decontaminazione iniziale dei tessuti è necessario e contemplato dalle "GMP per ATMP" al paragrafo 7.11 in cui viene anche sottolineato che l'utilizzo di antimicrobici non può in nessun modo sostituire l'ambiente in asepsi, che rimane requisito imprescindibile.

In fase di progettazione della cell factory e definizione degli URS è necessario considerare l'apporto di contaminanti dai tessuti impiegati pertanto per l'avvio del processo produttivo.

Questo aspetto deve necessariamente trovare una risposta in termini di tecnologia scelta, layout e flussi del materiale e del personale.

Se si parte da uno *starting material* contaminato può essere utile separare idealmente il processo in due fasi: pre-decontaminazione e post-decontaminazione. L'impiego di un locale o di un isolatore dedicato alle fasi pre-decontaminazione può essere una valida soluzione per confinare dal punto di vista sia spaziale che temporale le due fasi del processo e ridurre i rischi di contaminazione della coltura.

Gestire gli OGM in GMP, i prodotti per terapia genica

Gli ATMP più complessi da preparare sono i prodotti cellulari per terapia genica (GTMP).

In Italia, le cell factories che intendono lavorare prodotti per terapia genica si devono interfacciare sia con AIFA per l'attivazione come officina farmaceutica, sia con il Ministero della salute per la notifica di impianto e di impiego per la manipolazione di organismi geneticamente modificati (MOGM), in ottemperanza al D.L 12 aprile 2001 n°206.

I processi produttivi che prevedono la modifica genetica ex-vivo di cellule richiedono che la parte di processazione relativa all'infezione con il vettore avvenga in un ambiente confinato come accade per la produzione di medicinali citotossici o antibiotici.

In questo caso, per coniugare l'esigenza della lavorazione in asepsi e il confinamento previsto per gli MOGM, si utilizzano ambienti in pressione negativa.

Viene spesso confuso il livello di contenimento e il livello di biosicurezza (BSL). Per la manipolazione di vettori lentivirali di ultima generazione, (non replicanti) è necessario avere un livello di confinamento stabilito mediante un'analisi dei rischi esaustiva, che raramente necessita di un BSL superiore a 2, con pressione negativa.

Il controllo della contaminazione nella gestione quotidiana della cleanroom a pressione negativa è sicuramente complicato, in quanto più suscettibile alla contaminazione dalle aree a classificazione inferiore circostanti.

Un isolatore per le fasi che richiedono confinamento è sicuramente una soluzione ottimale in quanto coniuga efficacemente separazione, asepsi e confinamento.

Per processi non ancora ben definiti, una cleanroom con locali a pressione negativa e locali a pressione positiva permette di avere maggiore flessibilità e trasferire il prodotto nei locali a pressione negativa solo per le attività che richiedono il confinamento.

I sistemi chiusi sono il futuro?

L'evoluzione nella progettazione di sistemi chiusi e automatizzati per coltura o selezione di cellule sta aiutando molto i produttori di

ATMPs a ridurre i rischi legati alla contaminazione dovuta alla errata manipolazione.

Le "GMP per ATMP" consentono inoltre in circostanze eccezionali di collocare tali sistemi in ambienti controllati non classificati (par.9.45), semplificando grandemente la loro gestione.

La soluzione di posizionarli all'interno di locali classificati rimane tuttavia ad oggi preferibile in quanto comporta meno rischi di contaminazione avventizia della coltura durante le fasi di connessione.

Conclusioni

Per garantire una maggiore accessibilità alle terapie a base di cellule, una migliore efficienza a livello di manifattura è senz'altro necessaria.

Durante il lifecycle di un ATMP, l'impiego di cleanroom dovrebbe essere limitato alle fasi di sviluppo pre-clinico e prime fasi cliniche (Fase I/II).

La tecnologia produttiva dovrebbe poi spostarsi verso sistemi che consentano alte rese e un controllo della contaminazione efficiente. L'utilizzo di sistemi chiusi e automatizzati accoppiati ad isolatori per il controllo della contaminazione con un alto grado di confinamento potrebbe essere una soluzione efficiente per soddisfare la crescente richiesta di questi preziosi medicinali.

Per avere ulteriori informazioni sull'articolo inviare una e-mail a redazione@asccanews.it

Bibliografia

[1] Girdner JH (1881) Skin-grafting with grafts taken from the dead subject. Med Rec 20: 119-120

[2] O'Connor, Nicholase.; Mulliken, Johnb.; Banks-Schlegel, Susan; Kehinde, Olaniyi; Green, Howard (1981-01-10). "GRAFTING OF BURNS WITH CULTURED EPITHELIUM PREPARED FROM AUTOLOGOUS EPIDERMAL CELLS". The Lancet.