

Produzione di Terapie Avanzate: innovare per garantire l'efficacia

M. L. Nolli (NCNbio) - C. Zanini (IWT PHARMA)

Parole chiave

ATMP | TRASFERIMENTO MATERIALI | ISOLATORI | AI

Le terapie avanzate, comprendenti terapie geniche, terapie cellulari e prodotti combinati (ATMP), stanno cambiando profondamente il paradigma terapeutico. Queste tecnologie offrono la possibilità di curare malattie prima considerate incurabili, ma pongono anche sfide complesse in termini di sicurezza, produzione, sostenibilità economica e regolamentazione. Nell'articolo si analizzano lo stato dell'arte, le principali classificazioni, le sfide produttive e regolatorie, le soluzioni tecnologiche emergenti e le prospettive future per rendere le ATMP accessibili su larga scala

Introduzione

Le ATMP agiscono a livello genetico o mediante l'utilizzo di cellule vive per ripristinare funzioni biologiche compromesse. A differenza dei farmaci tradizionali, sono prodotti dinamici, sensibili alle condizioni di coltura e alla manipolazione, e per questo richiedono processi di sviluppo e controllo qualità dedicati. Vengono distinti principalmente in: terapie geniche, terapie cellulari somatiche, prodotti di ingegneria tissutale e combinazioni con dispositivi medici.

Storia e sviluppo tecnologico

I concetti fondamentali della terapia genica risalgono agli sviluppi della biologia molecolare degli anni '60 e '70, ma è solo con la maturazione dei vettori virali e delle tecniche di coltura cellulare che si sono aperte applicazioni cliniche. Nel tempo si sono susseguiti progressi nella progettazione dei vettori (lentivirus, AAV), nelle tecnologie di purificazione e nella sicurezza, con un impatto diretto sulla fattibilità clinica e regolatoria (vedi Tabella 1).

Terapie geniche: utilizzano vettori per inserire, correggere o modulare l'espressione genica.
Terapie cellulari somatiche: impiego di cellule (autologhe o allogeniche) per riparare o sostituire tessuti danneggiati.
Prodotti di ingegneria tissutale: combinazioni di cellule e scaffold per restaurare architetture tissutali.
Prodotti combinati e CAR-T: integrazione di ingegneria genetica e immunoterapia per trattare patologie oncologiche e non

▲ TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE E TIPOLOGIE DI ATMP

Tra le terapie più promettenti ed evolute le CAR-T hanno mostrato efficacia straordinaria in alcune leucemie e linfomi recidivanti. Tuttavia, il loro impiego è limitato da cause intrinseche (eventi avversi come la sindrome da rilascio di citochine -CRS- e la neurotossicità) o estrinseche (come la variabilità nella qualità del materiale cellulare di partenza e la complessità logistica della produzione autologa). Le attuali linee di ricerca puntano a rendere i costrutti più modulabili, a sviluppare CAR-T allogeniche e a introdurre meccanismi di sicurezza controllabili (suicide switches, regolazione inducibile). Le tecnologie emergenti di editing genomico, in particolare CRISPR/Cas, hanno ampliato le possibilità terapeutiche, consentendo correzioni precise di varianti patogenetiche e la modifica di cellule immunitarie per aumentare la loro efficacia. Accanto ai benefici, emergono questioni di sicurezza (off-target), etiche (editing germinale) e regolatorie che richiedono un'attenta valutazione caso per caso.

Aspetti regolatori a confronto

Nell'Unione Europea, i medicinali per terapie avanzate (ATMP) comprendono la terapia genica, la terapia cellulare somatica, le terapie di ingegneria tissutale e i prodotti combinati, e sono regolamentati da un quadro normativo specifico. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), attraverso il suo Comitato per le Terapie Avanzate (CAT), svolge un ruolo centrale nella valutazione e nell'autorizzazione di questi prodotti. Per facilitare un accesso più rapido agli ATMP destinati a pazienti affetti da patologie gravi, l'EMA ha introdotto percorsi accelerati, come il programma PRIME, dedicato ai medicinali prioritari. Questo strumento consente anche a enti di benefi-

cenza e realtà accademiche di ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Grazie a PRIME, sul mercato sono stati introdotti con successo prodotti innovativi, come le terapie con cellule CAR-T.

Negli Stati Uniti, pur esistendo da anni un programma volto all'armonizzazione della regolamentazione con l'Europa, permangono alcune differenze nello sviluppo degli ATMP. Gli sviluppatori americani godono di maggiore libertà durante la produzione dei lotti clinici, pur rispettando rigorosi standard di sterilità, fino al raggiungimento della fase di AIC. Questo approccio ha portato a un incremento significativo del numero di prodotti ATMP in fase di sviluppo clinico rispetto all'Europa.

Anche la Cina ha intrapreso riforme importanti nel proprio sistema regolatorio, con l'obiettivo di stimolare l'innovazione negli ATMP. La National Medical Products Administration ha potenziato le capacità operative e migliorato l'efficienza dei processi, determinando un aumento consistente delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci sperimentali. Nonostante questi progressi, permangono sfide legate agli obiettivi innovativi e alla copertura delle indicazioni terapeutiche. Il quadro normativo cinese continua a evolversi per affrontare tali criticità e supportare lo sviluppo sostenibile degli ATMP nel paese.

Sfide produttive e tecniche

Il cammino verso la piena diffusione delle terapie avanzate (ATMP) è costellato da sfide complesse, tanto sul piano normativo quanto su quello produttivo. Snellire i percorsi regolatori e aumentare i finanziamenti alla ricerca rappresentano passi fondamentali per facilitare l'accesso dei pazienti a questi trattamenti innovativi. Tuttavia, la regolamentazione degli ATMP è ancora ostacolata dalla loro intrinseca complessità, dalla rapidità con cui si evolvono le tecnologie e dalla frammentazione dei quadri normativi nelle diverse regioni del mondo.

Affrontare tali difficoltà significa puntare su normative armonizzate, rafforzare la collaborazione tra enti regolatori e sviluppatori e adottare modelli economici in grado di sostenere l'innovazione. In molti Paesi, infatti, l'accesso agli ATMP rimane limitato, anche a causa di una conoscenza ancora insufficiente all'interno dei ministeri della Salute. Per questo è indispensabile un dialogo costante tra tutte le parti coinvolte, in modo da bilanciare sicurezza e innovazione, incoraggiando al tempo stesso l'uso di evidenze dal mondo reale e processi di valutazione più dinamici.

La produzione degli ATMP: nuove strategie e approcci

La produzione degli ATMP non è una semplice evoluzione della farmaceutica tradizionale, ma una vera e propria rivoluzione. A differenza dei farmaci sintetici, il prodotto finale è costituito da cellule: un cambiamento radicale che ha trasformato gli impianti GMP, i bioreattori, i metodi di coltura e l'intero processo produttivo (vedi Figura 1).



▲ FIGURA 1 - PROCESSI DI PRODUZIONE DELLE ATMP

La natura biologica delle cellule impone regole stringenti: non è possibile sterilizzare il prodotto finito, pena la sua perdita. Per questo tutto il ciclo di produzione deve svolgersi in condizioni di asepsi, rigorosamente monitorate. Ne deriva la necessità di strategie solide di garanzia della sterilità, che includano test multipli, controlli ambientali e personale altamente qualificato. Un ruolo centrale è ricoperto dai bioreattori. La tecnologia monouso (SUT) si è rivelata la soluzione più adatta per la coltura cellulare, offrendo numerosi vantaggi: dall'eliminazione della convalida della pulizia alla riduzione del rischio di contaminazione incrociata, fino a costi di installazione più contenuti rispetto ai tradizionali fermentatori in acciaio. Questi sistemi chiusi, compatti ed efficienti, stanno progressivamente sostituendo i processi aperti, aprendo la strada a una produzione più sicura e sostenibile.

Uno dei nodi più complessi resta la scalabilità. Le terapie autologhe, destinate a un singolo paziente, hanno finora limitato l'impatto di questo problema, ma con l'espansione verso terapie allogeniche e indicazioni per malattie più diffuse, la questione diventa cruciale. La scalabilità lineare, poco adatta ai volumi richiesti, lascia spazio a soluzioni modulari, che combinano automazione e robotica per mantenere elevati standard qualitativi.

Le "Cell Factories": dal laboratorio alla manifattura avanzata

Gli impianti dedicati agli ATMP, le cosiddette Cell Factories, sono nati come strutture "boutique", adatte a produrre lotti personalizzati di cellule per terapie autologhe. Oggi, tuttavia, stanno evolvendo verso modelli più sofisticati. La manipolazione manuale sotto cappe a flusso laminare lascia progressivamente spazio a sistemi chiusi in grado di gestire l'intero processo produttivo, riducendo i rischi e migliorando l'efficienza. La manipolazione di qualunque fase del processo infatti, può essere effettuata senza rilevanti criticità, grazie ai progressi tecnologici sviluppati anche dalle aziende produttrici di guanti. Tali progressi si concretizzano nell'impiego di materiali innovativi, ergonomici e caratterizzati da diversi livelli di spessore, con l'obiettivo di ottimizzare le condizioni operative e garantire standard elevati di sicurezza ed efficienza.

Questa trasformazione non riguarda solo la tecnologia, ma anche il concetto stesso di impianto: dalle camere bianche tradizionali si sta passando a soluzioni basate su isolatori e, in prospettiva, su impianti mobili. Gli isolatori, ambienti chiusi e controllati, permettono di ridurre drasticamente i costi e le emissioni, oltre a garantire maggiore sicurezza per operatori e pazienti.

Le analisi comparative dimostrano chiaramente i vantaggi: risparmi infrastrutturali fino al 50%, riduzione dell'85% nei consumi energetici e abbattimento significativo delle emissioni di gas serra. A ciò si aggiunge una semplificazione dei processi di decontaminazione e manutenzione, resa possibile dal minor volume degli isolatori e dal supporto di software avanzati di gestione (SCADA).

Il software SCADA e i PLC appositamente sviluppati per queste applicazioni semplificano notevolmente le attività di tracciabilità dei processi, in conformità con l'Allegato 11 di Eudralex Vol. 4. La tracciabilità del processo produttivo rappresenta infatti il fondamento delle Good Manufacturing Practice (GMP). La gestione di questi dati in sistemi aperti richiede un notevole impegno da parte degli operatori, che spesso devono annotare manualmente ogni fase svolta nella clean room.

Negli isolatori, invece, l'architettura SCADA costituisce un sistema completamente integrato, capace di monitorare l'intero processo e di generare un unico report da sottoporre alle autorità competenti o da archiviare ai fini documentali.

Vantaggi degli isolatori

Gli isolatori offrono un elevato livello di protezione contro le contaminazioni, fondamentale per preservare l'integrità delle terapie cellulari e geniche. Garantendo un ambiente asettico di Classe A, essi sono indispensabili per le produzioni sterili.

Rispetto alle clean room tradizionali, gli isolatori comportano costi inferiori grazie alle dimensioni ridotte e a procedure operative semplificate, risultando quindi una soluzione economicamente efficiente per gli ambienti GMP. Inoltre, essi facilitano la produzione su larga scala di Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), offrendo un ambiente di lavoro riproducibile e facilmente scalabile, utile per soddisfare una domanda crescente.

La sfida negli isolatori: trasferimento dei materiali e scalabilità - la proposta di IWT

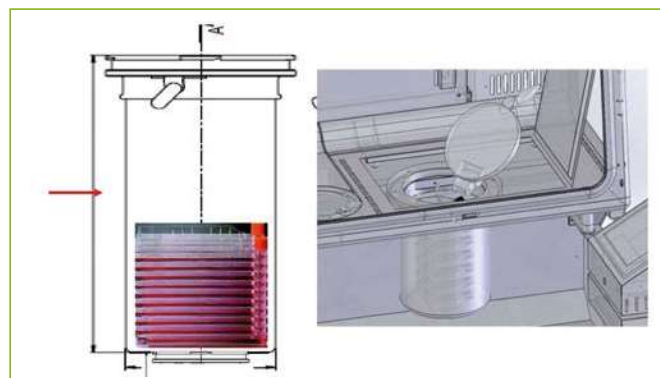
La produzione di farmaci innovativi, come le terapie avanzate (ATMP), deve seguire regole molto precise di qualità e sicurezza. Queste sono stabilite dalle GMP (Good Manufacturing Practices), descritte nell'EudraLex - Volume 4.

Negli impianti di produzione che impiegano isolatori, cioè ambienti chiusi che separano il prodotto dall'operatore, si offre una protezione maggiore sia per il farmaco sia per chi lo manipola, ma non elimina tutti i rischi. Uno dei momenti più delicati è il trasferimento di materiali dentro e fuori l'isolatore, che può rappresentare una potenziale fonte di contaminazione.

Se i materiali vengono introdotti o prelevati senza collegamenti perfettamente asettici, il sistema non può più essere considerato completamente chiuso. Per questo motivo è necessario mettere in atto procedure e strumenti di controllo molto rigorosi.

Un'altra difficoltà riguarda lo spazio ridotto all'interno degli isolatori: spesso è possibile collocare solo uno o due incubatori. Questo limita la produzione e, se si utilizza un unico incubatore per campioni di pazienti diversi, aumenta anche il rischio di contaminazioni crociate tra i campioni.

Per risolvere tali criticità, IWT ha sviluppato il Biobox, che consente di rimuovere le flask di cellule dall'isolatore per incubarle in normali incubatori CO₂ esterni. Questo processo non solo protegge le cellule di pazienti diversi dal rischio di cross-contaminazione, ma riduce anche drasticamente i costi rispetto a soluzioni alternative che richiedono incubatori CO₂ appositamente progettati. Il Beta-Biobox rappresenta quindi un sistema unico, affidabile, conforme alle GMP e conveniente, che garantisce il bio-confinamento delle cellule coltivate nello stesso ambiente asettico di Classe A dell'isolatore, permettendo il loro trasferimento verso incubatori esterni o altre apparecchiature (vedi Figura 2).



▲ FIGURA 2 - BETA BIOBOX CARICATO CON LE CELLSTACK DELLA CORNING

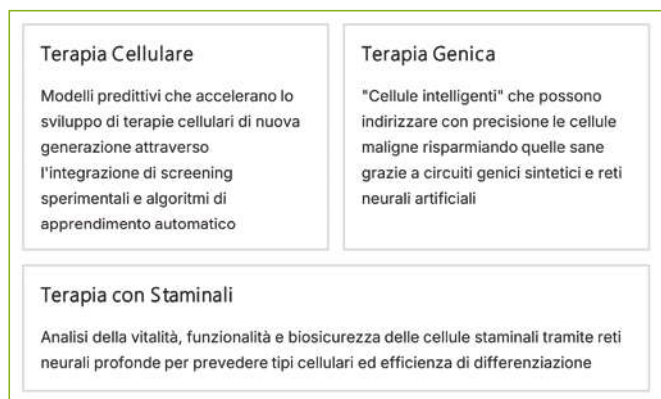
I sistemi bioconfinati come il BetaBiobox IWT permettono di aumentare la capacità produttiva quando serve (scale-up), gestire in parallelo i campioni di pazienti diversi, ridurre in maniera significativa il rischio di contaminazioni. Hanno bisogno di maggiore spazio perché con la produzione, serve maggiore capacità volumetrica negli incubatori CO₂ integrati. Prevedono una gestione di cellule di pazienti diversi perché è necessario poter lavorare con più tipi cellulari nello stesso isolatore e una maggiore flessibilità in quanto la procedura bio-confinata permette di usare incubatori CO₂ standard esterni in due modalità differenti, ottimizzando l'efficienza del processo.

In sintesi, i sistemi di trasferimento bioconfinati offrono vantaggi significativi per la produzione scalabile di ATMP, combinando sicurezza, conformità alle GMP ed efficienza economica.

Intelligenza Artificiale nelle Terapie Avanzate

L'integrazione dell'intelligenza artificiale (IA) nelle terapie avanzate punta a migliorare la precisione, l'efficienza e la sicurezza dei trattamenti, aspetti fondamentali per affrontare patologie complesse. Negli isolatori, i sistemi di IA possono essere implementati con maggiore facilità rispetto ai modelli tradizionali, grazie alla presenza di un'interfaccia unica SCADA per l'operatore.

Algoritmi avanzati e tecniche di machine learning consentiranno di ottimizzare l'efficienza produttiva e di prevedere parametri critici del processo. La selezione cellulare sarà supportata da sistemi di visione artificiale, capaci di identificare e isolare le cellule con caratteristiche ottimali. Allo stesso tempo, modelli predittivi potranno anticipare i risultati clinici e contribuire all'ottimizzazione dei dosaggi terapeutici, aumentando la sicurezza e l'efficacia delle terapie (vedi Figura 3).



▲ FIGURA 3 - APPLICAZIONI DELL'IA NELLE TERAPIE AVANZATE

Verso il futuro

Il settore si avvia verso un cambiamento epocale: dalla tradizione delle camere bianche a sistemi chiusi e automatizzati, capaci di coniugare sicurezza, sostenibilità e innovazione. In questo scenario, le ATMP non sono più soltanto una promessa scientifica, ma un terreno fertile in cui tecnologia e biologia si incontrano per costruire una nuova era della medicina

Per avere ulteriori informazioni sull'articolo inviare una email a redazione@asccanews.it

Bibliografia

- Buzhor E, Leshansky L, Blumenthal J, Barash H, Warshawsky D, Mazor Y, Shtrichman R. Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases. *Regen Med.* 2014;9(5):649-72. doi: 10.2217/rme.14.35. PMID: 25372080
- Gonçalves GAR, Paiva RMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2017 Jul-Sep;15(3):369-375. doi: 10.1590/S1679-45082017RB4024. PMID: 29091160; PMCID: PMC5823056.
- https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/implementation-regulation-health-technology-assessment_en
- de la Torre BG, Albericio F. The Pharmaceutical Industry in 2023: An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules.* 2024 Jan 25;29(3):585. doi: 10.3390/molecules29030585. PMID: 38338330; PMCID: PMC10856271.
- Michels A, Ho N, Buchholz CJ. Precision medicine: In vivo CAR therapy as a showcase for receptor-targeted vector platforms. *Mol Ther.* 2022 Jul 6;30(7):2401-2415. doi: 10.1016/j.jymthe.2022.05.018. Epub 2022 May 20. PMID: 35598048; PMCID: PMC9263322.
- Duncan CN, Bledsoe JR, Grzywacz B, Beckman A, Bonner M, Eichler FS, Köhl JS, Harris MH, Slauson S, Colvin RA, Prasad VK, Downey GF, Pierciey FJ, Kinney MA, Foos M, Lodaya A, Floro N, Parsons G, Dietz AC, Gupta AO, Orchard PJ, Thakar HL, Williams DA. Hematologic Cancer after Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med.* 2024 Oct 10;391(14):1287-1301. doi: 10.1056/NEJMoa2405541. PMID: 39383458; PMCID: PMC11846662.
- Philippe V, Laurent A, Hirt-Burri N, Abdel-Sayed P, Scaletta C, Schneebeli V, Michetti M, Brunet JF, Applegate LA, Martin R. Retrospective Analysis of Autologous Chondrocyte-Based Cytotherapy Production for Clinical Use: GMP Process-Based Manufacturing Optimization in a Swiss University Hospital. *Cells.* 2022 Mar 17;11(6):1016. doi: 10.3390/cells11061016. PMID: 35326468; PMCID: PMC8947208.
- Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol.* 2023 May 15;14:1188049. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188049. PMID: 37256141; PMCID: PMC10225594.
- Chancellor D, Barrett D, Nguyen-Jatkoe L, Millington S, Eckhardt F. The state of cell and gene therapy in 2023. *Mol Ther.* 2023 Dec 6;31(12):3376-3388. doi: 10.1016/j.jymthe.2023.11.001. Epub 2023 Nov 4. PMID: 37927037; PMCID: PMC10727993.
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
- Lu, J., Xu, L., Wei, W., & He, W. (2023). Advanced therapy medicinal products in China: Regulation and development. *MedComm*, 4. <https://doi.org/10.1002/mco2.251>.
- Shi, J., Chen, X., Hu, H., & Ung, C. (2024). The evolving regulatory system of advanced therapy medicinal products in China: a documentary analysis using the World Health Organization Global Benchmarking Tool standards. *Cytotherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.04.070>.
- Single - Use Technology in Biopharmaceutical Manufacture. Editor(s):Regine Eibl, Dieter Eibl Print ISBN:9781119477839 |Online ISBN:9781119477891 DOI:10.1002/9781119477891
- Zanini C, Severina F, Lando G, Fanizza C, Cesana E, Desidera D, Bonifacio M. Good design practices for an integrated containment and production system for advanced therapies. *Biotechnol Bioeng.* 2020 Aug;117(8):2319-2330. doi: 10.1002/bit.27376. Epub 2020 May 29. PMID: 32374459.
- Pinnetta G, Adamini A, Severina F, Fagioli F, Zanini C, Ferrero I. Evaluating Ecological Impact and Sustainability in the Manufacturing of Advanced Therapies: Comparative Analysis of Greenhouse Gas Emissions in the Production of ATMPs in Open and Closed Systems. *Bioengineering (Basel).* 2023 Sep 6;10(9):1047. doi: 10.3390/bioengineering10091047. PMID: 37760149; PMCID: PMC10525939.