

Posizionare la Comunità Scientifica Sulle Terapie Cellulari Non Provate: La Prospettiva dell'ISCT 2015

Massimo Dominici^{1*}, Karen Nichols², Alok Srivastava³, Daniel J. Weiss⁴, Paul Eldridge⁵, Natividad Cuende⁶, Robert J. Deans⁷, John E.J. Rasko⁸, Aaron D. Levine⁹, Leigh Turner¹⁰, Deborah L. Griffin¹¹, Lynn O'Donnell¹², Miguel Forte¹³, Chris Mason¹⁴, Edwin Wagena¹⁵, William Janssen¹⁶, Robert Nordon¹⁷, Dominic Wall¹⁸, Hong-Nereng Ho¹⁹, Milton A. Ruiz²⁰, Steve Wilton²¹, Edwin M. Horwitz²² & Kurt C. Gunter²³

Tutti parte della Task Force Presidenziale dell'ISCT sulle Terapie Cellulari Non Provate 2013-2015

*Corrispondenza a

Massimo Dominici, MD

Laboratorio di Terapie Cellulari, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia.

Presidente della Task Force Presidenziale dell'ISCT sulle Terapie Cellulari Non Provate

Presidente ISCT (2014-2016)

E-mail: massimo.dominici@unimore.it

Traduzione italiana a cura di Filippo Rossignoli, PhD

Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia | E-mail: filippo.rossignoli@unimore.it

1 Division of Oncology, Laboratory of Cellular Therapy, University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy.

2 NantKwest, Inc. Culver City, CA USA.

3 Center for Stem Cell Research (a unit of inStem, Bengaluru) and Department of Hematology, Christian Medical College, Vellore, India.

4 Department of Medicine, University of Vermont, Burlington, VT, USA.

5 University of North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center, Advanced Cellular Therapeutics Facility, Chapel Hill, NC, USA.

6 Andalusian Initiative for Advanced Therapies. Junta de Andalucía. Sevilla, Spain.

7 Rubius Therapeutics. Boston, MA, USA.

8 Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, Centenary Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia.

9 School of Public Policy, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, USA.

10 University of Minnesota Center for Bioethics and School of Public Health, Minneapolis, MN, USA.

11 Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA.

12 Hematology Division, Department of Internal Medicine, Ohio State University, USA.

13 TxCell SA, Valbonne - Sophia Antipolis, France.

14 Advanced Centre for Biochemical Engineering, University College London, London, UK.

15 Voorburg, Netherlands.

16 St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA.

17 Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales, Sydney, Australia.

18 University of Melbourne, Parkville, Australia & Cell Therapies, East Melbourne, Australia.

19 Department of Obstetrics and Gynecology, National Taiwan University, College of Medicine, Taipei, Taiwan.

20 Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy Unit. Associação Portuguesa de Beneficência, SJ Rio Preto, SP, Brazil.

21 Western Australian Neuroscience Research Institute, Centre for Comparative Genomics, Murdoch University, Perth, Australia.

22 The Division of Hematology/Oncology/BMT, Nationwide Children's Hospital, Departments of Pediatrics and Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH, USA.

23 Cell Medica Inc., Houston, TX, USA



INTRODUZIONE

Ad oggi esistono molti trattamenti a base di cellule la cui efficacia non è stata assolutamente dimostrata o mostrata solo in parte, disponibili per individui speranzosi in cerca di cure per una varietà di patologie. Tipicamente, queste cosiddette “terapie” vengono pubblicizzate, vendute e somministrate ai pazienti anche se non soddisfano standard riconosciuti, biologici e medici, di sicurezza ed efficacia. Inoltre, sono spesso costose e vengono offerte al di fuori delle normali pratiche cliniche per i trattamenti che esulano degli studi clinici convenzionali, supervisionati e monitorati dalle agenzie regolatorie. Questo articolo riassume un documento di sintesi che è stato recentemente pubblicato dall'International Society for Cellular Therapy (ISCT) nella forma di uno testo più ampio, da condividere con professionisti e associazioni di pazienti.

Tralasciando una valutazione sistematica degli studi pubblicati, lo scopo di questo testo è di esaminare i diversi aspetti delle terapie cellulari non provate, compresi definizione, problemi relativi alla fabbricazione, aspetti regolatori, fattori economici e di divulgazione. Con questo documento, l'ISCT vuole promuovere una cooperazione multilaterale per facilitare lo sviluppo di terapie sicure ed efficaci, minimizzando e bilanciando i rischi per i pazienti allo scopo di creare una coalizione tra i vari attori coinvolti che realizzi la visione di un'alleanza ampia sulle terapie cellulari che tuteli l'interesse del paziente.

LA PROBLEMATICIA

L'International Society for Cellular Therapy (ISCT) ha identificato alcune caratteristiche chiave delle terapie cellulari non comprovate e si sta sforzando per promuovere strategie di comunicazione efficaci tra coloro che sono interessati agli interventi clinici a base di cellule, le associazioni dei pazienti e i soggetti coinvolti nell'assistenza sanitaria (1). Questi trattamenti sono avvenuti con maggiore frequenza sia in nazioni in cui la giurisprudenza non li regola in maniera specifica, sia contravvenendo alle leggi esistenti (2,3). Dal momento che il personale sanitario coinvolto non è tenuto a pubblicare o condividere i

dati in alcun modo, esistono solamente pochi report sul successo o fallimento di queste terapie. Inoltre, al di là di essere eticamente discutibili e di esporre i pazienti a rischi non necessari, permane una sincera preoccupazione che la crescente popolarità di questi interventi a base di cellule, non dimostrati e possibilmente dannosi, possa influire negativamente sullo sviluppo legittimo di terapie cellulari basate su evidenze scientifiche.

LA NECESSITÀ DI UNA CONDOTTA APPROPRIATA PER LA RICERCA SULLE TERAPIE CELLULARI

Le cellule sono estremamente complesse e si modificano dinamicamente in risposta all'ambiente e col passare del tempo. Risulta pertanto difficile standardizzare i trattamenti a base di cellule allo stesso modo delle molecole che invece possono essere ingegnerizzate e prodotte su larga scala. L'utilità concreta delle terapie cellulari è anche resa più complicata dal fatto che un beneficio clinico può derivare da uno o più meccanismi d'azione a partire dal medesimo intervento. Riconoscendo queste sfide tecniche nello sviluppo di terapie cellulari sicure ed efficaci, solo all'interno di studi clinici progettati rigorosamente e portati avanti con attenzione è possibile raccogliere evidenze credibili circa la sicurezza e l'utilità di tali prodotti. Tali evidenze devono essere rigorose e verificabili in maniera indipendente. I risultati a supporto delle argomentazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia devono essere generati prima che i trattamenti possano essere distribuiti da produttori professionali di terapie cellulari, sviluppatori e fornitori di assistenza sanitaria (4).

DEFINIZIONI

Con così tante regioni del mondo coinvolte, si presenta il problema delle strategie di promozione della sicurezza del paziente in una dimensione globale e di come venire incontro al suo interesse nell'accedere ad innovativi e promettenti interventi di terapia a base di cellulare distinguendoli da approcci non comprovati. Pertanto è



importante definire cosa si intenda per terapia cellulare non provata. La definizione giuridica di terapia cellulare autorizzata o non autorizzata è appannaggio degli enti regolatori nazionali. Ad ogni modo ci auguriamo di promuovere il dialogo all'interno della comunità delle terapie cellulari proponendo una lista di criteri che definiscano le terapie cellulari non comprovate (Tabella 1).

I criteri scientifici e gli standard richiesti per definire e implementare terapie cellulari sicure ed efficaci sono già stati largamente condivisi (5). Per prima cosa è necessaria la verifica di una prova di principio basata sulla ricerca *in vitro* seguita da una fase pre-clinica in modelli animali appropriati. Le conclusioni ottenute in questa 'fase iniziale' indirizzano a studi per validare i meccanismi dell'azione terapeutica delle cellule per una data malattia (6). Successivamente devono essere compiuti studi clinici adeguatamente pianificati e monitorati utilizzando prodotti cellulari fabbricati secondo metodiche riproducibili e sottostando a condizioni controllate. Una chiara documentazione degli esiti clinici, definiti in maniera prospettica e misurabili, serve a determinare la sicurezza e l'efficacia. Un monitoraggio appropriato diventa inoltre necessario per determinare la sicurezza a lungo termine come componente importante nel condurre tali studi. Nonostante la quantità di dati richiesti per dimostrare l'efficacia dipenda da una serie di fattori, la revisione dei risultati e percorsi regolatori adeguati, eventualmente accelerati per patologie rare, dovrebbero accompagnare l'approvazione di ogni presidio grazie al suo reale impatto terapeutico (7).

A seconda della malattia, del contesto regolatorio e del tipo di intervento a base di cellule, questo processo può avvenire a livello locale, regionale o internazionale e dovrebbe essere realizzato ricorrendo alla convalida da parte di valutatori indipendenti.

MANIFATTURA DEL PRODOTTO CELLULARE ED ASPETTI REGOLATORI

Una valutazione dettagliata della struttura produttiva e dei suoi protocolli operativi è altrettanto importante nel

valutare la sicurezza generale e i fattori di rischio di un prodotto di terapia cellulare. La certificazione fornita da un'agenzia governativa rigorosa o da un ente di accreditamento internazionalmente riconosciuto è il meccanismo di valutazione più affidabile. Ad ogni modo, le agenzie regolatorie e gli enti di accreditamento potrebbero non tutte fornire un egual grado di affidabilità. Per questo è indispensabile esaminare le credenziali e i potenziali conflitti di interessi di questi enti e assicurarsi che forniscano un'adeguata supervisione delle strutture produttive e dei loro processi operativi. I prodotti basati su tessuti o cellule sono soggetti a una regolamentazione complessa che varia notevolmente a seconda della nazione e del tipo di prodotto. Di conseguenza, da un punto di vista regolatorio, la classificazione e regolamentazione dei differenti prodotti è molto dipendente dal contesto (8). Molte nazioni hanno utilizzato gli strumenti normativi preesistenti per i farmaci tradizionali come quadro per regolamentare terapie cellulari e geniche. Altre nazioni hanno sviluppato nuove normative per i prodotti biologici o hanno adattato le norme per i farmaci e dispositivi medici allo scopo di regolamentare gli interventi a base di cellule. È quindi importante determinare quanto robusti e rigorosi siano i differenti quadri regolatori regionali e nazionali nell'identificare mancanze e limiti nella loro progettazione ed applicazione. La collaborazione tra agenzie e nazioni e anche tra enti di accreditamento terzi può agevolare il miglioramento, rafforzamento e l'integrazione delle norme. Questo processo deve essere portato avanti tenendo in considerazione i cambiamenti nello sviluppo socio-economico, le norme culturali, la capacità normativa e le infrastrutture sanitarie.

PRATICHE COMMERCIALI

Uno degli aspetti più critici delle terapie cellulari non autorizzate e non provate — ossia la pratica commerciale — ha un impatto diretto sulla credibilità e sull'atteggiamento del pubblico rispetto agli approcci di terapia cellulare. Molti degli interventi odierni a base di cellule sono pubblicizzati in maniera diretta al consumatore senza essere prima testati per determinarne i livelli di



sicurezza ed efficacia (2,9). Questa commercializzazione prematura rappresenta un rischio significativo sia per i singoli pazienti che per l'intero sistema sanitario. Gli annunci riguardo gli interventi di terapie cellulari non dimostrate variano ampiamente, dal promettente all'inverosimile. Una promozione non etica di terapie cellulari non provate è tipicamente basata su promesse infondate ed è progettata per le coorti di pazienti più vulnerabili. Queste pratiche discutibili espongono i pazienti a rischi non necessari, facendoli inoltre pagare cifre anche rilevanti per interventi con cellule staminali sulla base di rivendicazioni iperboliche senza fondamento.

Senza un intervento da parte degli enti appropriati, queste pratiche non etiche rischiano di causare un danno ai pazienti e di screditare contemporaneamente il campo delle terapie cellulari. Un episodio recente sottolinea ancora una volta che le terapie cellulari non dimostrate portano con loro il rischio evidente di un danno fisico causato da prodotti mal caratterizzati la cui sicurezza ed efficacia sono sconosciute (10). I pazienti e le loro famiglie sono in aggiunta esposti a rischi di tipo economico, alla possibilità di vedere infrante le loro speranze e ad altre forme di danno psicologico. I rischi delle terapie cellulari non comprovate si estendono allo stesso modo a tutto il sistema sanitario. La commercializzazione diretta al paziente di queste terapie non dimostrate può compromettere il quadro regolatorio che è volto a proteggere i pazienti dai danni fisici e da perdite economiche.

UNA SFIDA GLOBALE

Globalmente, le terapie cellulari non dimostrate devono essere valutate ed approvate dagli enti regolatori a differenti livelli. In molte nazioni, prima di portare un farmaco biologico al paziente, vengono intraprese ricerca preclinica e studi clinici. In questo contesto regolatorio, gli interventi a base di cellule devono dimostrare sicurezza ed efficacia per una particolare indicazione circa il trattamento di patologie o condizioni prima di essere immessi sul mercato. Ad ogni modo, in alcune regioni, emerge una spinta a spostarsi da un quadro regolatorio che richieda la dimostrazione di sicurezza ed efficacia verso

un modello normativo in cui solo la sicurezza debba essere dimostrata prima che il trattamento a base di cellule possa essere commercializzato (11, 12). La previsione implicita di questa struttura regolatoria meno restrittiva è che nel tempo sarà il mercato ad assicurare che solo i prodotti più efficaci avranno successo commerciale. Comunque, le prove di efficacia e azione terapeutica di un determinato prodotto a base di cellule per una precisa indicazione clinica sono a priori estremamente rilevanti per una solida integrazione del prodotto in clinica a beneficio dei pazienti e per la sostenibilità del sistema sanitario.

Le strategie di sviluppo economico regionale iniziano ad includere anche vie di approvazione più rapide presumibilmente per incentivare gli investimenti (11). Da un lato, questo può rappresentare una riduzione degli standard per le terapie cellulari non comprovate sui mercati emergenti, dall'altro lato può anche rinforzare il panorama competitivo a livello regionale e portare gli investitori in ambito terapeutico più vicini alle strategie regolatorie non tradizionali.

IL RUOLO DELL'ISCT

L'ISCT e le altre associazioni professionali correlate hanno una posizione di vantaggio nel promuovere un dialogo pubblico per incoraggiare la regolamentazione di terapie cellulari sicure ed efficaci in tutte le nazioni, raccomandando a tutti i soggetti interessati, nazionali e regionali, di affrontare e possibilmente rimuovere gli ostacoli scientifici, tecnici ed economici all'utilizzo clinico e alla commercializzazione delle terapie cellulari. Una coalizione di associazioni di terapie cellulari, lavorando insieme, potrebbe avere un impatto significativo sulle prospettive del settore pubblico e privato nell'ambito delle terapie cellulari grazie ad un'augmentata collaborazione con gli enti regolatori.

Pertanto, in questa sede, raccomandiamo una serie di azioni per assicurare che il benessere del paziente rimanga la principale preoccupazione aumentando la consapevolezza dell'opinione pubblica riguardo le terapie cellulari. Le azioni specifiche proposte per questa coalizione sono



descritte nella Tabella 2. Si rende a tal fine necessaria una partnership tra i vari attori del campo. Per aumentare la credibilità e minimizzare le potenziali preoccupazioni riguardo conflitti di interesse con il mondo dell'industria, è inoltre essenziale includere i pazienti, le organizzazioni di pazienti e i sostenitori dei pazienti in questa coalizione. Questa alleanza dovrà bilanciare il diritto dei pazienti ad ottenere il trattamento con il loro diritto di partecipare ad una procedura eticamente condotta e consapevole, dove tutti i rischi rilevanti e i benefici potenziali siano illustrati. Gli enti regolatori dovrebbero supervisionare e le commissioni esaminatrici dovrebbero assicurare che gli interventi ancora non comprovati siano testati in studi clinici progettati in maniera appropriata e condotti in maniera etica prima della commercializzazione. In conclusione, medici, scienziati, associazioni dei pazienti e associazioni professionali giocano un ruolo importante nel promuovere un processo decisionale consapevole da parte del paziente e nell'aiutare i pazienti a comprendere i rischi e i benefici di una qualsivoglia terapia cellulare non provata. Nonostante ci sia una lunga storia di avanzamenti nella ricerca biomedica, c'è un progresso equamente lungo di

abusi e di arricchimento dalla vendita di prodotti medicali dall'efficacia non dimostrata e talvolta dannosi. È importante assicurare che tutti i soggetti coinvolti siano in grado di fare scelte informate, siano esposti ad un rapporto rischio-beneficio favorevole e siano trattati con dignità, onestà, compassione e rispetto. La coalizione proposta mira ad aiutare pazienti, clinici, ricercatori e le rispettive associazioni ad accertare nel miglior modo le terapie a base di cellule non comprovate, in una maniera informata e a promuovere la comprensione di elementi chiave etici, legali, e scientifici della ricerca su soggetti umani.

RINGRAZIAMENTI

Siamo grati a Rony Ganon (Regional Affairs and Education Coordinator, ISCT) e a Queenie Jang (Executive Director, ISCT) per il loro prezioso contributo nell'implementare questo progetto. Ringraziamo anche calorosamente Emily Stephens (Scientific Editor) e John Barrett (Editor-in-Chief, *Cytotherapy*, *The Journal of ISCT*) per la messa a punto del testo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Dominici M, Nichols K, Srivastava A, Weiss DJ, Eldridge P, Cuende N, Deans RJ, Rasko JE, Levine AD, Turner L, Griffin DL, O'Donnell L, Forte M, Mason C, Wagena E, Janssen W, Nordon R, Wall D, Ho HN, Ruiz MA, Wilton S, Horwitz EM, Gunter KC; 2013–2015 ISCT Presidential Task Force on Unproven Cellular Therapy. *Positioning a Scientific Community on Unproven Cellular Therapies: The 2015 International Society for Cellular Therapy Perspective. Cytotherapy.* 2015;17:1663-6.
- 2 Gunter KC, Caplan AL, Mason C, et al. *Cell therapy medical tourism: time for action. Cytotherapy.* 2010;12:965-968.
- 3 Margottini L. *Stem cells. Italian Parliament orders €3 million trial of disputed therapy. Science.* 2013;340:1028.
- 4 Srijaya TC, Ramasamy TS, Kasim NH. *Advancing stem cell therapy from bench to bedside: lessons from drug therapies. J Transl Med.* 2014;12:243.
- 5 Scadden D, Srivastava A. *Advancing stem cell biology toward stem cell therapeutics. Cell Stem Cell.* 2012;10:149-150.
- 6 Bravery CA, Carmen J, Fong T, et al. *Potency assay development for cellular therapy products: an ISCT review of the requirements and experiences in the industry. Cytotherapy.* 2013;15:9-19.
- 7 Main H, Munsie M, O'Connor MD. *Managing the potential and pitfalls during clinical translation of emerging stem cell therapies. Clin Transl Med.* 2014;3:10.
- 8 Cuende N, et al. *Concise Review: Bone Marrow Mononuclear Cells for the Treatment of Ischemic Syndromes: Medicinal Product or Cell Transplantation? Stem Cells Transl Med.* 2012;1:403–408.
- 9 Regenberg AC, Hutchinson LA, Schanker B, Mathews DJ. *Medicine on the fringe: stem cell-based interventions in advance of evidence. Stem Cells.* 2009;27:2312-2319.



10 Robyn MP, Newman AP, Amato M, Walawander M, Kothe C, Nerone JD, Pomerantz C, Barton Behravesh C, Biggs HM, Dahlgren FS, Pieracci EG, Whitfield Y, Sider D, Ozaldin O, Berger L, Buck PA, Downing M, Blog D. Q Fever Outbreak Among Travelers to Germany Who Received Live Cell Therapy — United States and Canada, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2015. 64;1071-1073.

11 Salter B, Zhou Y, Datta S. *The political economy of the global stem cell therapy market.* King's College London (UK). 2013.

12 Salter B, Zhou Y, Datta S. *Health consumers and stem cell therapy innovation: markets, models and regulation.* *Regen Med.* 2014;9:353-66.

TABELLE

Tabella 1. Definire le terapie cellulari non provate

• Terapie con fondamento scientifico non adeguato per suggerire una potenziale efficacia
• Terapie somministrate con incompleta comprensione dei meccanismi d'azione e/o delle funzioni biologiche a supporto di un uso clinico
• Terapie somministrate con dati insufficienti da saggi in vitro, modelli animali e studi clinici riguardo il profilo di sicurezza per giustificarne un utilizzo nei pazienti
• Terapie somministrate in mancanza di un approccio standardizzato per verificarne la qualità e assicurarne la riproducibilità nella manifattura
• Terapie somministrate con inadeguate informazioni rese ai pazienti per consentire un appropriato consenso informato
• Terapie somministrate all'interno di metodiche di somministrazione non standardizzate o non validate
• Procedure sperimentali non controllate su esseri umani

Tabella 2. Le proposte della task force presidenziale dell'ISCT sulle terapie cellulari non provate

• Stabilire una task force multilaterale che comprenda organizzazioni di pazienti, associazioni professionali e agenzie regolatorie per delineare le azioni necessarie ad assicurare che i pazienti siano protetti.
• Implementare un programma a lungo termine per promuovere l'armonizzazione delle regolamentazioni a livello globale, ivi inclusi i programmi di accesso precoce per esigenze mediche insoddisfatte che permettano recupero dei costi e rimborsi e regolamentazioni che riconoscano differenti livelli di rischio e beneficio e forniscano appropriati gradi di regolamentazione.
• Istituzione di un registro globale e pubblicamente accessibile della sicurezza delle terapie cellulari sui pazienti.
• Promuovere lo sviluppo razionale e scientifico nel settore.
• Abilitare l'accesso precoce, etico e compassionevole, alle terapie cellulari promettenti.
• Cooperare con le organizzazioni di pazienti, scientifiche e professionali per promuovere e condividere le procedure e le risorse esistenti con i potenziali pazienti.
• Fornire strumenti ai pazienti che possano essere usati per orientarsi nella valutazione di un potenziale trattamento.
• Istituire un meccanismo di rimborso/compensazione per assistere le aziende in fase iniziale che sviluppano terapie cellulari etiche, una strategia a basso costo per fonti di rimborso e know-how.