

## Laboratori Nel nostro Paese sono 13 le strutture autorizzate

# Regole molto severe per l'attività delle cell factory

## Competente per la vigilanza è l'Aifa

**L**a decisione di consentire, per i pazienti già in cura con il metodo Stamina, di utilizzare anche preparati approntati in laboratori «non conformi alle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali» (così dice il decreto legge dello scorso 21 marzo) non può che indurre a farsi una domanda. E cioè: ma di solito dove vengono prodotte le terapie avanzate a base di cellule staminali mesenchimali (del tutto equiparate a farmaci) come quelle utilizzate nel metodo Stamina? La risposta è: in una delle *cell factory* autorizzate dall'Aifa, l'Agenzia italiana del farmaco. In Italia sono 13 (vedi cartina a fianco). All'Aifa abbiamo chiesto che caratteristiche devono avere.

«Le caratteristiche e i requisiti delle *cell factory* — spiegano gli esperti dell'Aifa — sono regolamentati dalla direttiva su cellule e tessuti (Direttiva 2004/23/CE) e dal regolamento

sulle terapie avanzate (Regolamento CE 1394/2007). Questi due testi prevedono che la produzione dei medicinali per terapia avanzata, destinata alla sperimentazione clinica, avvenga secondo i requisiti previsti dalla *Good Manufacturing Practice* (GMP). I parametri qualitativi previsti sono molto stringenti non solo per gli aspetti ingegneristico-strutturali dei locali e delle apparecchiature, ma anche per l'elevato grado di organizzazione del sistema di qualità aziendale e di qualifica di tutto il personale».

**Chi vigila sulla presenza dei requisiti al momento dell'autorizzazione e nel tempo?**

«Le *cell factory* sono sottoposte agli stessi controlli di tutte le altre officine farmaceutiche. L'autorità competente in Italia sia per la vigilanza che per il rilascio dell'autorizzazione alla produzione è Aifa».

**Come si è arrivati a "scegliere" le 13 *cell factory* italiane?**

«Le *cell factory* hanno richiesto formalmente l'autorizzazione alla produzione di medicinali per la sperimentazione clinica. Queste officine, oltre ai dovuti controlli al momento del rilascio dell'autorizzazione, sono sottoposte a ispezioni regolari a cadenza periodica (circa ogni due anni) da parte dell'Aifa. Pertanto, le *cell factory* garantiscono non solo gli imprescindibili requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali prodotti, ma anche la correttezza metodologica e la riproducibilità dei risultati otte-

nuti, affinché questi possano essere realmente utilizzabili dalla comunità scientifica e dai pazienti».

**Che cosa si fa in una *cell factory*?**

«Le *cell factory* sono officine farmaceutiche che producono «terapie avanzate». Denominazione che comprende la terapia cellulare somatica, la terapia genica e l'ingegneria tissutale. Perciò anche le tipologie di produzione possono essere molto diverse tra loro: si va dalle cellule somatiche, ai tessuti ingegnerizzati, alle terapie geniche».

**Che rischi ci sono se non vengono rispettati i criteri di sicurezza nella lavorazione delle cellule?**

«I rischi possono essere molteplici. Oltre all'inefficacia della terapia, esistono rischi elevati di trasmissione di infezioni batteriche o virali (come l'epatite C e l'Aids), di altri agenti patogeni trasmissibili come le encefalopatie spongiformi, l'indu-

## La mappa delle «officine» speciali

In Italia sono 13 le *Cell factory* autorizzate dalla Agenzia italiana del farmaco, dove vengono prodotte, attraverso specifiche manipolazioni, cellule staminali utilizzate per terapie sull'uomo

■ Cell factory private

**Areta International**  
Gerenzano (Va)

**A. O. San Gerardo**  
Laboratorio «Stefano Verri»  
Monza

**Istituto Neurologico Carlo Besta**  
Unità produttiva terapie cellulari (UPTC)  
Milano

**Ospedale Maggiore Policlinico**  
Cell factory  
Milano

**Molmed S.p.A.**  
Milano

**Ospedale Niguarda Ca' Granda**  
Centro di riferimento regionale per la coltura di epidermide umana in vitro e banca crioconservazione tessuti  
Milano

**Osp. S. Maria di Terni**  
Cell factory  
Terni

**FaBioCell**  
Istituto Superiore di Sanità  
Roma

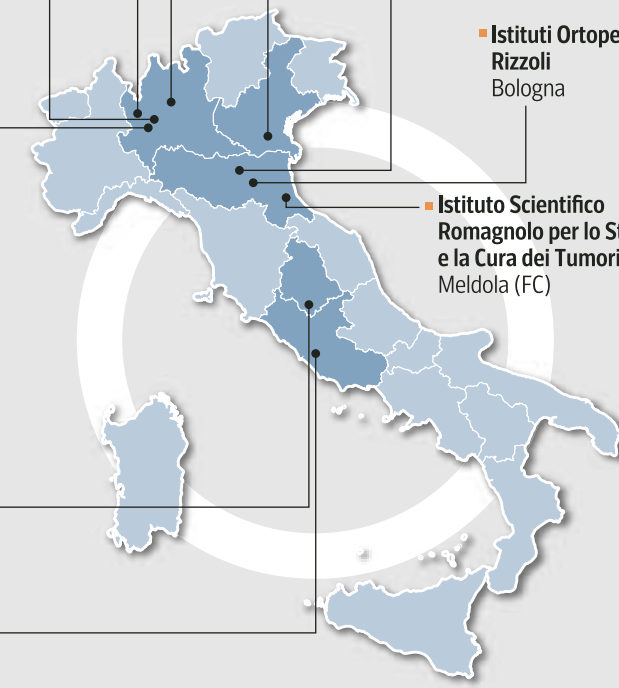
**Ospedali Riuniti di Bergamo**  
Laboratorio Terapia Cellulare e Genica  
Bergamo

**Fidia Advanced Biopolymers Srl**  
Abano Terme (Pd)

**Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia**  
Modena

**Istituti Ortopedici Rizzoli**  
Bologna

**Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori**  
Meldola (FC)



D'ARCO

### Eccellenza

**I requisiti sono disciplinati dalla «Good Manufacturing Practice»**

**La perizia** Il ricercatore Massimo Dominici ha analizzato il materiale della Stamina

## «Ecco quello che ho trovato nei campioni sequestrati dai Nas»

**A**l di fuori degli esperti di Stamina è una delle due sole persone che possono dire di aver visto che cosa c'è «dentro» i preparati cellulari elaborati secondo il metodo Stamina: è Massimo Dominici, responsabile del laboratorio di biologia cellulare dell'Università di Modena e Reggio Emilia, nonché membro di una serie di Società nazionale e internazionali di terapia cellulare. Il collega che come lui ha ricevuto i campioni dai Nas, in seguito alle indagini agli Spedali Civili di Brescia è Massimo Sancez dell'Iss, l'Istituto superiore di sanità.

**Allora, dottor Dominici, che cosa ha trovato nei campioni che le sono stati consegnati dai Nas?**

«Ho trovato molto di quello che non doveva esserci e poco o niente di quello che doveva esserci».

**Lei che cosa ha fatto per arrivare a queste conclusioni?**

«Ho analizzato e "coltivato" — su richiesta dei Nas e del responsabile del Centro nazionale trapianti, Alessandro Nanni Costa — a partire dall'1 agosto 2012, le cellule dei due campioni prelevati agli Ospedali Civili di Brescia, "mimando" la metodologia messa a punto da Stamina».

**E come ha fatto, visto che non c'è nulla di pubblicato in letteratura su questa metodologia?**

«Non ho potuto fare altro che seguire le indicazioni descritte nelle richieste di brevetto, presentate dalla stessa Stamina negli Usa fin dal 2009. L'unica documentazione disponibile».

**E che cosa è successo?**

«Mi sono ritrovato tra le mani non qualcosa che evolva in senso neuronale, come si sperava, ma di fronte a cellule con un'irrelevante attività biologica ai fini della rigenerazione nervosa. Attività che per altro scompariva in 24 ore. Insomma, in vitro, di neuroni non si vedeva traccia. Per di più il quantitativo di cellule staminali usate nei campioni era minimale rispetto agli standard».

**Minimale? Che cosa significa?**

«In tutte le terapie con staminali, stando a lavori scientifici pubblicati in letteratura, si utilizzano per ogni somministrazione preparati con almeno un milione di staminali per ogni chilo di peso, quindi in un adulto si va oltre i 70 milioni di cellule. Qui le staminali erano 200 mila. Certo, si dirà che questa dose può essere sufficiente, ma non vi sono dati scientifici prodotti da Stamina in proposito».

**Da questo, a sospettare che le infusioni possano essere addirittura dannose, però ce ne corre.**

«Qui arriviamo alla spiegazione della mia affermazione iniziale: si è trovato qualcosa che non si doveva trovare: degli inquinanti».

**Che cosa intende con inquinanti? Non si potevano semplicemente rimuovere e continuare il lavoro?**

«Con questo termine non si intende solo una qualsiasi forma di inquinamen-

to ambientale — per altro gravissima quando si ha a che fare con culture cellulari —, ma la presenza di cellule che non dovrebbero esserci, nello specifico cellule ematiche, deputate a difenderci dalle infezioni, ma che qualora vengano utilizzate in riceventi e donatori non compatibili fra loro possono innescare una risposta immunologica anche grave, aggredendo i tessuti del ricevente, un po' come accade se si infonde a una persona sangue di un gruppo sanguigno non compatibile con il suo».

**Il problema degli inquinanti non si sarebbe risolto utilizzando per la produzione laboratori più attrezzati, una cell factory, magari?**

«Non si passa alla produzione di una terapia cellulare in una *cell factory*, in pratica una produzione in "serie", se prima non si sono fatti tutti i passi preliminari necessari (sperimentazioni in vitro e sull'animale) e non ci sono pubblicazioni scientifiche sulla validità del metodo proposto».

**Qui torniamo al problema del brevetto: se c'è il timore che una tecnica si diffonda, a scapito degli inventori, si può preferire tenerla al «coperto»?**

«Solitamente tra chi ha l'idea innovativa e la *cell factory* che la traduce in realtà si stipula un accordo che protegge totalmente l'inventore. Il trasferimento nella realtà produttiva viene poi validato nella *cell factory* — perché non è detto che quel che si riesce a fare in un laboratorio si possa poi riprodurre su larga scala — e la *cell factory* è vincolata a non sfruttare la nuova metodologia per scopi diversi da quelli per cui è stata inizialmente coinvolta. Ci sono leggi precise in merito».

**Tornando ai risultati del suo lavoro, a chi sono stati presentati e quando?**

«Al ministero della Salute il 4 ottobre 2012. La relazione è stata esaminata da un board il 16 novembre e la si può leggere sul sito del ministero».

**D. N.**

### L'intervista



**Massimo Dominici**

Ricercatore presso l'Università di Modena e Reggio Emilia e presidente eletto dell'International Society for Cellular Therapy

### Bio-procedure al San Gerardo di Monza

## Dentro al «sancta sanctorum» con tre strati di camici sterili

**M**a come è fatta una *cell factory*? E i criteri di qualità e sicurezza richiesti dall'Aifa come si traducono in pratica?

Per capirlo siamo andati all'ospedale San Gerardo di Monza, in una delle prime *cell factory* italiane, il laboratorio Stefano Verri, nato nel 2002 ed autorizzato nel 2007, diretto dal professor Andrea Biondi. Giuseppe Gaipa, biologo, responsabile assicurazione qualità dell'officina (la *cell factory* è di fatto un'officina), ed Ettore Biagi, medico, *qualified person*, la sola persona che può autorizzare il rilascio del materiale prodotto spiegano: «Uno dei nostri principali problemi è difenderci da ogni forma di contaminazione e inquinamento. E la principale fonte di guai non è l'aria che circola nei nostri ambienti, la cui purezza è controllata 24 ore su 24, ma noi ricercatori. Prima di accedere al "sancta sanctorum", dove avviene la coltivazione del materiale ricevuto — vuoi sacche di sangue, vuoi espianti midollari o quant'altro — dobbiamo passare attraverso tre *step*, cioè tre spogliatoi. In ognuno è prevista una "vestizione" successiva, a strati, con camici sterili. E il *sancta sanctorum* non è soprannominato così a caso: prima di accedere a queste camere, dove avviene la parte più delicata del nostro lavoro — che si fa sotto cappe sterili — ci sono altri ambienti con grado di sterilità minore, come il laboratorio del controllo qualità, il locale frigoriferi e il locale magazzino».

Insomma, per lavorare qui, bisogna vestirsi parecchio, indossare strati di copriscarpe e di cuffie (e perfino struccarsi e privarsi di gingilli vari), ma poi che si fa? «Immaginiamo — risponde Gaipa — una qualsiasi giornata di lavoro. Arriva del materiale che già sappiamo essere idoneo ad essere trattato qui dentro. Idoneo nel senso che proviene da una persona "biologicamente adatta" e negativa per una serie di parametri infettivi previsti per legge. Il materiale viene accettato solo quando sono state verificate alcune caratteristiche, come, tanto per stare

sul semplice, l'integrità della confezione in cui è contenuto e le informazioni in etichetta. A questo punto il materiale può entrare nella *cell factory* ed essere affidato a chi deve farlo «crescere» e moltiplicare in un terreno di coltura. La persona in questione — la cui preparazione, come quella di tutto il personale, deve essere verificata anche dall'Aifa — lavora secondo un protocollo rigoroso e sempre in compagnia di un «controllore». Il responsabile del controllo di qualità non solo soprintende al controllo di tutti i prodotti risultanti dai vari passaggi di lavorazione, ma verifica, in continuo, la sterilità dell'ambiente circostante e del collega che direttamente mette le mani sul materiale. La preparazione delle due persone è diversa e i ruoli non sono interscambiabili. E se una procedura è lunga, gli operatori possono farsi sostituire? «No: chi ha iniziato una lavorazione deve finirla anche se questo può comportare restare in stanza sterile per molte ore di seguito. Naturalmente cerchiamo di organizzare il lavoro in modo da rispettare le pause fisiologiche» dice Gaipa. E poi? «Tutto quello che si fa viene registrato in un "diario di bordo" che, al termine della lavorazione, viene letto da chi deve autorizzare il rilascio del prodotto finito, certificandone la qualità, identità e sicurezza e quindi la disponibilità per il medico che ne farà richiesta» chiarisce Biagi. L'Aifa come controlla il vostro lavoro? «Ogni due anni c'è un'ispezione — dettaglia Gaipa — arrivano tre o quattro esperti che verificano le procedure». E se qualcosa non va? «Se si trova una "deviazione critica" dallo standard di riferimento, la *cell factory* viene chiusa; per deviazioni di minor gravità gli ispettori danno 90 giorni per proporre correzioni. Poi l'Aifa si riserva di approvarle o suggerirne altre. Una volta stabilito che cosa fare bisogna farlo in tempo strettissimi». Insomma, gli ispettori dell'Aifa vi fanno le pulci? «Sì, ma questo fa parte delle regole del gioco e ci aiuta a migliorare il nostro lavoro» conclude Gaipa.

**D. N.**

© RIPRODUZIONE RISERVATA