

Delucidare i rischi e i benefici delle terapie cellulari

Clarifying Stem-Cell Therapy's Benefits and Risks.

Delucidare i rischi e i benefici delle terapie cellulari.

Le terapie cellulari, nell'ambito della medicina "personalizzata" e di "precisione", rappresentano una nuova tipologia di terapie avanzate di origine biologica e sono potenzialmente considerate promettenti per la cura di malattie gravi e/o croniche, nonché applicabili per la riparazione di tessuti danneggiati.

La possibilità di avere trattamenti innovativi sempre più ritagliati sul singolo paziente, mediante l'applicazione avanzata di ingegneria cellulare o tissutale, rappresenta un importante avanzamento sia nella ricerca e, soprattutto, nella clinica aprendo, potenzialmente, nuovi scenari terapeutici per i pazienti, per il mondo sanitario. Questo entusiasmo è assolutamente condiviso dalle agenzie regolatorie (come FDA ed EMA), che hanno il compito di garantire un'appropriata valutazione degli approcci, mediante il controllo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei metodi, delle procedure e dei trattamenti. Tali agenzie già esercitano queste attività per l'intero ciclo di vita dei farmaci (intesi come molecole), a partire dalla ricerca e dalla sperimentazione fino al monitoraggio dell'utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

Come per altri approcci, anche per le terapie cellulari, la promozione di studi clinici rigorosi è di importanza sostanziale. Questo approccio alla ricerca e sviluppo deve consentire l'ottenimento di dati scientificamente validati, ottenuti attraverso standard di ricerca rigorosi, che attualmente sono carenti in diversi ambiti di applicazione di queste terapie. Negli ultimi anni, in particolare in ambito oncologico, le agenzie regolatorie hanno introdotto strumenti mirati ad agevolare il processo di ricerca e sviluppo di farmaci ad alto grado di innovatività ed elevato impatto sulla salute dei pazienti e sui sistemi sanitari. Procedure più snelle ed efficienti possono favorire l'arrivo in clinica di farmaci dal profilo beneficio/rischio favorevole, evitando un uso diffuso basato su ipotesi non su dati reali. Sia negli Stati Uniti che in Europa, sono già disponibili "percorsi di sviluppo accelerati" per la valutazione e l'approvazione di trattamenti per malattie gravi e a rischio di vita e per i bisogni medici non ancora soddisfatti. In campo oncologico, ad esempio, tali percorsi sono già stati testati per sviluppare approcci in grado di generare l'evidenza necessaria per l'approvazione in clinica di terapie innovative sicure ed efficaci.



Recentemente, alcuni autorevoli esponenti dell'FDA, in una loro pubblicazione su una delle più prestigiose riviste mediche il *New England Journal of Medicine*, hanno sottolineato l'importanza della valutazione del rapporto rischio- beneficio nello sviluppo delle terapie cellulari (Clarifying Stem-Cell Therapy's Benefits and Risks; Fonte: *Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying Stem-Cell Therapy's Benefits and Risks. N Engl J Med. 2016 Nov 30.*). Gli esperti dell'FDA, pur condividendo l'entusiasmo per le potenzialità di questo fronte della ricerca, sottolineano la necessità di distinguere gli ambiti in cui l'efficacia di queste terapie è già stata provata nella pratica clinica, ad esempio l'ambito ematologico, da quelli in cui al

momento non sono disponibili dati validati e soliti su cui basarne l'uso nella pratica clinica.

In ambito ematologico, ad esempio, la sicurezza e l'efficacia dell'uso di cellule staminali derivate da sangue periferico o dal midollo osseo per la ricostituzione ematopoietica sono ben stabilite; non è possibile tuttavia, in assenza di prove convincenti fornite da trial clinici ben strutturati, condividere l'ipotesi secondo cui le cellule staminali, al di là di specifiche indicazioni ben consolidate, avrebbero una capacità unica di ripristinare sempre lo stato di salute in virtù della loro caratteristica di percepire l'ambiente e differenziarsi. Né tantomeno si può incoraggiare l'uso diffuso nella pratica clinica, adducendo una presunta sicurezza, che invece resta da dimostrare per ogni impiego specifico. In un recente caso, un paziente è stato trattato con iniezioni multiple di cellule staminali allogeniche di differenti origini, per ridurre i deficit neurologici derivanti da ictus cerebrale. Le iniezioni sono state associate allo sviluppo di una lesione glioproliferativa, che ha portato a paraplegia ed ha richiesto trattamento radioterapico (Fonte: *Berkowitz AL, Miller MB, Mir SA, et al. Glioproliferative lesion of the spinal cord as a complication of "stem-cell tourism." N Engl J Med 2016;375:196-198.*).

La letteratura scientifica, ma anche la clinica, pullula di esempi relativi ad interventi terapeutici basati sull'uso di terapie cellulari e non, intrapresi solo basandosi sull'opinione di esperti e sull'accettazione dei pazienti. Interventi che poi si sono dimostrati inefficaci o pericolosi se confrontati con le terapie di riferimento, come recentemente dimostrato sull'uso, inefficace e pericoloso, del trapianto di cellule staminali autologhe per il trattamento del tumore al seno metastatico. Purtroppo sia la comunità scientifica che quella medica deve anche avere la consapevolezza sia con la mancanza di conoscenze sui percorsi disponibili per lo sviluppo di terapie cellulare sia



con la carenza di approcci sistematici volti ad assemblare i dati clinici necessari a sostenere il rilascio di autorizzazioni di terapie con cellule staminali prodotte da singoli ricercatori in siti diversi". La produzione di dati robusti e scientificamente validati, specie in un'area medica e scientifica caratterizzata da una profonda complessità, come quella delle terapie cellulari, è infatti la condizione necessaria per garantire ai pazienti trattamenti efficaci e sicuri in tempi rapidi e con un impatto sostenibile.

E' importante fare notare che i ricercatori stessi, sia pre-clinici che clinici, consapevoli della complessità dell'ambito in cui operano e dell'importanza e le ripercussioni che il loro operato ha sulla popolazione di pazienti recentemente hanno aggiornato e integrato le loro linee guida. Infatti, la società internazionale per la ricerca sulle cellule staminali (ISSCR) ha rivisto recentissimamente le proprie

linee guida (Fonte: *Kimmelman J, Hyun I, Benvenisty N, Caulfield T, Heslop HE, Murry CE, Sipp D, Studer L, Sugarman J, Daley GQ. Policy: Global standards for stem-cell research. Nature. 2016 May 19;533(7603):311-3.* / International Society for Stem Cell Research. Guidelines for Stem Cell Science and Clinical Translation (ISSCR, 2016); disponibili al sito <http://www.isscr.org/guidelines2016>) in cui grande attenzione viene rivolta alla correttezza e al rigore nell'informazione al paziente. Al bando le false illusioni! Sulle terapie cellulari servono solide evidenze per corrispondere concretamente e seriamente alle grandi aspettative dei pazienti.

Fonti

1. Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying Stem-Cell Therapy's Benefits and Risks. N Engl J Med. 2016 Nov 30.
2. Berkowitz AL, Miller MB, Mir SA, et al. Glioproliferative lesion of the spinal cord as a complication of "stem-cell tourism." N Engl J Med 2016;375:196-198.
3. Kimmelman J, Hyun I, Benvenisty N, Caulfield T, Heslop HE, Murry CE, Sipp D, Studer L, Sugarman J, Daley GQ. Policy: Global standards for stem-cell research. Nature. 2016 May 19;533(7603):311-3.
4. International Society for Stem Cell Research. Guidelines for Stem Cell Science and Clinical Translation (ISSCR, 2016); disponibili al sito <http://www.isscr.org/guidelines2016>.

NEWSLETTER N°2 "Conoscere per capire"

Per maggiori informazioni contattare la segreteria AUS Niguarda Tel. 02 6472490 – segreteria@ausniguarda.it

