

## **Oggetto: Piano Quinquennale di Sviluppo e Consolidamento dell'officina GMP Laboratorio per la Terapia Cellulare E Genica "Stefano Verri dell'IRCCS San Gerardo dei Tintori - Monza**

Produzione GMP e sperimentazione clinica GTMP

### **INTRODUZIONE**

Negli ultimi anni, le terapie geniche e le sue specialità medicinali (Gene Therapy Medicinal Products, GTMP) hanno segnato un avanzamento sostanziale nella possibilità di trattare, e in alcuni casi risolvere, malattie rare prive di opzioni terapeutiche efficaci. L'evoluzione delle tecnologie di trasferimento genico, dell'ingegneria cellulare e delle piattaforme di produzione di vettori ha determinato una rapida espansione del numero di candidati terapeutici e di studi clinici, spostando il principale fattore limitante dalla scoperta scientifica alla capacità di produzione conforme agli standard Good Manufacturing Practice (GMP). La disponibilità di infrastrutture GMP in grado di produrre prodotti medicinali di terapia avanzata (ATMPs), sia cellulari che genici, con adeguati livelli di qualità, riproducibilità e scalabilità, rappresenta oggi una condizione essenziale per sostenere la sperimentazione clinica e garantire la futura accessibilità di queste terapie.

A livello europeo, la crescita della pipeline clinica di GTMP sta determinando un aumento della domanda di capacità produttiva GMP che supera l'attuale disponibilità di infrastrutture adeguate. Molte delle strutture esistenti sono state progettate per supportare attività di ricerca o fasi cliniche precoci e non risultano dimensionate per sostenere studi clinici avanzati o la transizione verso la produzione su scala più ampia. Questo squilibrio genera colli di bottiglia che rallentano lo sviluppo clinico, aumentano i costi e introducono incertezze nella pianificazione dei programmi traslazionali, con un impatto diretto sulla competitività e sull'efficienza degli ecosistemi nazionali della ricerca e dell'innovazione biomedica.

### **GAP PRINCIPALI A LIVELLO NAZIONALE/REGIONALE**

In questo contesto, l'Italia presenta una criticità strutturale specifica. Nonostante la presenza di centri di eccellenza riconosciuti a livello internazionale nella ricerca e nella sperimentazione clinica delle terapie geniche e cellulari, la disponibilità di strutture GMP pubbliche dedicate ai GTMP rimane limitata, frammentata e non adeguatamente integrata con i percorsi di sviluppo clinico. Le infrastrutture esistenti operano prevalentemente su scala ridotta e con una limitata capacità di supportare programmi lungo l'intero ciclo di sviluppo, dalla fase traslazionale fino alla preparazione per la produzione su scala più ampia. Questa condizione limita la capacità del sistema nazionale di tradurre in modo sistematico i risultati della ricerca in applicazioni cliniche e riduce il livello di autonomia operativa in un ambito tecnologico strategico.

La dipendenza da Contract Manufacturing Organization (CMO) private, spesso localizzate al di fuori del contesto nazionale, rappresenta ad oggi una soluzione necessaria ma non strutturalmente sostenibile. I costi elevati di accesso, i tempi di attesa prolungati e la priorità assegnata a programmi industriali con maggiore ritorno commerciale, limitano l'accessibilità per progetti accademici, ospedalieri e per terapie destinate a indicazioni rare o ultra-rare. Questo modello introduce vincoli economici e operativi che rallentano l'avanzamento dei programmi clinici, ostacolano lo sviluppo indipendente di nuove terapie e determinano una progressiva esternalizzazione di competenze produttive critiche. In assenza di capacità pubblica adeguata, il sistema nazionale rimane strutturalmente dipendente da operatori esterni per una funzione essenziale della filiera di sviluppo delle terapie avanzate.

Il primo gap riguarda quindi la disponibilità di strutture GMP specificamente progettate per la produzione di GTMP su scala clinica avanzata e pre-commerciale, che risulta insufficiente rispetto alla domanda attuale peraltro destinata ad aumentare in modo significativo nei prossimi anni. Il secondo gap riguarda l'integrazione tra ricerca, sviluppo di processo, produzione e sperimentazione clinica. I GTMP richiedono un'interazione continua tra queste fasi, poiché i processi produttivi evolvono parallelamente allo sviluppo clinico e devono essere adattati in modo coerente ai requisiti regolatori. Questo rende inefficaci modelli organizzativi frammentati e richiede strutture in grado di operare come piattaforme integrate, facilitando il trasferimento tecnologico, la standardizzazione dei processi e la continuità operativa. Un terzo elemento critico è rappresentato dalla carenza di personale altamente qualificato, in particolare nel campo del bioprocess engineering applicato alle terapie avanzate, una competenza essenziale per garantire la robustezza, la scalabilità e la conformità regolatoria dei processi produttivi.

## **PROPOSTA DI FINANZIAMENTO E PROGETTUALITÀ**

Durata: 5 anni

Investimento necessario: Euro 1.5 milioni/anno

Ambito: Advanced Therapy Medicinal Products GTMP

Obiettivo: Consolidamento dell'OFFICINA GMP "Stefano Verri dell'IRCCS San Gerardo dei Tintori-Monza attraverso la realizzazione di due studi clinici pilota sulle malattie genetiche rare, al fine di:

- Portare a pieno regime la produzione clinica GTMP per programmi accademici e clinici, ridurre la dipendenza da operatori esterni, favorire l'integrazione tra ricerca e produzione e contribuire allo sviluppo di competenze specialistiche;
- Ampliare pipeline e capacità produttiva consolidando le operatività di una Contract Manufacturing Organization (CMO) pubblica;
- Posizionare la Lombardia come Hub nazionale per terapie geniche.

### **L'OFFICINA FARMACEUTICA GMP DELL'IRCCS SAN GERARDO DEI TINTORI-MONZA**

Con "Accordo di programma" sottoscritto in data 24 Novembre, 2004 tra Regione Lombardia, Università degli Studi di Milano-Bicocca e l'allora Azienda Ospedaliera San Gerardo, viene istituito il Laboratorio per la Terapia Cellulare e Genica "Stefano Verri" (di seguito Laboratorio Verri), quale centro regionale per le ricerche avanzate in campo sanitario di durata trentennale con decorrenza dal 24.11.2004 (DR 24 gennaio, 2005, n.721).

In data 2007 il Laboratorio Verri è accreditato dall'AIFA per la fabbricazione di prodotti medicinali di terapia cellulare somatica rappresentando una delle prime Officine di produzione GMP accreditate in Italia per questa specialità medicinale. Nel 2017 il Laboratorio Verri viene autorizzato anche per la fabbricazione di prodotti medicinali di terapia genica e nel 2024 tale autorizzazione viene estesa alla terapia genica con vettori virali. I locali GMP sono operativi, qualificati e pienamente funzionali, con ambienti, utilities e sistemi critici sottoposti a qualificazione e mantenuti in stato di conformità attraverso programmi strutturati di monitoraggio, manutenzione e riesame periodico. Con il completamento del piano di investimento strutturale sostenuta da benefattori tra cui la Fondazione Tettamanti, la capienza complessiva dell'Officina sarà nel 2026 di 9 camere di produzione (cellulare, genica virale e genica non virale), un laboratorio di Ricerca e Sviluppo (R&D) pre -GMP ed un laboratorio di controllo qualità (CQ).

Nei suoi 20 anni di attività il Laboratorio Stefano Verri ha sviluppato progressivamente sia la parte di R&D grazie al supporto della Fondazione Tettamanti ma anche le competenze di CMO nella complessa supply chain richiesta dalla produzione di GTMP. Il risultato è il ruolo che ha acquisito nel panorama italiano come struttura leader sia nella R&D di GTMP, ma anche nella funzione di CMO pubblica per Istituzioni Accademiche, Biotech e Fondazioni.

Questo insieme di elementi riflette un livello di operatività già consolidato e costituisce la base infrastrutturale, organizzativa e regolatoria su cui si innesta il piano quinquennale, orientato a:

- Rafforzamento della capacità produttiva con produzione di almeno 2 batch preclinici;
- Rafforzamento del sistema qualità (eQMS, *data integrity*, *audit readiness*);
- Rafforzamento del *Process Performance Qualification* mediante produzione e analisi di batches GMP in larga scala, sistema di controllo e monitoraggio dei parametri critici, gestione della variabilità biologica, aumento della conoscenza del processo.
- Produzione di un primo lotto clinico in ciascuno di 2 studi pilota (per due malattie genetiche rare)

- Consolidamento del ruolo della facility come CMO pubblica di riferimento per lo sviluppo e la produzione di GTMP.

### **OBIETTIVI DEL PIANO (2026-2030):**

1. Completare e consolidare l'infrastruttura attraverso la realizzazione di due studi clinici pilota.
2. Incrementare la capacità produttiva clinica ed ottimizzare costi e tempi di produzione (lean GMP)
3. Ampliare la pipeline GTMP ad almeno 1-2 nuove indicazioni oltre a quelle di cui al punto 1.
4. Rafforzamento Quality e Regulatory capacity
5. Capacity Building e rete territoriale
6. Attivare collaborazioni europee e modelli di contract manufacturing

### **LINEE DI INTERVENTO**

#### **1. Sperimentazione clinica e follow-up dei pazienti**

- Reclutamento completo (10-12 pazienti con malattie genetiche rare)
- Monitoraggio sicurezza ed efficacia (follow-up 24-36 mesi)
- Analisi intermedie e finali
- Preparazione dei dossier per eventuale fase successiva
- Incremento della Capacità Produttiva Clinica ed ottimizzazione di costi e tempi di produzione.
- Ampliamento della struttura produttiva: E' tutt'ora in corso un ampliamento della Cell factory con la costruzione di 4 nuove stanze (unità produttive indipendenti) per GTMPs con previsione di conclusione lavori entro ottobre 2026. Tale ampliamento porterà a 9 il numero complessivo di stanze di produzione dell'IRCCS.
- Personale: L'introduzione di turnazioni potrebbe essere considerata in futuro a fronte di un significativo e stabile incremento delle attività di contract manufacturing.
- Ottimizzazione dei flussi GMP: Migliorare la capacità di analisi dei processi GMP (produzione, controllo qualità, assicurazione qualità, documentazione, logistica), principalmente attraverso il Product Quality review e l'analisi dei trends.

Nello specifico l'ottimizzazione dei flussi GMP deve tendere a:

- Aumento dell'efficienza produttiva; riduzione dei tempi di produzione, migliore utilizzo di risorse, attrezzature e personale, Riduzione delle deviazioni e degli Out of Specification (OOS), automazione di fasi produttive laddove possibile.
- Miglioramento della documentazione GMP: Batch record di produzione chiari, dettagliati e completi; passaggio a sistemi digitali certificati.

- Aumento della compliance con le linee guida EuGMP specifiche per gli ATMPs e le linee guida ICH per gli aspetti specifici, riduzione dei rischi di audit findings e di deviazioni.
  - Maggiore tracciabilità e controllo del processo.
  - Monitoraggio in tempo reale dei parametri ambientali e termogravimetrici.
- Scaling controllato: Laddove richiesto si tenderà all'aumento della scala di produzione pur mantenendo invariati i livelli di qualità, sicurezza e contaminazione. Tale obiettivo dovrà essere perseguito mediante il trasferimento del maggior numero di operazioni in sistemi chiusi o in isolatori al fine di minimizzare il rischio di contaminazioni microbiche e particellari e garantire un ambiente altamente controllato indipendentemente dalla scala del lotto.
  - Miglioramento della resa produttiva: Nel contesto specifico di un GTMP si potrà agire su diversi fronti, tra cui: bioreattori chiusi o semichiusi; ottimizzazione e validazione dei parametri di trasfezione; miglioramento dei tempi di raccolta mediante analisi accurata dei dati vitali, metabolici e immunofenotipici; adozione di sistemi MES (Manufacturing Execution System) che porti ad esempio all'ottenimento di una digitalizzazione del Batch Record di produzione.

## 2. Ampliare la pipeline GTMP

- Trasferimento tecnologico di 1-2 nuove piattaforme GTMPs attraverso:
  - Definizione degli obiettivi di qualità, produzione e tempistiche.
  - Raccolta e revisione della documentazione di sviluppo
  - comparazione processo di sviluppo vs capacità/attrezzature GMP disponibili ed identificazione di eventuali gap tecnici, regolatori e documentali.
  - Preparazione di un documento di tech transfer protocol e di un documento di tech transfer report.
  - Traduzione del processo in una versione GMP grade completa di SOP, Batch Record e controlli in-process, verifica delle attrezzature e dei materiali.
  - Trasferimento e convalida dei metodi analitici
  - Produzione dei primi lotti non-GMP o GMP simulati.
  - Esecuzione dei lotti Process Performance Qualification (PPQ) secondo GMP.
  - Dimostrazione della riproducibilità del processo.
  - Approvazione di Batch Records, SOP, modulistica
  - Chiusura del Tech Transfer Package (tech transfer protocol e tech transfer report).
- Studi di fattibilità regolatoria, prevedendo almeno le seguenti fasi:
  - Identificazione del quadro normativo applicabile ed analisi dei requisiti minimi per avviare il trial (ad es. di fase I).

- Revisione dei dati preclinici esistenti (proof-of-concept, biodistribuzione, sicurezza).
- Verifica dello stato GMP della piattaforma, compresa la identificazione delle aree di Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) che richiedono completamento o ottimizzazione.
- Valutazione della necessità di riunioni scientifiche con le autorità.
- Pianificazione delle attività precliniche mancanti e cliniche essenziali (comitati etici, consensi informati).
- Stima dei tempi e delle attività critiche per preparare la submission del dossier.
- Produzione di nuovi batch preclinici:
  - Preparazione dei documenti base (SOP preliminari, batch record draft).
  - Apparecchiature, materiali consumabili, impianti e reagenti tutti qualificati o convalidati secondo GMP.
  - Produzione di almeno 2 lotti preclinici (engineering run o feasibility batches) ed almeno 1 lotto per studi di tossicità in GLP.
- Output:
  - Pipeline attiva di almeno 3 indicazioni
  - Rafforzamento della sostenibilità economica.

### **3. Rafforzare la Quality e Regulatory capacity- Aggiornamento continuo Electronic Quality Management System (eQMS) attraverso i seguenti interventi specifici:**

- Miglioramento del Sistema documentale: SOP, deviazioni, change control, modifiche essenziali, istanze regolatorie.
- Incrementare il programma formativo GMP sui temi di gestione dei dati, deviazioni e CAPA, risk-Based Approach (compresi gli strumenti metodologici di risk assessment)
- Introduzione progressiva di strumenti elettronici per la gestione documentale del sistema di Assicurazione della Qualità, con particolare riferimento a: documentazione (SOP, moduli, policy), training e competenze del personale, change control, deviazioni & CAPA, audit & inspection readiness, gestione dei rischi, tracciabilità e data integrity (ved. Sotto)
- Miglioramento del sistema complessivo di Qualifica e manutenzione programmata delle attrezzature critiche e degli impianti.
- Ulteriore miglioramento ed ampliamento dei sistemi di “data integrity”
- Allineamento continuo con la clinica e la produzione ed il controllo qualità per una gestione ordinata e strutturata di eventi, deviazioni e aggiornamenti.

### **4. Capacity Building e rete territoriale**

- Formazione continua per i professionisti: Formazione obbligatoria di base (Core Compliance); Formazione specifica di reparto (Role-Based Training); Addestramento alla

gestione della documentazione di qualità; Aggiornamento regolatorio e scientifico periodico; Formazione periodica su sicurezza e biosicurezza; Formazione su audit readiness e ispezioni; Formazione annuale di refreshment GMP; valutazione periodica delle competenze;

- Integrazione e collaborazione con IRCCS e università lombarde attraverso: Mappatura delle competenze e degli interessi scientifici comuni; creazione di accordi quadro di collaborazione; Sviluppo di progetti pilota congiunti: ad es. La cell factory supporta la parte di quality & process development ad alto livello, mentre clinici e ricercatori contribuiscono con competenze scientifiche e cliniche; condivisione di infrastrutture e competenze; workshop sulla qualità in ambito ATMP; giornate di aggiornamento su regolatorio early-phase; sedi congiunte di valutazione scientifica e strategica; Sviluppo progressivo di un “ecosistema locale” ATMP che possa favorire: proposte comuni di bandi regionali/nazionali, iniziative di rete (hub accademico-clinico), maggiore visibilità e attrazione di professionisti e imprese, percorsi più rapidi dal laboratorio al letto del paziente.

#### **5. Attivare collaborazioni europee e modelli di contract manufacturing, attraverso:**

- Rafforzamento del posizionamento istituzionale e scientifico
- Costruzione di una rete europea di partner (ecosistema ATMP)
- iniziative EU regolatorie (CAT/EMA network per ATMP).
- un Quality Management System (QMS) maturo, scalabile, armonizzato agli standard europei.
- Sviluppo di accordi quadro europei anche in seno agli ERN.
- Standardizzazione e Robustness dei processi di Tech Transfer.
- Partecipazione a bandi e infrastrutture europee (HORIZON Europe programmi Joint Action su malattie rare, ERIC e infrastrutture di ricerca europea (EATRIS, BBMRI), reti EU di produzione GMP accademica, piattaforme transnazionali ATMP finanziate dalla Commissione UE.
- definizione di un pricing trasparente e competitivo rispetto ai CMO privati, con modelli contrattuali semplificati per progetti accademici e biotech.
- Alto livello di pianificazione della capacità produttiva.
- Significativo rafforzamento delle competenze regolatorie europee.
- Promozione di formazione congiunta e scambi di personale.

#### **BUDGET ANNUALE RIMODULATO (1.5 M €/anno)**

<b>Voce</b>	<b>Importo annuo</b>
Costi preGMP, runs di validazione e finalizzazione dossier	€ 600.000
Produzione clinica e materiali GMP	€ 400.000

Espansione Pipeline GMP	€ 250.000
Formazione e capacity building	€ 150.000
Networking e disseminazione	€ 100.000
<b>Totale annuo</b>	<b>€ 1.500.000</b>

**Totale 5 anni: € 7.500.000**

### **IMPATTO REGIONALE**

- Sperimentazione di modelli di governance pubblico-privato della Officina “Stefano Verri dell’IRCCS San Gerardo dei Tintori-Monza” per il ruolo di ricerca e sviluppo, adviser scientifico, formazione del know-how e investimento nelle infrastrutture dell’IRCCS;
- Stabilizzazione della prima piattaforma lombarda GTMP già certificata;
- Accesso strutturato dei pazienti alle terapie avanzate;
- Attrazione finanziamenti europei;
- Posizionamento competitivo nazionale;