

ÜNIAMO

Federazione Italiana Malattie Rare

17 Maggio 2023

Training Istituzionale

La sfida delle terapie avanzate



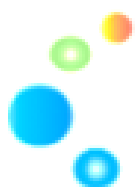
1° Training Istituzionale

Senato, 17 Maggio 2023

ATMP

Cosa serve per facilitare il passaggio dal laboratorio all'applicazione clinica

Ospitato da



**Innovazione
Sostenibile in sanità**
Intergruppo Parlamentare

Segreteria Organizzativa



Con il contributo non condizionante di

Fanno parte di #VITA: Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Pfizer, PTC, Roche e Vertex



Introduzione

Le terapie avanzate ("**ATMP**": *Advanced Therapy Medicinal Products*), rappresentano una **nuova e fondamentale opportunità per il trattamento e la prevenzione degli effetti di una varietà di patologie rare** (le malattie genetiche, quelle onco-ematologiche e le malattie a lunga prognosi) o per **ristabilire, correggere o modificare** funzioni fisiologiche compromesse negli esseri umani, anche con la **correzione di mutazioni acquisite su base genetica**.

Alcune di queste terapie consistono in una tecnologia medica molto complessa nella quale il genoma ricombinato è utilizzato come una sostanza farmaceutica. Vengono somministrate spesso in **un'unica soluzione, intervengono in modo diretto sulle cause della malattia** e non sui sintomi, e sono in grado di **curare o trasformare radicalmente la storia clinica di un paziente**.

I malati rari, in Italia, sono tra i 2 milioni e i 3,5 milioni e per la diagnosi si aspetta fino a 4 anni. Oggi, e nel prossimo futuro, gli **ATMP** costituiranno sempre più **la nuova frontiera per la cura di molte patologie rare** (si stima che oltre **500.000 pazienti saranno trattati con le terapie avanzate entro il 2030** - [Growth & Resilience in Regenerative Medicine Annual Report 2020](#)).

Si tratta di cure ad alto **impatto innovativo** che **soddisfano un bisogno clinico insoddisfatto** (curano o trasformano significativamente la storia clinica dei pazienti che non hanno alternative terapeutiche o per i quali le alternative terapeutiche sono continuative nel tempo), e altamente di precisione. Impattano sulla storia clinica delle persone con malattia rara, cambiando radicalmente il suo evolversi, con **benefici in termini di salute ma anche con ripercussioni sui caregivers e sulla famiglia, oltre che sul sistema salute in termini di risparmi diretti ed indiretti**.

Tuttavia, rimangono **ostacoli nell'intero percorso delle ATMP**, che partono dalla **fase pre-clinica e clinica**, a quella dell'**accesso e sostenibilità** fino ad arrivare alle **difficoltà** che hanno queste terapie ad **arrivare al paziente**.

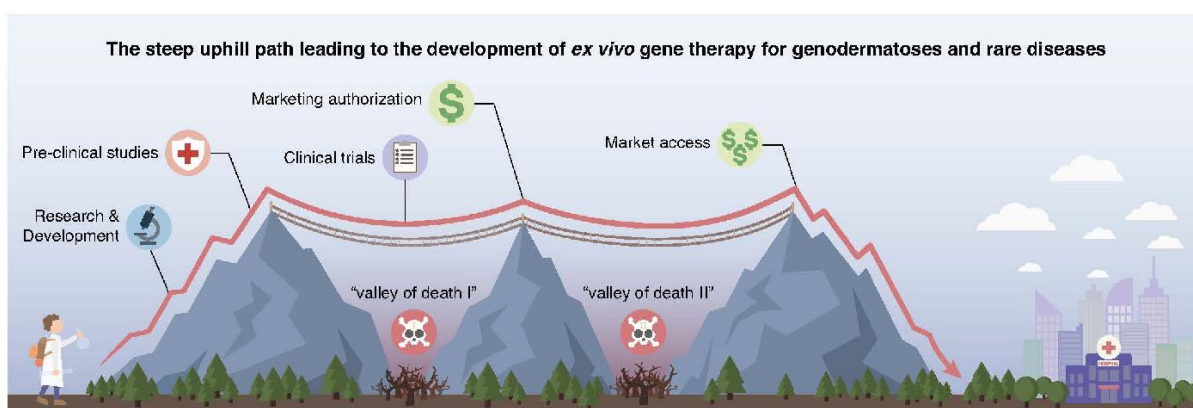


Figure 1. The impervious path of advanced therapies. Once surmounted the complicated Research and Development and preclinical studies, advanced therapies must face two different "valley of death": the first one is common to all medicinal products and referred to the difficulty to reach marketing authorization passing through the three phases (I, II, and III) of clinical trials; the second "valley of death" is peculiar of the advanced therapies for rare diseases as, although they have already demonstrated their safety and efficacy, the limited number of patients combined with the elevated cost of the therapy might impede their commercialization and distribution. If the GT product is able to overcome even this insidious last hurdle, the advanced therapy can finally reach and benefit the patients. GT, gene therapy.

È dunque **diventato necessario che l'Italia**, attraverso una **forte azione di sistema**, sia messa nella **condizione di garantire ai propri pazienti la disponibilità di queste terapie**, intervenendo sulla cornice regolatoria

perché queste possano essere sviluppate e prodotte nella massima sicurezza, con adeguati finanziamenti, processi organizzati e che siano accessibili in modo uniforme, sostenibile e rapido.

Ed è per rispondere a questa esigenza che **UNIAMO** (Federazione Italiana Malattie Rare) intende **portare a conoscenza** della nuova composizione **parlamentare della Camera e del Senato** la **sfida delle Terapie Avanzate** attraverso **tre momenti formativi ospitati dall'Intergruppo per l'Innovazione sostenibile in sanità** con l'obiettivo di **intervenire** sulla **cornice regolatoria** per:

- **identificare le maggiori criticità legate al tema della ricerca e sviluppo delle terapie avanzate:** trovando possibili interventi che possano superarle , inclusa l'ottimizzazione delle risorse per il loro sviluppo;
- **approfondire i meccanismi volti a rendere sostenibili e accessibili queste terapie per il SSN:** elaborando modelli innovativi di rimborsabilità delle stesse che le rendano economicamente sostenibili per il sistema sanitario, trattandosi di terapie personalizzate ad alto impatto economico per il servizio sanitario nazionale;
- **far conoscere il percorso del paziente affetto da malattia rara e le sue principali criticità:** creando le condizioni che garantiscano un equo accesso alle stesse da parte dei pazienti nel pieno rispetto della sicurezza, superando le logiche della mobilità passiva ed individuando percorsi diagnostici sempre più rapidi ed efficaci per permettere una somministrazione tempestiva ai pazienti.

Il tutto **in un confronto aperto, trasparente, costruttivo** e soprattutto **operativo** con gli **esperti della materia, associazioni di categoria, clinici e associazioni dei pazienti/società civiche.**

Gli **esiti di ciascun incontro**, con le principali tematiche e criticità emerse, saranno raccolti in un documento finale composto da una sezione dedicata alla analisi dello stato dell'arte e relative opportunità/criticità che fungerà da **"Termometro Parlamentare delle Terapie Avanzate"** ed una seconda sezione volta ad individuare soluzioni concrete per superare le criticità individuate. Dunque, uno **strumento tecnico-operativo** che si auspica possa essere utilizzato dai parlamentari coinvolti a **supporto dei lavori parlamentari** per poter mettere a terra misure efficaci volte a rendere l'Italia competitiva anche su questa nuova frontiera.

1° Training Istituzionale sulle ATMP: cosa serve per facilitare il passaggio dal laboratorio all'applicazione clinica

Roma, 17 maggio 2023, ore 12.30-14.00
Aula Convegni Palazzo Carpegna
Senato della Repubblica

PREMESSE

Nell'ultimo decennio il contributo dell'Italia a questo settore è stato significativo: **delle 17 terapie avanzate autorizzate finora nell'Unione europea, ben 4 sono frutto della ricerca accademica italiana.**

Secondo l'ultimo [rapporto](#) dell'*Alliance for Regenerative Medicine*, alla fine del 2020 erano oltre **1200 gli studi clinici** su terapie geniche cellulari o tissutali in corso nel mondo, **di cui circa 150 già in fase 3**. Perché in **Italia la ricerca in questo settore continui a crescere sono necessari alcuni cambiamenti fondamentali.**

Per prima cosa, **gli studi clinici devono essere pensati fin dall'inizio in chiave traslazionale.** L'obiettivo della ricerca non deve essere finalizzato solo alla pubblicazione, ma anche a contribuire allo sviluppo di terapie che possano colmare bisogni di salute ad oggi non soddisfatti. Dunque, anche gli studi nati in ambito accademico devono essere disegnati fin dall'inizio secondo i requisiti richiesti dalle autorità regolatorie, per evitare di incorrere in successivi ostacoli. Inoltre, i dati raccolti e i protocolli di produzione non devono essere soltanto scientificamente validi, ma anche tracciabili a distanza di tempo e riproducibili. Tutto ciò in un **contesto dove viene garantito un dialogo costruttivo e precoce con gli enti regolatori.** In questo senso l'EMA ne è da esempio offrendo a imprese medio-piccole e accademia un canale dedicato per favorire lo sviluppo di terapie innovative laddove ci sia un bisogno medico non soddisfatto.

Da parte sua, **l'accademia** dovrebbe essere messa in grado di **rafforzare**, grazie a personale specializzato, le proprie **competenze** in aree quali **il trasferimento tecnologico, lo sviluppo farmaceutico, la protezione della proprietà intellettuale e gli affari regolatori**, così da aiutare i ricercatori a valorizzare ed impostare le proprie ricerche facendo sì che l'Italia possa trasformarsi da pagatore dell'innovazione a **generatore di innovazione. In tale veste diventerebbe anche fonte di ricchezza in Italia, non solo di spesa.**

Per l'Europa ed in *primis* per l'Italia questa è un'occasione da non perdere. **Molti Paesi Terzi**, tra cui gli USA, **stanno investendo in modo strutturato ed a lungo termine in questa rivoluzione terapeutica**, snellendo i percorsi regolatori, prevedendo degli sgravi fiscali nella conduzione degli studi clinici, incentivi economici per la revisione accelerata di altri prodotti successivi ed incentivi per gli investimenti esteri.

Un altro fattore importante è la **produzione**, che attualmente rappresenta un **collo di bottiglia in termini di costi e di disponibilità in Italia**: perché l'accademia, italiana ed europea, possa continuare a contribuire al settore, deve dotarsi di strutture che rispondano ad elevatissimi standard di sicurezza oppure ottenere l'accesso alle strutture esistenti a condizioni sostenibili.

La pandemia da COVID-19 da un lato ha rimarcato in modo impietoso l'impatto negativo della non-autosufficienza produttiva dell'Italia, che negli scorsi anni ha lasciato che la produzione di farmaci e dei loro principi attivi venisse delocalizzata in aree a minor costo. Dall'altro, ha dimostrato anche quanto **la semplificazione burocratica e amministrativa dei processi regolatori possa velocizzare la ricerca clinica**, aspetto cruciale anche nel caso di patologie orfane, come quelle per cui le terapie avanzate sono mirate. Questi aspetti rimarranno cruciali in un ambito così specifico e complesso come quello delle terapie avanzate.

Questi sono i principali temi affrontati ed approfonditi durante l'incontro formativo dedicato che si è svolto lo scorso **17 Maggio 2023 in Senato** con:

- **Prof.ssa Annamaria De Luca** Professore Ordinario di Farmacologia presso il Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Bari "Aldo Moro";
- **Dott.ssa Stefania Bettinelli**, Presidente dell'associazione Le ali di Camilla APS
- **Prof. Paolo Gasparini**, Rappresentante dei Clinici al Committee for Advanced Therapies (CAT) dell'EMA;
- **Dott.ssa Francesca Pasinelli**, DG Fondazione Telethon,

in presenza dei co-presidenti dell'**Intergruppo Parlamentare Innovazione Sostenibile in Sanità**, **Sen. Francesco Zaffini** e **Sen. Daniele Manca**, e con la partecipazione di alcuni dei membri dell'Intergruppo e di rappresentanti del comparto industriale.

LA "RIVOLUZIONE" DELLE ATMP

Si tratta di una "rivoluzione" basata sul **continuo progresso scientifico**, soprattutto nell'ambito della genetica. Le ATMP e cioè i prodotti medicinali di terapia avanzata, usano gli avanzamenti di tali conoscenze per rivoluzionare il **trattamento delle malattie con un elevato bisogno medico**. Parliamo di **patologie rare ed orfane**, tra cui anche alcune oncologiche. **Per circa il 5% di tali patologie, severe e spesso invalidanti, esiste una terapia.**

● Cosa sono le ATMP

Le ATMP nascono dall'innovazione biotecnologica e sono suddivise nelle seguenti **quattro grandi categorie di prodotti**:



Prodotti medicinali di terapia genica (GTMP)



Prodotti medicinali per terapia cellulare "somatic cell therapy"



Prodotti di ingegneria tissutale



ATMP combinate

Vediamole nel particolare:



Prodotti medicinali di terapia genica

I prodotti di terapia genica sono rappresentati **da geni ricombinanti usati come farmaci**: il farmaco deve essere veicolato all'interno delle cellule malate del paziente attraverso uno specifico vettore (che può essere virale o non virale) con approccio *in vivo* o *ex vivo*. Il trasferimento di questo gene induce una **modifica della cellula malata** e può produrre una proteina prima mancante o inibire la produzione di una proteina aberrante. Ciò può contribuire al **rallentamento o alla cura di malattie genetiche, tumori o malattie croniche**.

I vettori sono importanti, maggiormente sono virali, ovvero virus che non sono patogeni per l'uomo ma che mantengono la capacità di infettare le cellule, altri vettori non sono virali, come l'iniezione diretta di materiale genetico. L'approccio dipende anche dal tipo di terapia genica che si vuole fare, se per il paziente si prevede un trattamento *in vivo*, in questo caso il gene terapeutico deve essere somministrato direttamente al paziente, arriva nel tessuto di interesse tramite la circolazione sanguigna. Oppure può essere *ex vivo*, quindi

le cellule del paziente vengono coltivate in laboratori, lavorate con il gene di interesse, nuovamente espanse e somministrate nuovamente nel paziente.

Le terapie geniche approvate, nonostante i progressi, **non sono molte**. Le prime sono state approvate circa 10 anni fa, alcune sono state anche ritirate per diversi motivi, quali problemi di produzione o incertezza sul rapporto beneficio/rischio. Vi sono alcuni esempi di terapie approvate come la terapia per atrofia muscolare spinale, **dove il contributo italiano è stato fondamentale**, (cfr come lo sviluppo della [terapia per ADA-SCID](#) o il contributo del [Gemelli nella SMA](#)) e **sono ad oggi numerosi gli studi clinici**. Si tratta quindi di un campo in continuo sviluppo; nello stesso tempo l'esperienza clinica delle terapie in uso permettono di raccogliere importanti dati di efficacia e di sicurezza.

Tra le terapie geniche autorizzate dall'EMA, ad oggi ne **sono state approvate 7 in Italia** (incluse quelle con cellule CAR-T) per il trattamento di: ADA-SCID, distrofia retinica ereditaria, atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 1, leucodistrofia metacromatica, leucemia linfoblastica acuta a cellule B, linfoma follicolare diffuso a grandi cellule B, linfoma a cellule mantellanti. Di queste 7, **ben 2 sono frutto della ricerca italiana** (studi Telethon).



Prodotti medicinali di terapia cellulare

Le terapie cellulari riguardano **le terapie cellulari somatiche**, in questo caso il farmaco è una cellula del paziente stesso o di un donatore che deve essere modificata in maniera sostanziale da acquisire una attività propria diversa dalla cellula di partenza. Usate per **trattare, prevenire o diagnosticare una patologia** attraverso un'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle stesse cellule o tessuti.

Ad oggi ne è stata **approvata solo una in Italia** per il trattamento delle fistole perianali complesse.



Prodotti di ingegneria tissutale

Si tratta di **cellule o tessuti ingegnerizzati** (sottoposti a sostanziale manipolazione) usati per **rigenerare, riparare o sostituire tessuti umani malati o danneggiati**.

Ad oggi **sono state approvate due terapie in Italia** rispettivamente per il trattamento del deficit di cellule staminali limbari e per i difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula. **Di queste, una è frutto della ricerca italiana**.

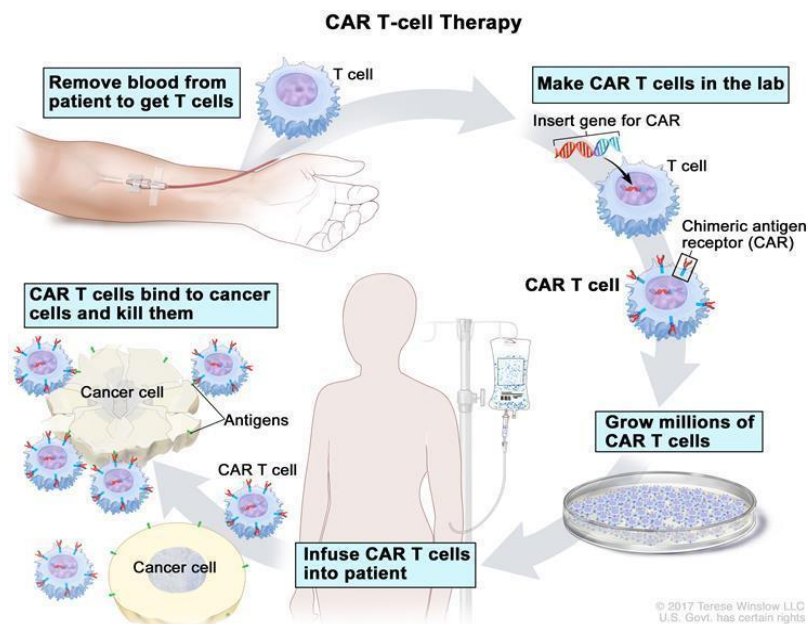


ATMP Combinare

Uno o più **dispositivi medici e componenti cellulari** (vitali e non) funzionali i) per la **diagnosi, prevenzione, monitoraggio e miglioramento di patologie, riequilibrio di un danno o handicap, modificazione dell'anatomia di un processo fisiologico** e ii) che non determina effetti nell'organismo ma ne assiste la funzione.

Laddove esiste una manipolazione genetica esiste un grado di sovrapposizione tra i diversi approcci: terapia cellulare somatica (sCTMP) oppure prodotto di ingegneria tissutale (TEP) e farmaco di terapia genica (GTMP) possono essere tutti considerati come **prodotti medicinali di terapia genica**. Un esempio è la terapia con

cellule **CAR-T**, con cui vengono create delle cellule “assassine”. Questa consiste nell’armare i linfociti C, che svolgono un ruolo fondamentale nel processo immunitario per la distruzione di agenti difettivi. In particolare, i linfociti C vengono prelevati dal paziente, ingegnerizzati e inserito loro un gene numerico che dà la possibilità di espressione di questi linfociti per cui, una volta reinnestati, riconoscono in maniera specifica alcuni antigeni presenti solo nella cellula tumorale. **È noto ormai che queste terapie sono efficaci anche nel lungo termine (cfr ad esempio [qui](#)).**



● LE PRINCIPALI DIFFERENZE TRA LE ATMP ED I FARMACI TRADIZIONALI

Come precedentemente ricordato gli ATMP sono medicinali biologici che vengono classificati in quattro gruppi principali: **medicinali di terapia genica, medicinali di terapia cellulare somatica, medicinali di ingegneria tessutale e medicinali per terapie avanzate combinate.**

A differenza di farmaci tradizionali sono, pertanto, costituiti da materiale genetico o cellule o tessuti o combinazioni tra loro, che sono:

- spesso, per loro stessa natura, **assolutamente non distinguibili** da quelli naturali del paziente trattato oppure;
- assolutamente **non più evidenziabili** come nel caso di terapie geniche di alcuni organi (retina dell’occhio, coclea dell’orecchio, etc.) non essendo possibile medicalmente nonché eticamente scorretto sottoporre un paziente ad un prelievo retinico o cocleare per un controllo, oppure
- **evidenziabili solo dopo procedure altamente invasive**, ad esempio prelievo di midollo osseo o biopsie cutanee o muscolari, potenzialmente dannose per la vita stessa dei pazienti oltre che decisamente costose. Si tratterebbe infatti di caratterizzare, mediante sequenziamento genomico o altre tecnologie “omiche” (trascrittomica, proteomica, metabolomica, etc.), singole cellule o tessuti in modo da distinguere quelle naturali del paziente da quelle trattate con gli ATMP.

Inoltre:

- comprendono anche **“algoritmi” personalizzati**, così come procedure ancora più specifiche ed in molti casi individuali come *l’editing genomico* in cui la correzione del difetto genico è specifica di un singolo soggetto ed avviene con una procedura biotecnologica assolutamente personale attraverso la “trasfezione” alle persone affette da specifiche patologie;
- sono beni prodotti grazie alla ricerca scientifica con la finalità di guarire patologie e dunque con **effetti duratori** sulla salute, il benessere delle persone, il potenziale produttivo e i costi sanitari;

- sono **beni intangibili** in quanto la loro sostanza “fisica” solo in alcuni e limitati casi è identificabile nel tempo e peraltro con procedure invasive, costose e spesso dannose per la salute del paziente stesso;
- sono **prodotti di processi produttivi complessi**, caratterizzati da una componente di ricerca rilevante. Sono infatti costituiti da farmaci “vivi” la cui sicurezza e qualità viene garantita da processi produttivi molto diversi da quelli utilizzati per i farmaci “classici” che si basano sulla sintesi chimica. A titolo d’esempio gli ATMP non possono essere sterilizzati in quanto tale processo equivarrebbe alla distruzione del prodotto stesso. Ed è proprio questa natura innovativa che rende la loro produzione un settore molto complesso che richiede siti produttivi di alta qualità in grado di lavorare seguendo alla lettera le norme GMP (*Good Manufacturing Practice* in italiano Buone Pratiche di Fabbricazione);
- hanno come ulteriore **carattere distintivo rispetto alla stragrande maggioranza dei farmaci tradizionali** il fatto che dopo la “trasfezione” nell’organismo, **la successiva fase del processo produttivo è interna all’organismo ed è continuo nel corso del tempo**. È questa caratteristica che consente agli ATMP di mantenere la loro azione curativa determinando un miglioramento permanente o comunque molto prolungato nel tempo nello stato di salute e dunque nella vita affettiva e lavorativa delle persone. I dati più recenti già dimostrano la persistenza di effetti terapeutici per gli ATMP i cui trial clinici e di conseguenza gli arruolamenti dei pazienti sono iniziati circa 20 anni fa nello stato di salute e dunque nella vita affettiva e lavorativa delle persone.

● STUDI PRECLINICI E CLINICI DEGLI ATMP: CRITICITÀ EMERSE

È stato evidenziato come vi siano **alcuni problemi** che tutt’ora **rallentano il percorso regolatorio degli ATMP**, tra questi rientrano sicuramente gli **studi preclinici di efficacia, sicurezza e biodistribuzione** che non sono semplici da realizzare. Anche lo sviluppo degli studi clinici, incluso il reclutamento ed il *follow up*, risulta abbastanza complesso a causa del basso numero di pazienti o per le condizioni severe degli stessi pazienti.

Nonostante alcuni laboratori stiano cercando di ottimizzare nuovi modelli di studio preclinico e clinico per valutare l’efficacia e la sicurezza degli ATMP, **la fase di studio preclinico rimane una fase molto complessa**, in quanto sono richiesti **laboratori molto costosi ed importanti investimenti**. Anche la parte clinica risulta essere piuttosto ostica, in quanto deve seguire le modalità previste dai dossier regolatori, imponendo laboratori di analisi specializzati, adeguati alla creazione di un dato che rispetti i criteri regolatori.

Da qui la necessità che i centri accademici siano dotati delle strutture e delle competenze necessarie in aree quali il trasferimento tecnologico, lo sviluppo farmaceutico, la protezione della proprietà intellettuale e gli affari regolatori.

Ma non solo. È stata altresì sottolineata la **necessità di intervenire anche a livello regolatorio**. In particolare, tra le criticità del sistema è stato evidenziato come sia una barriera lo sviluppo di studi paralleli in Europa e negli Stati Uniti. Ed infatti, un tale sistema comporta tempi più lunghi per il raggiungimento dell’approvazione di un prodotto, ma anche un notevole aumento dei costi, che inevitabilmente pesano sul prezzo finale del farmaco. Per questo, è stata **proposta una armonizzazione del processo regolatorio (cfr in [sitografia](#))**, affinché si possa avviare un proficuo dialogo tra i vari attori che ne fanno parte: le industrie farmaceutiche, che spesso devono gestire costi di produzione molto alti, e il regolatore che dovrebbe cambiare il modo di valutare il prezzo.

In sintesi, di seguito le **opportunità e criticità** ancora irrisolte degli ATMP:



Vantaggi

- Azione diretta sulla causa della patologia
- Potenziale cura di patologie severe e senza terapia
- Trattamenti potenzialmente “single shot” con potenziale efficacia di lunga durata
- Versatilità: metodi applicabili a più patologie
- Approcci di medicina personalizzata

X Criticità

- Studi pre-clinici di efficacia, sicurezza e biodistribuzione non semplici
- Problemi immunologici non sempre prevedibili o determinabili
- Efficacia, efficienza e tossicità nel lungo termine ancora da definire per molte di queste terapie
- Limiti dei vettori virali in base alle condizioni immunologiche del paziente (anticorpi anti AAV)
- Effetti off-target
- Studi clinici (incluso reclutamento e follow up) difficili a causa del basso numero di pazienti o per le condizioni severe dei pazienti
- Costi elevati

Di seguito alcune **misure** che sono state ritenute necessarie da mettere in campo **per superare queste barriere**:



- Ottimizzare nuovi modelli di studio pre-clinico e clinico per valutare efficacia e sicurezza
- Identificare nuovi veicoli non virali con buona efficienza, elevata tessuto selettività e bassa tossicità
- Valutare le potenzialità di nuovi metodi di correzione e manipolazione del DNA
- Sviluppare nuovi paradigmi di studio, incluse le analisi dei dati di *real world* e l'uso di intelligenza artificiale
- Migliorare la collaborazione pubblico-privato per ridurre costi e tempi e facilitare accesso
- Dotare l'accademia di sufficienti infrastrutture e delle competenze necessarie in aree quali il trasferimento tecnologico, lo sviluppo farmaceutico, la protezione della proprietà intellettuale e gli affari regolatori
- Semplificazione e armonizzazione del percorso regolatorio
- Trovare soluzioni per garantire la sostenibilità dei costi per lo sviluppo e la produzione di queste terapie

● SOSTENERE LA COMPETITIVITÀ ITALIANA NEL SETTORE DEGLI ATMP

Fin dall'inizio **l'Italia ha giocato un ruolo di primo piano nell'ambito delle terapie avanzate**, ma sta perdendo terreno: a **fine 2020, su 17 terapie avanzate approvate dall'EMA, ben 4 terapie erano frutto della ricerca accademica italiana**; a **ottobre 2022 le terapie «italiane» sono rimaste 4**, quelle **approvate in totale sono salite a 27** (+10 di cui nessuna italiana) (Cfr in atti formativi *La sfida della ricerca e dello sviluppo delle terapie avanzate*, Francesca Pasinelli, Senato 17 Maggio 2023).

La ricerca accademica ha dimostrato – anche in Italia – di poter generare terapie avanzate innovative e in grado di migliorare la vita dei pazienti. In particolare, la terapia genica italiana ha curato bambini da tutto il mondo, anche da paesi che sono ritenuti meta dei viaggi della speranza alla ricerca di terapie innovative. Per questo, **è necessario sostenere l'innovazione e l'eccellenza, anche Italiana**, che parte dai laboratori accademici e **che deve essere finalizzata al trasferimento tecnologico ed allo sviluppo di terapie** secondo gli standard richiesti dagli enti regolatori per ridurre tempi ed incertezze e facilitare l'accesso alle cure. Sono,

dunque, necessari alcuni cambiamenti fondamentali: **il Paese deve dotarsi delle risorse e infrastrutture necessarie per restare al passo e non disperdere il know-how e la leadership acquisiti**. In questo contesto **l'Italia può assumere un ruolo di forte rilievo**, grazie ai numerosi studi già avviati, che in futuro potranno contribuire a individuare nuove terapie per patologie per cui non esiste ancora una cura.

Per fare questo occorre è stato evidenziato come occorra implementare un **modello alternativo di sviluppo e commercializzazione delle terapie avanzate**.

L'idea sarebbe quella di adottare un nuovo approccio **che affronti in parallelo tutte le sfide che riguardano lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione dei prodotti**. Secondo questa visione, per quanto concerne **la fase della ricerca**, le accademie dovrebbero essere abilitate a completare il percorso di sviluppo fino alla commercializzazione, nel rispetto degli standard previsti dalle agenzie regolatorie. Per quanto riguarda invece, **il finanziamento** si potrebbero coinvolgere i finanziatori istituzionali (es. CdP, Fondazioni Bancarie, Fondi ad Impatto, BEI, etc.) che accettino ritorni sull'investimento più contenuti rispetto ai «classici» finanziatori del mondo farmaceutico. Nell'ambito della **produzione** invece, risulta necessario investire in ricerca per la semplificazione, la standardizzazione e l'automazione della produzione al fine di ridurre parzialmente i costi.

Infine, occorre **rivedere i modelli di rimborso** di queste terapie a fronte di modelli innovativi sostenibili che possano poggiare anche su una revisione del sistema di contabilizzazione di parte della spesa sanitaria. Ed, infatti, il mancato raggiungimento di una soluzione che trovi un equilibrio tra l'esigenza del ritorno di investimenti delle case produttrici e la sostenibilità per il sistema nazionale, spinge le prime a ritirare dal mercato alcune di queste terapie avanzate, privando in questo modo i pazienti dell'unica cura disponibile.

Per raggiungere tali obiettivi, è emersa dal confronto la necessità di implementare un modello alternativo di sviluppo e commercializzazione delle terapie avanzate basato **su un approccio di "filiera"** che affronti in parallelo tutte le sfide che riguardano lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione di questi prodotti:



RICERCA

- Investire in *facility* di supporto alla ricerca pre-clinica di grado «regolatorio» (es. laboratori certificati GLP)
- Abilitare le accademie a completare il percorso di sviluppo fino alla commercializzazione, nel rispetto degli standard previsti dalle agenzie regolatorie per questo tipo di farmaci
- Finanziare con fondi adeguati studi pre-clinici regolatori e studi clinici su terapie geniche sviluppate dall'accademia



FINANZIAMENTO

- Qualora, come nel caso delle malattie ultra-rare, non fosse possibile attivare l'interesse dell'industria o dei venture capital, *charities* e associazioni di pazienti si devono incaricare direttamente dello sviluppo e della distribuzione delle terapie
- Vanno coinvolti i finanziatori istituzionali (es. CdP, Fondazioni Bancarie, Fondi ad Impatto, BEI, etc.) che accettino ritorni sull'investimento più contenuti rispetto ai «classici» finanziatori del mondo farmaceutico (es. Venture Capital)
- Le terapie geniche sono un'eccellenza del paese per cui un investimento in questo settore da parte del pubblico o di investitori istituzionali contribuisce alla competitività del sistema in un settore altamente innovativo
- Finanziare con fondi adeguati studi pre-clinici regolatori e studi clinici su terapie geniche sviluppate dall'accademia



PRODUZIONE

- Vanno create *facility* GMP accademiche finanziate con fondi pubblici o anche privati laddove possibile che possano offrire prodotti di grado industriale
- È necessario investire in ricerca per la semplificazione, la standardizzazione e l'automazione della produzione al fine di ridurre i costi



APPROCCI REGOLATORI

ACCESSO E HTA

- I modelli innovativi di rimborso da parte dei sistemi sanitari devono essere promossi e adottati in modo più diffuso
- Si deve costituire un Fondo Europeo centralizzato per l'acquisto di terapie avanzate per malattie ultra-rare, onde permettere un'unica negoziazione del prezzo
- Si devono rendere più snelle e trasparenti le procedure per permettere ai cittadini europei di accedere ad una terapia avanzata somministrata solo in un altro paese dell'unione
- L'*Hospital Exemption* deve restare un'eccezione per garantire l'accesso alle terapie per malattie ultra-rare

Molti Paesi si stanno muovendo con azioni concrete per sostenere l'innovazione. Un esempio è il Regno Unito con il progetto [Catapult Cell&Gene Therapy](#). Si tratta di una infrastruttura di ricerca che copre molteplici aspetti che vanno dall'industrializzazione alla produzione e dell'ambito regolatorio fino all'accesso al mercato, con l'obiettivo di trasformare la capacità di innovazione del Regno Unito nell'area delle Terapie Avanzate. Questa iniziativa spera di contribuire a rendere il Regno Unito attore e leader in quest'area scientifica con un significativo impatto sulla crescita economica del Paese.

Oltre ad auspicare una infrastruttura europea analoga alla esperienza UK, anche che **l'Italia unisca le forze mettendo a sistema tutte le parti in campo per consentire anche al nostro Paese di guidare questo processo innovativo diventandone protagonista.**

Materiale formativo utilizzato nel Training

La sfida della ricerca e dello sviluppo delle terapie avanzate, Francesca Pasinelli, Senato 17 Maggio 2023

La rivoluzione delle Terapie Avanzate, Prof. Annamaria De Luca, Senato 17 Maggio 2023

La differenza clinica tra le Terapie Avanzate ed i farmaci tradizionali, Prof. Paolo Gasparini, Senato 17 Maggio 2023

Il Caso della terapia genica per i bambini farfalla, Dott.ssa Stefani Bettinelli, Presidente dell'Associazione Le Ali di Camilla, Senato 17 Maggio 2023

La valutazione delle spese per le Terapie Avanzate, #VITA, Giugno 2023

Bibliografia

Estimating the Clinical Pipeline of Cell and Gene Therapies and Their Potential Economic Impact on the US Healthcare System - Casey Quinn, PhD, Colin Young, PhD, Jonathan Thomas, BSc, Mark Trusheim, MSc the MIT NEWDIGS FoCUS Writing Group, Center for Biomedical Innovation, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, USA

Sitografia

<https://www.raqqix.eu/snr/quintarelli-bambino-gesu-dal-2009-in-europa-ok-a-23-terapie-avanzate/>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050121000668#bib2>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>

<https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/>

<https://www.policlinicogemelli.it/en/news-events/avviata-in-italia-la-terapia-genica-contro-latrofia-muscolare-spinale-sma-primo-centro-il-policlinico-gemelli/>

<https://www.nature.com/articles/s41571-023-00754-1>

<https://ct.catapult.org.uk/>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.757647/full>

<https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/deficit-di-adenosina-deaminasi-ada-scid>