



# Retreat Proposal Essay

## A Strategic Framework Document



Una edizione



**Il presente documento è stato realizzato da Roberta Venturi e Francesca Ceradini**

È stato pubblicato nel mese di Settembre 2024 e non ha alcun valore legale. I contenuti sono di proprietà di Rarelab S.r.l. e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale, previa richiesta scritta da inviare a [info@osservatorioterapieavanzate.it](mailto:info@osservatorioterapieavanzate.it) e citazione della fonte.

© **Rarelab Srl**



Il **retreat** è un ambizioso progetto di *policy shaping* di Osservatorio Terapie Avanzate - avviato nel 2022 - che riunisce ricercatori, clinici, associazioni di pazienti, aziende e rappresentanti delle istituzioni per individuare e analizzare le criticità e le sfide relative alle terapie avanzate. A fronte di un indubbio potenziale innovativo in ambito terapeutico, le terapie avanzate necessitano di misure altrettanto innovative nel campo della ricerca e sviluppo e in termini di sostenibilità, accesso e gestione clinica.

Oltre 40 esperti del settore, suddivisi in cinque tavoli di lavoro tematici, hanno collaborato con l'obiettivo di formulare proposte concrete e immediatamente applicabili da sottoporre alle istituzioni per rendere tali innovazioni terapeutiche disponibili per tutti i pazienti che ne hanno bisogno. Un percorso di 18 mesi, durante i quali gli esperti hanno avuto modo di confrontarsi con cadenza regolare, e che si è concluso a fine giugno 2023 con un evento residenziale denominato "retreat 2023: verso un nuovo modello di sostenibilità delle terapie avanzate".

Il progetto retreat è stato realizzato grazie al contributo non condizionante di:



# INDICE

---

<b>Introduzione</b>	-----	p. 6
<b>retreAT e metodo di lavoro</b>	-----	p. 9
- I tavoli tematici del retreAT	-----	p. 10
- Flusso e metodo di lavoro	-----	p. 11
<b>I report dei Tavoli di lavoro</b>		
- Tavolo "sviluppo delle terapie avanzate e partenariato pubblico-privato"	-----	p. 14
- Tavolo "manifattura" (manufacturing)	-----	p. 25
- Tavolo "ricerca clinica"	-----	p. 34
- Tavolo "farmacoeconomia, sostenibilità e accesso"	-----	p. 42
- Tavolo "organizzazione dei centri clinici e presa in carico dei pazienti"	-----	p. 48
<b>Sintesi delle proposte e step operativi</b>	-----	p. 57

# Introduzione



Dal punto di vista giuridico-regolatorio, i prodotti di terapia avanzata (Advanced Therapy Medicinal Product - ATMP) - che comprendono i medicinali di terapia genica, i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tissutale - sono disciplinati al livello comunitario dalla Direttiva 2001/83/UE, successivamente modificata dalla Direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009.

Considerata la complessità e la specificità dei medicinali per terapie avanzate, al fine di garantire la libera circolazione di questi prodotti all'interno della Comunità Europea, nonché l'efficace funzionamento del mercato interno nel settore della biotecnologia, si è ritenuto opportuno elaborare una normativa apposita.

A questo proposito, **il Regolamento (CE) del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali di terapia avanzata recante modifica alla direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004**, rappresenta una *lex specialis*, che introduce disposizioni aggiuntive rispetto a quanto stabilito dalla Direttiva che mira a modificare. Le disposizioni inserite all'interno del Regolamento, secondo quanto stabilito dalle premesse dello stesso, **si applicano ai medicinali di terapia avanzata destinati ad essere immessi in commercio negli Stati Membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione intervenga un processo industriale**. Non si applica, invece, ai medicinali di terapia avanzata preparati su base non ripetitiva conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzati in un ospedale all'interno dello Stato Membro, sotto l'esclusiva responsabilità del medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente.

**Per prodotto medicinale di terapia genica<sup>1</sup> si intende un medicinale di origine biologica:**

- comprendente una sostanza attiva che contiene a sua volta o consiste di un acido nucleico ricombinante usato sugli esseri umani o ad essi somministrato al fine di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica;

---

<sup>1</sup> Allegato, parte IV, punto 2.1 della Direttiva 2001/83/UE, modificata dalla direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009

- il suo effetto terapeutico, profilattico o diagnostico, è direttamente correlato alla sequenza di acido nucleico ricombinante in esso contenuta o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza.

**Per prodotto medicinale di terapia cellulare somatica<sup>2</sup> si intende un medicinale di origine biologica:**

- contenente o che consiste di cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure che contiene o consiste di cellule o tessuti che non sono destinati ad essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;
- presentato come atto a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato sugli esseri umani o è loro somministrato a tal fine.

**Per prodotto di ingegneria tissutale si intende un farmaco:**

- contenente o che consiste di cellule o tessuti manipolate con l'ingegneria cellulare o tissutale;
- presentato come avente proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure che viene utilizzato o somministrato ad esseri umani a tal fine.

Cellule o tessuti sono considerati "prodotti di ingegneria tissutale" se: sono stati sottoposti ad una rilevante manipolazione, così da ottenere caratteristiche biologiche, funzioni fisiologiche e proprietà strutturali pertinenti alle finalità di rigenerazione, riparazione o sostituzione, oppure le cellule o i tessuti destinati ad essere utilizzati per le stesse funzioni essenziali nel beneficiario o nel donatore.

---

<sup>2</sup> Allegato, parte IV, punto 2.2 della Direttiva 2001/83/UE, modificata dalla Direttiva 2009/120/CE della Commissione del 14 settembre 2009

# RetreAT e metodo di lavoro



A fronte di un indubbio potenziale innovativo in ambito terapeutico, **le terapie avanzate necessitano di misure altrettanto innovative nel campo della ricerca e sviluppo e in termini di sostenibilità, accesso e gestione clinica.** Questo al fine di garantire l'equo accesso di tutti i pazienti alle terapie disponibili e, allo stesso tempo, per far sì che questo diritto sia economicamente sostenibile per il sistema e non sia disincentivante per le aziende che sviluppano, producono e commercializzano le terapie avanzate. Con queste premesse, **Osservatorio Terapie Avanzate ha avviato un ambizioso progetto di policy shaping denominato "retreAT"**, nome che richiama i classici "retreat" (ritiri) a cui la comunità scientifica internazionale è abituata e l'AT come acronimo di "Advanced Therapies".

La prima edizione del progetto, denominata **"retreAT 2023: verso un nuovo modello di sostenibilità delle terapie avanzate"**, è stata ideata in collaborazione con il **prof. Giulio Pompilio**, Direttore Scientifico del Centro Cardiologico Monzino IRCCS di Milano e Presidente del Comitato Scientifico di OTA. Si tratta di un **progetto multi-stakeholder che riunisce, intorno a cinque tavoli tematici, oltre 40 esperti del settore e figure chiave, tra cui ricercatori, clinici, associazioni di pazienti, aziende e rappresentanti delle istituzioni.** La scelta di affrontare la sfida delle terapie avanzate analizzando le varie tappe del loro percorso, che va dall'ideazione in laboratorio fino all'accesso per il paziente, rispecchia una prospettiva multipla, estesa e onnicomprensiva, quale quella di Osservatorio Terapie Avanzate nei confronti di questa rivoluzione terapeutica e sanitaria.

L'obiettivo del retreAT è di **individuare e analizzare le criticità relative alle terapie avanzate** e, soprattutto, di **formulare proposte concrete e immediatamente applicabili** da sottoporre alle istituzioni per **rendere tali innovazioni terapeutiche disponibili** per tutti i pazienti che ne hanno bisogno. Un obiettivo che porta con sé l'intento di riposizionare l'Italia, Paese in cui sono state ideate le prime terapie avanzate, come leader in questo settore.

## I tavoli tematici del retreAT:

Ogni tavolo di lavoro è composto da uno o due coordinatori (o chair) e da un massimo di otto esperti (o discussant) in rappresentanza delle diverse figure coinvolte nello specifico settore.

I tavoli sono cinque e sono stati ideati per affrontare le seguenti tematiche:

1. **lo sviluppo delle terapie avanzate e la partnership pubblico-privato**, elemento fondamentale per avviare il lungo percorso che queste terapie devono affrontare per arrivare ai pazienti;
2. **la manifattura** di questi farmaci innovativi, processo complesso e in continua evoluzione che può diventare un collo di bottiglia per l'arrivo delle terapie avanzate sul mercato;
3. **la ricerca clinica**, che è una fase particolarmente critica nel lungo percorso di sviluppo di un farmaco, soprattutto nell'ambito delle malattie rare;
4. **la sostenibilità delle terapie avanzate e l'accesso**, una tematica fortemente attuale in questi ultimi anni che hanno visto il ritiro di importanti terapie geniche dal mercato;
5. **l'organizzazione dei centri clinici e la presa in carico dei pazienti**, tappa finale e fondamentale per portare le terapie avanzate al loro traguardo.

## Flusso e metodo di lavoro:

Il *retreAT* è stato realizzato attraverso **un percorso di lavoro lungo 18 mesi, organizzato in diversi momenti di incontro e di confronto**. Il progetto è stato ideato ad inizio 2022 e durante l'anno sono stati individuati gli esperti del settore, in ambito nazionale ed internazionale, e sono stati costruiti i cinque tavoli.

Il *retreAT* è stato presentato ufficialmente il **7 novembre del 2022**, con l'evento di science-show "AT2 - Advanced Talks on Advanced Therapies", organizzato da Osservatorio Terapie Avanzate nella suggestiva cornice dell'Auditorium dell'Ara Pacis di Roma. **L'evento ha visto alternarsi sul palco cinque esperti di terapie avanzate - ognuno in rappresentanza di uno dei tavoli tematici -** che hanno illustrato le promesse, quelle già mantenute e quelle che stanno per realizzarsi, delle terapie avanzate e, soprattutto, le **sfide da affrontare per portare queste innovative terapie ai pazienti**. Sono state così illustrate le cinque tematiche del *retreAT* ed è stato avviato in maniera ufficiale il lavoro del progetto di *policy shaping*.

I lavori dei tavoli sono stati avviati a gennaio 2023, l'intero percorso ha previsto quattro riunioni operative (gennaio, marzo, maggio e giugno) con obiettivi ben specifici:

- **prima riunione:** definizione della metodologia del lavoro e identificazione dei temi prioritari nell'ambito del tavolo;
- **seconda riunione:** identificazione e analisi delle criticità e delle sfide relative ai temi identificati;
- **terza riunione:** identificazione di possibili soluzioni per le criticità emerse;
- **quarta riunione:** identificazione di proposte tecniche/normative/regolatorie e delle priorità per l'attuazione di tali proposte sin dal 2024.

Le riunioni sono state intervallate da periodi dedicati alla elaborazione di documenti interni e al confronto tra il team di lavoro di Osservatorio Terapie Avanzate e i coordinatori dei tavoli, o i rappresentanti degli stakeholder coinvolti. Questo lungo percorso di lavoro si è concluso il **23 giugno 2023** con l'evento "**retreAT 2023: verso un nuovo modello di sostenibilità delle terapie avanzate**", durante il quale sono stati presentati i risultati raggiunti dai tavoli e discussi con le istituzioni presenti. **L'obiettivo di questa giornata è stato quello di avviare un dialogo costante con le istituzioni competenti per preparare il nostro Paese, anche sulla base degli spunti e delle riflessioni proposte dai maggiori esperti del settore, al cambio di paradigma guidato dalle terapie avanzate.**

# I report dei tavoli di lavoro



## Tavolo “sviluppo delle terapie avanzate e partenariato pubblico-privato”

### Introduzione

Dovendo definire l'ambito della presente indagine, occorre preliminarmente ricordare che la nozione di prodotto medicinale di terapia avanzata è quella fornita dal Regolamento (CE) n. 1394/2007, il cui articolo 2 precisa che per «medicinale di terapia avanzata» si intende uno qualsiasi dei seguenti medicinali ad uso umano: medicinali di terapia genica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della Direttiva 2001/83/CE; medicinali di terapia cellulare somatica, quali definiti nella parte IV dell'allegato I della Direttiva 2001/83/CE; prodotti di ingegneria tissutale, vale a dire prodotti che contengono o consistono di cellule o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale e vengono presentati come aventi proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure vengono utilizzati o somministrati ad esseri umani a tal fine. Inoltre, esiste una quarta categoria di terapie avanzate che possono contenere uno o più dispositivi medici come parte integrante del medicinale, denominati terapie avanzate combinate.

Il Regolamento 1394/2007 ha introdotto una procedura dedicata sia ai fini della classificazione sia ai fini della valutazione dei medicinali di terapia avanzata, la cui autorizzazione all'immissione in commercio può essere rilasciata esclusivamente dalla Commissione europea, sulla scorta di un parere (favorevole) formulato da un comitato scientifico *ad hoc*, il CAT (Comitato per le Terapie Avanzate), che il regolamento istituisce *ex novo*, aggiungendolo agli altri comitati già operanti nell'ambito dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). A distanza di 15 anni dall'adozione della nuova disciplina, il numero dei medicinali di terapia avanzata autorizzati dalla Commissione europea è tuttavia estremamente limitato: dal 2009 ad oggi sono stati autorizzati 26 medicinali di terapia avanzata, di cui 7 ritirati dal commercio; per cui si contano oggi solo 19 medicinali di terapia avanzata disponibili sul mercato.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Dato aggiornato a febbraio 2024

Fra le ragioni del mancato successo, rispetto alle aspettative generate al momento dell'adozione del Regolamento, il diffuso ricorso all'eccezione ospedaliera, che ha consentito di sottrarre molti medicinali di terapia avanzata alla valutazione dell'EMA, non essendo destinati a una produzione seriale di carattere industriale. La mancata diffusione dei medicinali di terapia avanzata è, inoltre, riconducibile agli elevati costi di ricerca e sviluppo nonché all'inadeguatezza, se non alla assoluta carenza, di procedure di rimborso che tengano conto delle caratteristiche proprie di tali terapie rispetto ai farmaci tradizionali. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie soprattutto all'avvento delle CAR-T, la necessità di individuare modelli che promuovano la collaborazione virtuosa tra pubblico e privato, sia per quanto riguarda la ricerca sia per quanto riguarda la diffusione delle terapie avanzate, ha assunto particolare rilevanza e carattere d'urgenza, anche in previsione dell'annunciata approvazione di oltre 50 nuovi medicinali di terapia avanzata entro il 2030.

## Composizione del tavolo

Il tavolo è composto da due coordinatori e sei esperti del settore in rappresentanza di accademici, venture capital e aziende.

**Giulio Pompilio (chair)** - Direttore Scientifico, Centro Cardiologico Monzino IRCCS di Milano; Presidente Comitato Scientifico, Osservatorio Terapie Avanzate

**Vincenzo Salvatore (chair)** - Team leader Healthcare & Life Sciences, Of Counsel BonelliErede

**Francesca Pasinelli** - Direttore Generale, Fondazione Telethon

**Federica Draghi** - Investment Director, VC Xgen

**Paolo Bonaretti** - Responsabile ASTER per le strategie dell'Innovazione e Cluster tecnologici

**Luciano Baielli** - Direttore Generale, IFOM

**Stefania Angelini** - Pipeline Lead, Roche

**Giuseppe Secchi** - Government Affair & Trade Association Lead, Sanofi

Il Tavolo ha analizzato la compatibilità degli istituti giuridici attualmente esistenti con la complessità del processo di sviluppo delle terapie avanzate, con l'obiettivo di individuare nuovi strumenti o perfezionare quelli esistenti, al fine di renderli adeguati a catalizzare risorse economiche e, nel contempo, promuovere una fattiva collaborazione fra le aziende, le università, i centri di ricerca pubblici e privati, ovvero il coinvolgimento di start-up o altre aziende operanti sul mercato.

## Argomenti discussi e temi identificati come prioritari

### **Come attrarre risorse e incentivare la collaborazione fra pubblico e privato. La disciplina applicabile al partenariato pubblico privato.**

In considerazione dei costi legati alla diffusione delle terapie avanzate è necessario individuare gli strumenti giuridici che consentano di catalizzare risorse economiche e, nel contempo, promuovere fattiva collaborazione fra le aziende, le università, i centri di ricerca pubblici e privati, ovvero il coinvolgimento di start-up o altre aziende operanti sul mercato.

Tutti i modelli giuridici disponibili sono riconducibili alla categoria dei partenariati che, se coinvolgono soggetti pubblici, rientrano nella definizione di partenariato pubblico-privato (PPP - public-private partnership). Con tale ultima espressione si intende quindi l'insieme di modelli di collaborazione tra il settore pubblico e il settore privato, che hanno come obiettivo finale la realizzazione dell'interesse pubblico.

Fornire una definizione esaustiva dei fenomeni di partenariato pubblico-privato è, tuttavia, pressoché impossibile. Si tratta infatti di un modello astratto che si manifesta attraverso differenti forme e istituti giuridici caratterizzati da alcune caratteristiche comuni. I termini e i contenuti degli accordi di partenariato sono negoziabili tra le parti in ossequio al principio dell'autonomia contrattuale.

Fino al 1° aprile 2023 un limite era invece previsto qualora al partenariato partecipasse lo Stato o una Pubblica Amministrazione. Gli articoli 165, comma 2, e 180, comma 6, del decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50 (c.d. "Codice dei contratti pubblici") prevedevano infatti che i costi a carico della Pubblica Amministrazione, sommati al valore di eventuali garanzie pubbliche o di ulteriori meccanismi di finanziamento, non potessero essere superiori al 49% (quarantanove per cento) del costo dell'investimento complessivo, comprensivo di eventuali oneri finanziari.

Da notare che i finanziamenti a fondo perduto provenienti dall'Unione europea, anche nell'ambito del PNRR, erano comunque esclusi dalle valutazioni in merito al "contributo pubblico" e, in particolare, dal limite del 49%. In tal senso [la delibera dell'Autorità Nazionale Anti Corruzione \(ANAC\) n. 432 del 20 settembre 2022](#).

Le limitazioni di cui al D.Lgs. 50/2016 sono state superate con l'entrata in vigore del [nuovo Codice dei Contratti pubblici](#), di cui al decreto legislativo 31 marzo 2023, n. 36, che ha abrogato il D. Lgs. N. 50/2016 con decorrenza 1° luglio 2023.

L'art. 174 del Codice dei Contratti pubblici definisce il partenariato pubblico-privato come un'operazione economica - non più quindi un contratto - in cui ricorrono congiuntamente le seguenti caratteristiche: a) tra un ente concedente e uno o più operatori economici privati è instaurato un rapporto contrattuale di lungo periodo per raggiungere un risultato di interesse pubblico; b) la copertura dei fabbisogni finanziari connessi alla realizzazione del progetto proviene in misura significativa da risorse reperite dalla parte privata, anche in ragione del rischio operativo assunto dalla medesima; c) alla parte privata spetta il compito di realizzare e gestire il progetto, mentre alla parte pubblica quello di definire gli obiettivi e di verificarne l'attuazione; d) il rischio operativo connesso alla realizzazione dei lavori o alla gestione dei servizi è allocato in capo al soggetto privato.

Il ricorso al partenariato pubblico-privato deve essere tuttavia preceduto da una valutazione preliminare di convenienza e fattibilità che confronta la stima dei costi e dei benefici del progetto di PPP nell'arco dell'intera durata del rapporto con quella del ricorso alternativo al contratto di appalto per un arco temporale equivalente e considera la capacità del progetto di generare soluzioni innovative. Per svolgere la detta valutazione - nei casi di progetti di interesse statale o finanziati con contributo a carico dello Stato, il cui ammontare dei lavori o dei servizi sia di importo indicativamente superiore a 10 milioni di euro - gli enti concedenti interessati a sviluppare progetti di PPP devono richiedere un parere preventivo, non vincolante, al Dipartimento per la programmazione e il coordinamento della politica economica (DIPE) della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Presso lo stesso dipartimento, viene svolto il monitoraggio dei PPP attraverso il portale istituito presso la Ragioneria generale dello Stato.

Esula invece dallo schema del PPP l'erogazione di contributi da parte dello Stato o di altre Pubbliche Amministrazioni destinate ad imprese che perseguano la realizzazione di obiettivi ritenuti di rilevante interesse pubblico.

## **Altre forme di collaborazione fra imprese. Modelli negoziali a confronto**

Vi sono numerose forme di collaborazione che possono essere instaurate fra le aziende di settore che possono, tra l'altro, attrarre ed essere destinatarie di finanziamenti pubblici e privati.

Fra le tipologie negoziali più diffuse si possono annoverare: l'option deal, il licensing, l'earn out, gli accordi di co-development e/o co-promotion e altre forme di collaborazione che si realizzano attraverso di accordi commerciali che vanno dalle più semplici forme associative, ai consorzi, ovvero a forme di integrazione più strutturata che possono portare alla creazione di nuovi soggetti giuridici ad esito di operazioni di fusione e acquisizione (M&A).

Nell'option deal, l'accordo prevede un pagamento iniziale (upfront payment), il controllo rimane al proprietario del progetto e all'azienda partner è attribuita la facoltà di esercitare l'opzione di acquisizione in tempi definiti.

Nell'accordo di licensing non si prospetta invece alcun trasferimento di proprietà ma, non diversamente dall'option deal, è previsto un pagamento iniziale, seguito da royalties correlate al profitto conseguente alla commercializzazione.

L'earn out subordina invece il pagamento al verificarsi di determinate condizioni legate a fasi predefinite di sviluppo del progetto (c.d. milestones), quali l'outcome di studi pianificati, interim analysis pre-specified, futurity analysis ed altro ancora.

Più strutturati gli accordi di co-development e/o co-promotion dove fin dall'inizio delle attività negoziate si prevede la condivisione del controllo sullo sviluppo, i costi e i profitti.

Le operazioni di Merger & Acquisition, infine, determinano un immediato trasferimento della proprietà e del controllo in capo all'azienda acquirente ovvero al nuovo soggetto giuridico generato dall'acquisizione nel caso di fusione.

La stipulazione di accordi commerciali fra imprese presuppone, ovviamente, la previa accurata individuazione delle aree di interesse e un'attività di due diligence che consenta di identificare il partner ideale, avendone verificate le capacità e la complementarietà nel perseguimento di obiettivi di interesse comune.

### **Altre forme di finanziamento pubblico. Il divieto di aiuti di Stato**

La ricerca e lo sviluppo, nonché la diffusione di medicinali di terapia avanzata, può essere ulteriormente incentivata attraverso l'erogazione di contributi pubblici che, tuttavia, incontrano il limite del divieto di aiuti di Stato, sancito dall'art. 107 TFUE.

La ratio di tale divieto va rinvenuta nell'obbligo posto in capo agli Stati membri dell'Unione europea di non erogare aiuti o altre risorse alle imprese che, *“favorendo talune imprese o talune produzioni”*, possano falsare o minaccino di falsare le dinamiche concorrenziali.

Il suddetto divieto non si applica ai grant a fondo perduto, o di origine nazionale, erogati attraverso una procedura ad evidenza pubblica - nel rispetto dei termini precedentemente definiti dai bandi di gara - che comporti una valutazione comparativa fra le offerte ricevute dai soggetti che intendano concorrere all'assegnazione.

Un ulteriore margine di intervento è offerto dal paragrafo 3 dell'art. 107 TFUE, che prevede che *“possono ritenersi compatibili ... b) gli aiuti destinati a promuovere la realizzazione di un importante progetto di comune interesse europeo ...”*.

A tal fine si renderà tuttavia necessaria una interlocuzione preliminare con la Commissione che dovrà condividere le motivazioni che supportano la qualificazione del progetto come *“di comune interesse europeo”* e ciò al fine di sottrarsi a successive censure di illegittimità del finanziamento erogato.

## **Analisi delle criticità e sfide**

Gli elevati costi di ricerca, sviluppo e diffusione dei farmaci di terapia avanzata impongono altresì una riconsiderazione dei meccanismi di rimborsabilità.

La mancanza di un DRG dedicato e il mancato inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) delle prestazioni sanitarie che prevedono l'uso di medicinali di terapia avanzata pone il nostro Paese in una posizione di oggettivo svantaggio rispetto ad altri Stati dell'Unione europea.

Tra l'altro, per ottenere l'autorizzazione all'uso di alcuni medicinali di terapia avanzata in Italia, i centri devono rispettare i requisiti per il trapianto allogenico laddove, esemplificando, in Francia, devono più coerentemente soddisfare i requisiti per i trapianti autologhi.

Va inoltre considerato come il costo del trattamento con medicinali di terapie avanzate sia inizialmente molto elevato ma che il rapporto costo-beneficio deve essere opportunamente considerato sul lungo termine, per i benefici che una terapia avanzata è in grado di determinare sul contenimento dei costi, non solo sanitari, ma anche previdenziali e, più in generale, sociale.

Le caratteristiche proprie delle terapie avanzate impongono allora una approfondita valutazione sotto il profilo della comparazione delle tecnologie sanitarie disponibili (HTA) al fine di apprezzarne compiutamente e appieno il valore aggiunto che il loro uso può generare in termini sia di offerta terapeutica sia di sostenibilità economico-finanziaria.

## **Proposte di soluzioni**

Il contesto normativo di riferimento, sia a livello europeo sia in ambito nazionale, presenta una molteplicità di strumenti utilizzabili al fine di incentivare lo sviluppo e la diffusione di medicinali di terapia avanzata, tale da non richiedere particolari interventi di modifica.

Si tratta piuttosto di comprendere quali siano oggi le opzioni prospettabili nel breve e medio termine per catalizzare le risorse a favore delle imprese che operano nel settore.

Una prima ipotesi è quella di promuovere l'istituzione di fondi dedicati allo sviluppo

dei medicinali di terapia avanzata, affidandoli alla gestione di un'autorità indipendente strumentale rispetto al Ministero della Salute o al Ministero delle Imprese e del Made in Italy (MIMIT), che li assegni ai soggetti ritenuti meritevoli di finanziamento, ad esito della valutazione comparativa dei progetti presentati in risposta a bandi che sollecitino manifestazioni di interesse corredate dalla proposizione di progetti mirati.

Una seconda opzione, che può peraltro coesistere con la prima, è quella di prevedere l'istituzione, nelle forme di un partenariato pubblico-privato - che preveda il coinvolgimento diretto di imprese private, singole o associate - di un ente dotato di autonoma personalità giuridica, sul modello dell'impresa comune "Iniziativa per l'innovazione nel settore della salute"(IHI), già "Iniziativa per la Medicina Innovativa" (IMI), cofinanziata attraverso contributi erogati sia da istituzioni pubbliche sia da soggetti privati.

### **Una proposta di rilevanza nazionale**

#### Premessa

**La formula del Innovative Health Initiative Joint Undertaking (IHI JU)<sup>4</sup> può rappresentare, con i dovuti assestamenti calati nel contesto nazionale, un contenitore adeguato ad una collaborazione multidisciplinare pubblico-privato che serva da motore di progettualità innovative di ricerca preclinica e tecnologica che sono oggi necessarie per innalzare la competitività del Paese nel settore delle terapie avanzate con una prospettiva a lungo termine. Una simile intrapresa potrebbe essere definita come Iniziativa Strategica Terapie Avanzate (ISTA), e si configurerebbe come una forma di PPP a governance privata cofinanziata da un cofinanziamento pubblico-privato.** Essa nasce dalla necessità di promuovere il processo di discovery e rimuovere i colli di bottiglia tecnologici e produttivi, nonché facilitare la collaborazione e la cooperazione tra gli stakeholder più rilevanti, con l'obiettivo principale di snellire la traslazione da ricerca accademica (soprattutto nella fase precoce) in sviluppo di terapie avanzate innovative. A tale scopo, la sinergia tra centri di ricerca accademica di eccellenza, centri clinici abilitati a studi proof-of-concept, PMI, pharma e, non ultima, industria med/tech, costituisce il fulcro

---

<sup>4</sup> <https://www.ih.europa.eu/>

di questa iniziativa, allo scopo di facilitare la creazione di valore per la comunità in senso sanitario ed economico. A tale scopo, è anche necessario il coinvolgimento dei pazienti e delle associazioni che li rappresentano, nonché delle agenzie regolatorie e delle istituzioni sanitarie deputate alla gestione della sanità pubblica nazionale.

#### Obbiettivi generali delle progettualità da implementare

- 1. Creare un network nazionale di centri di eccellenza interconnessi e complementari dal punto di vista scientifico e tecnologico per sviluppare terapie avanzate innovative favorendo la ricerca accademica precoce ed il processo di discovery.** Questo processo deve essere diretto ad approcci terapeutici per patologie refrattarie (unmet need) e rilevanti nel contesto di malattie genetiche rare ed ultra-rare e di patologie degenerative in cui le terapie avanzate rappresentano una tecnologia di cura promettente (oncologia, metabolismo, cardiovascolare etc.). Ai centri scientifici e tecnologici è richiesto prima di tutto di garantire il processo di discovery e l'avanzamento di tecnologie trasferibili ad alto contenuto innovativo, regolato da un rigoroso controllo esterno della qualità scientifica tramite i principi della revisione tra pari. I centri di eccellenza sono chiamati a sviluppare nuove potenziali terapie avanzate ad alto contenuto innovativo, condividerne i dati e i risultati, garantire le condizioni per una chiara definizione delle caratteristiche chiave del prodotto oggetto di ricerca in fase precoce e degli standard qualitativi fondamentali per assicurare anche gli stadi più avanzati dello sviluppo. Particolare attenzione sarà posta in strategie terapeutiche di frontiera, ad esempio virus ricombinanti adeno-associati (rAAV) e nanoparticelle (NP), ed in prodotti innovativi come quelli basati su RNA. Tra le aree tecnologiche, alcuni esempi sono rappresentati dal targeted delivery, la stabilità dei prodotti, l'espressione del transgene, metodologie di redosing, tecnologie per minimizzare l'immunogenicità del delivery virale, ed infine l'identificazione di prodotti orientati a target biologici rilevanti che garantiscano una traslazione accelerata verso lo sviluppo clinico e manifatturiero.
- 2. Sviluppare nuovi metodi di biovigilanza e di analisi di farmacocinetica a farmacodinamica, identificare nuovi biomarker potenzialmente traslabili alla clinica,** ottimizzare i criteri di valutazione delle nuove terapie avanzate, standardizzare il quality assessment preclinico e clinico a seconda del modello di ATMP, ottimizzare i materiali produttivi GMP-compliant, sviluppare modelli di valutazione preclinica di potenza biologica e di quality assessment per rendere più efficiente l'economia di scala delle terapie avanzate.

3. **Implementare nuove infrastrutture e piattaforme produttive condivise, dimostrare la scalabilità, riproducibilità ed efficienza di tecnologie innovative di sviluppo delle terapie avanzate, disegnare strategie per ridurre i tempi e i costi di ricerca e sviluppo e di produzione.** Particolare attenzione sarà posta al processo di sviluppo di prodotti innovativi a base di RNA e nanoparticelle, assicurandone scalabilità e stabilità, e focalizzando le problematiche legate alla produzione dei vettori, e all'efficientamento della capacità produttiva high-throughput ad elevata caratterizzazione del prodotto in termini biologici, meccanicistici e di qualità manifatturiera. L'implementazione di nuove infrastrutture e tecnologie produttive deve tenere conto dell'evoluzione del quadro regolatorio e delle normative di settore.
4. **Implementare casi di specie in sottoclassi di terapie avanzate con caratteristiche comuni,** allo scopo di superare le rigidità produttive del ciclo manifatturiero degli ATMP creando tecnologie e metodi trasversalmente applicabili.
5. **Contribuire a rafforzare l'ecosistema delle malattie rare** assicurando il coinvolgimento di tutti gli stakeholder coinvolti, ivi inclusi rappresentanti clinici, regolatori, dell'industria, nonché rappresentanti delle associazioni dei pazienti.
6. **Definire metriche per la valutazione dei centri di eccellenza accademici preclinici e clinici** a beneficio degli investitori industriali e di capitali interessati ad introdurre nuove tecnologie in una modalità di partnership. Tale processo è strumentale alla mappatura delle realtà esistenti e alla creazione di nuove.

## Tavolo “manifattura” (manufacturing)

### Introduzione

Un tema delicato e complesso è quello della manifattura (manufacturing) e produzione dei medicinali di terapia avanzata che, per la loro natura biologica, stanno rivoluzionando il mondo della farmaceutica. Si tratta di farmaci vivi, ovvero basati su cellule e geni, che sono spesso paziente specifico e/o per nicchie di pazienti e che devono essere prodotti in asepsi (per essere sterili). Va da sé che anche il loro processo produttivo è completamente diverso da quello dei farmaci tradizionali di sintesi e dei farmaci biotecnologici come gli anticorpi monoclonali e le proteine ricombinanti.

La produzione è un passaggio complesso e costoso. Ad esempio, per le terapie geniche ex vivo (di cui fanno parte anche le CAR-T) le cellule vengono prelevate dal paziente, spesso vengono spedite agli hub produttivi per essere manipolate geneticamente, e poi devono tornare all'unità ospedaliera per essere infuse. Per questo motivo più che di farmaco si parla di processo terapeutico che deve essere sottoposto a tutta una serie di controlli di qualità rigorosi con test sofisticati che ancora oggi non esistono nella farmacopea. La produzione delle terapie avanzate si svolge in impianti che non hanno nulla a che vedere con quelli per i farmaci tradizionali di sintesi: si possono considerare delle officine specializzate, sofisticate, all'interno delle quali le cellule vengono prodotte in bioreattori di plastica monouso, modulari, che alla fine del processo vengono smaltiti. Ma la rivoluzione nel manufacturing è solo all'inizio: si stanno affacciando nuovi sistemi chiusi, isolatori di ultima generazione che non hanno nulla a che vedere con quelli tradizionali. Sono unità mobili e stanno avendo un indiscusso trend in crescita.

Essendo l'anello di congiunzione tra la prova di concetto in *vitro* e *in vivo*, fatta in laboratorio, e la sperimentazione clinica nell'uomo, il processo produttivo di queste terapie è quindi di imprescindibile importanza per garantire al paziente un prodotto sicuro, efficace e di assoluta qualità. Il problema della sostenibilità delle terapie avanzate si pone pressante poiché accanto alla loro efficacia, soprattutto nel trattamento di malattie rare e ultra-rare che non hanno altre opzioni terapeutiche, questi prodotti presentano costi elevatissimi.

## Composizione del tavolo

Il tavolo è composto da un coordinatore e sette esperti del settore in rappresentanza di officine, aziende e istituzioni.

**Maria Luisa Nolli (*chair*)** - Membro del Board di Federchimica Assobiotec ed EuropaBio

**Giampiero Lorenti** - Ispettore Senior GMP AIFA

**Massimiliano Petrini** - QP Cell factory IRCCS, Istituto Romagnolo per lo studio dei tumori "Dino Amadori" (I.R.S.T.)

**Sabrina Cazzaniga** - Senior Director GMP Manufacturing/QP, AGC Biologics S.p.A.

**Laura Boschi** - Responsabile QA Cell Factory Evotec (Modena)

**Monica Gunetti** - QP Responsabile Officina e Affari Regolatori, Officina Farmaceutica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

**Cristina Zanini** - Business Development and Scientific Manager Advanced Therapies, BIOAIR a TECNIPLAST company

**Claudia Maldini** - Marketing Manager, Miltenyi Biotec

L'obiettivo del tavolo di lavoro sulla manifattura è stato, innanzitutto, di analizzare – attraverso lo studio dei vari fattori che compongono la produzione dei prodotti di terapia genica classica, CAR-T, terapia cellulare e prodotti di ingegneria tissutale – quali sono i parametri che possono rendere questi processi meno costosi e più accessibili per i pazienti, mantenendo le caratteristiche di qualità richieste. L'ottimizzazione dei processi produttivi diventa così un punto cardine per l'efficientamento dei costi delle terapie avanzate e della loro sostenibilità globale. Partendo dalla conoscenza e dall'esperienza maturata in questi anni con una ricerca all'avanguardia, che ha portato il nostro Paese a ideare i primi prodotti di terapie genica e cellulari immessi in commercio, l'Italia potrebbe posizionarsi come polo del manufacturing nel campo delle terapie avanzate. L'Italia oggi consta di hub produttivi di eccellenza, riconosciuti anche a livello internazionale, che contribuiscono a sviluppare e portare alla sperimentazione clinica prodotti di terapie avanzate sempre più efficaci che stanno rivoluzionando il panorama nell'ambito di malattie considerate fino ad oggi incurabili.

## **Argomenti discussi e temi identificati come prioritari**

1. Rafforzare l'importanza del Technology Transfer verso la produzione sia in termini di robustezza del processo produttivo che della qualità dei lotti prodotti.
2. Affrontare la produzione delle terapie avanzate, nel rispetto del criterio di qualità, con principi di flessibilità e di contenimento di costi nello spirito della sostenibilità.
3. Porre l'accento sui sistemi di produzione del futuro come sistemi chiusi, isolatori, camere mobili.
4. Porre il manufacturing delle terapie avanzate come un asset del Paese su cui investire con impianti all'avanguardia e adatti a questa tipologia di farmaci.
5. Porre le basi per un dialogo costruttivo e costante con le istituzioni.

### **1. Tech Transfer da ricerca e sviluppo a produzione**

Molte terapie innovative sono sviluppate nei laboratori accademici e/o ospedalieri, mentre la produzione dei lotti clinici deve avvenire in Good Manufacturing Practice (GMP) di produzione farmaceutica. Considerata la complessità degli ATMP, la produzione di questi farmaci biotecnologici innovativi comprende varie sfide, che vanno dalla fonte della materia prima/di partenza (cellule umane, vettori virali, plasmidi, ecc.) alla criticità del know-how tecnico necessario per produrre prodotti e controllarne adeguatamente l'alta qualità nel rispetto di conformità normativa e GMP, nonché al transfer da ricerca e sviluppo (R&D) a produzione GMP che è un processo di importanza fondamentale e che condiziona tutti gli step successivi del manufacturing. Quest'ultimo può essere effettuato dall'esterno all'interno dell'officina in caso di Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO) o essere interno nel caso di un team accademico che contempla una R&D interna.

In entrambi i casi la proof of concept e i run pilota sono azioni importanti del processo sviluppato in R&D e la corretta definizione dei parametri critici di processo, la sua robustezza e riproducibilità, sono determinanti per velocizzare il trasferimento del processo produttivo in officina dove verrà effettuato lo sviluppo in GMP, disegnata la convalida in asepsi (media fill) e la convalida di processo per poi passare in produzione.

La complessità del Tech Transfer nel passaggio da R&D a manufacturing sono i tempi di passaggio in officina, che sono particolarmente critici quando si devono produrre lotti per trial clinici interni dove l'arrivo in tempi brevi della terapia ai pazienti, soprattutto in considerazione della gravità e complessità delle patologie, è determinante. In altre situazioni, come nelle CDMO, l'utilizzo di piattaforme come modello dove incanalare i processi che arrivano dai clienti per il trasferimento in officina sembra essere appropriato e auspicabile.

Altro fattore importante è la formazione e training dei ricercatori/operatori, supportati da una collaborazione costante durante il trasferimento. È necessaria l'adeguata formazione dei professionisti che operano in R&D e nell'ambito della produzione GMP. Connesso al tema della formazione, si potrebbe pensare all'istituzionalizzazione di una "certificazione" per poter operare in Tech Transfer (es. la frequenza di corsi); questo non solo per gli operatori ma anche per i medici.

## **2. Produzione**

La produzione delle terapie avanzate riflette la rivoluzione che questi farmaci stanno portando nel mondo della medicina. Le cellule, che costituiscono il prodotto finito che va somministrato al paziente, non possono essere sterilizzate alla fine del processo, pena la perdita del prodotto, e devono pertanto essere prodotte in condizioni di asepsi. La produzione di questi farmaci viene effettuata in impianti GMP molto sofisticati, che assomigliano a boutiques più che agli impianti tradizionali, e dove il manufacturing viene effettuato con bioreattori/supporti per la crescita cellulare di plastica monouso adatti alle esigenze di qualità del prodotto finito e al tipo di terapia. La produzione deve essere commisurata alla quantità di prodotto da erogare e solo quando si passa alla Fase III si può iniziare a pensare all'automazione (che ha dei costi alti). La centralizzazione non sempre risulta ottimale, dipende anche dalle modalità di rimborso della terapia.

Con l'evoluzione delle terapie avanzate (comparse come terapie autologhe per malattie rare ed ultra-rare, ed ora sempre più rivolte verso le terapie allogene e per un numero sempre maggiore di patologie), anche il loro processo di produzione sta evolvendo: da una parte richiedendo uno scale-up con il passaggio da manuale a semiautomatizzata e/o automatizzata, e dall'altra con la richiesta, sempre nel rispetto del criterio di qualità, di flessibilità e di contenimento di costi nello spirito della sostenibilità.

L'automatizzazione della produzione, essendo più complessa e più impattante anche per l'azienda, pone un problema di risorse, di conoscenza, di customizzazione, di adattamento a livello regolatorio e quindi richiede un cambiamento culturale anche dal punto di vista della sostenibilità in termini di risorse e impianti.

In questo contesto l'Italia, con una ricerca sulle terapie avanzate all'avanguardia che arriva fino alla sperimentazione clinica nell'uomo, ha un'opportunità incredibile di proporsi come Paese leader per il manufacturing del presente e del futuro delle terapie avanzate.

Altro tema importante è la produzione multipurpose che consiste sia nella possibilità di lavorare nello stesso ambiente su più lotti, sempre che la struttura lo permetta - con sistemi chiusi - sia nella possibilità di ospitare processi produttivi simili ma che utilizzano macchinari differenti nello stesso spazio produttivo.

Il risk assesment è un *modus operandi* che oggi viene utilizzato ampiamente dal pharma e sempre più comune anche nell'ambito della produzione delle terapie avanzate, come previsto dalla normativa specifica di settore (parte IV Eudralex Vol. 4 EU GMP) che, se eseguito correttamente con forti competenze, potrebbe aiutare a gestire il processo di produzione (per esempio il rischio di contaminazione o il parametro di vitalità). Serve in ogni caso una formazione dedicata. Lo sviluppo tecnologico del processo è una transizione che deve essere costruita, attivando un continuo confronto tra aziende ed ente regolatorio. Di rilevante importanza il focus sulla necessità di una flessibilità produttiva associata alle peculiarità e criticità dei prodotti di terapia avanzata. Importante anche il confronto continuo con le diverse strutture che li somministrano per raffinare le particolarità e necessità di ciascun prodotto.

Negli ultimi anni si è parlato molto della possibilità di portare la produzione delle terapie avanzate in siti produttivi posizionati vicino al paziente, ad es. per la produzione di prodotti con ridotta durata di conservazione, attraverso la decentralizzazione della produzione delle terapie avanzate in più siti, o attraverso l'utilizzo di strutture già presenti capillarmente sul territorio come le farmacie ospedaliere. Quest'ipotesi potrebbe essere facilmente configurabile, se non propriamente con la farmacia ospedaliera, cercando di portare il tutto il più vicino possibile al paziente, ovviamente con il controllo e la supervisione da parte di un'officina farmaceutica che agisca come casa madre.

### **3. La produzione del futuro**

Il futuro degli impianti per i medicinali di terapia avanzata si prospetta molto diverso dagli scenari attuali. Il passaggio da impianti fissi a sistemi chiusi, unità mobili e/o prefabbricati implica la necessità di aprire tavoli di confronto con l'autorità regolatoria. Questo richiede un cambio culturale e gestionale. Il futuro sarà caratterizzato da una decentralizzazione, sistemi chiusi e mobili, i prodotti saranno "on demand" sul paziente. In questo senso, è fondamentale avere un dialogo con l'ente regolatorio per aiutare le aziende ad andare verso questo cambiamento.

#### **Regolatorio**

L'ambito regolatorio accompagna la produzione di un medicinale sin dalle prime fasi dello sviluppo e diventa cruciale nel manufacturing.

L'esecuzione dei media fill che simulano il processo produttivo e sono parte essenziale del sistema di assicurazione della sterilità del prodotto finito, può incidere in maniera importante non solo sui costi del processo produttivo ma anche sulla capacità produttiva di una officina. Al riguardo potrebbe essere auspicabile la definizione e l'ottimizzazione di un approccio all'esecuzione dei media fill discusso e condiviso con l'autorità regolatoria, naturalmente supportati da adeguate evidenze scientifiche e da un robusto risk assessment.

Altra cosa sono i rilasci da parte della Qualified Person (QP) dei lotti che vanno alla clinica. I prodotti di terapia avanzata possono essere congelati o da infondere a fresco. Le due diverse tipologie di terapie avanzate, presentano criticità differenti legate alle loro caratteristiche. Infine, l'utilizzo degli starting materials come cellule, tessuti, MCB, vettori virali, implica che ci sia in Europa un'armonizzazione tra i vari stati dell'Unione. Per questa ragione il dialogo fluido e costante con le autorità regolatorie diviene essenziale.

#### **4. Porre il manufacturing delle terapie avanzate come un asset del Paese su cui investire**

L'Italia, con l'eccellente ricerca di base e sperimentazione clinica di questi farmaci è un candidato ideale per diventare un hub per il manufacturing degli stessi. Qui necessita una concentrazione di forze e risorse di diverso tipo, economiche e politiche.

#### **5. Un dialogo costruttivo e costante con le istituzioni**

Le autorità regolatorie europee, con particolare riferimento alla Commissione europea e la futura revisione della legislazione farmaceutica, stanno lavorando sulla definizione degli aspetti regolatori e sulla individuazione dei necessari strumenti normativi. Pertanto, risulta necessario l'istituzione di un colloquio costruttivo e continuativo con gli enti regolatori, affinché il sistema produttivo italiano sia preparato a cogliere questa nuova opportunità per rendere maggiormente disponibili i medicinali di terapia avanzata per i pazienti.

### **Analisi delle criticità e sfide**

Nell'ambito del Tech Transfer ci sono sfide importanti da cogliere, tra cui le tempistiche di trasferimento del processo da R&D a officina, soprattutto quando si produce per trial clinici, l'importanza di piattaforme come modello dove incanalare i processi per il trasferimento in officina, la formazione del personale adibito a questa fase così delicata del processo di manufacturing con certificazioni *ad hoc*.

Nell'ambito della produzione il criterio della qualità del prodotto finito è stringentissimo proprio per la natura di questi farmaci e la somministrazione per infusione, mentre l'uso di bioreattori monouso e modulari comporta che lo scale-up, soprattutto quando si deve produrre per più pazienti, sia adeguato e appropriato.

L'automazione del processo di produzione pone un problema di risorse, di conoscenza, di customizzazione, di adattamento a livello regolatorio e quindi richiede un cambiamento culturale anche dal punto di vista della sostenibilità in termini di

risorse e impianti; mentre per impianti, processi e strumentazione che lo consentono la produzione multipurpose può rendere il manufacturing più sostenibile. In quest'ambito il *modus operandi* dell'analisi del rischio risulta essere un approccio indispensabile. Infine, la decentralizzazione del manufacturing è una sfida importante per la produzione del futuro in vista dell'allargamento dell'uso delle terapie avanzate per un numero di patologie sempre maggiore.

L'ambito delle convalide e del rilascio dei lotti (fresco vs congelato) è un'altra sfida del manufacturing, insieme all'ottimizzazione dei media fill per il contenimento dei costi pur nel mantenimento della qualità eccellente del prodotto finito. L'uso poi di starting materials biologici come cellule, vettori, MCB, tessuti impone un'armonizzazione nei Paesi dell'Unione Europea per non avere distanze normative.

## Proposte di soluzioni

Dopo l'analisi delle criticità e delle sfide relative ai diversi aspetti della manifattura, il tavolo si è riunito per confrontarsi e discutere le possibili proposte da presentare alle istituzioni governative e regolatorie.

Una maggiore condivisione di informazioni, esperienze e conoscenza tra gli operatori del settore, realizzabile, ad esempio, attraverso la costituzione di un gruppo di aziende, compatibilmente con le esigenze delle varie organizzazioni, comprendente le cell factories pubbliche e private nazionali, con l'obiettivo di poter condividere e validare matrici produttive e analitiche da portare poi a livello istituzionale.

La complessità produttiva e l'importanza delle terapie avanzate impone che si istituisca un tavolo di lavoro permanente, a cui dovrebbero partecipare tutti gli attori coinvolti, dalle officine agli enti regolatori. O due tavoli, uno a cui dovrebbero partecipare le cell factories pubbliche e private e i clinici e un altro tavolo a cui parteciperebbero rappresentanti del primo con gli enti regolatori. Questa seconda ipotesi implica che i due tavoli siano come "vasi comunicanti", prerogativa imprescindibile perché questa iniziativa funzioni.

Prevedere percorsi formativi dedicati e specifici, su tutte le fasi del manufacturing, dal Tech Transfer da R&D a GMP, alla produzione e scale-up di prodotti cellulari, al controllo e assicurazione di qualità e per Qualified Person.

Il tavolo manufacturing mette a disposizione la sua esperienza e know-how per far sì che queste proposte diventino azioni concrete al fine di far diventare l'Italia un polo di produzione di terapie avanzate a livello internazionale.

## Tavolo “ricerca clinica”

### Introduzione

Le innovazioni nel campo della ricerca traslazionale e lo sviluppo di “Investigational Medicinal Products” (IMP) nel campo delle terapie avanzate hanno fatto della ricerca clinica italiana un’eccellenza del nostro Paese, soprattutto dal punto di vista scientifico/clinico e, in maniera minoritaria, dal punto di vista industriale. Nel caso di queste terapie, la collaborazione tra la sperimentazione accademica e le aziende private è fondamentale, soprattutto per quei prodotti medicinali di terapia avanzata diretti ad un gruppo di pazienti rari.

Come tutte le rivoluzioni anche quella generata dalle terapie avanzate impone un cambio di paradigma: oltre alla sostenibilità finanziaria, va considerata anche quella organizzativa, che prevede un’adeguata scelta dei centri erogatori di tali terapie e di management *ad hoc* per gestirne l’intero life-cycle. Tali complessità sfociano nella difficoltà di attrarre le biotech, che sempre più spesso faticano ad includere l’Europa prima, e l’Italia poi, in clinical trial multicentrici globali. Per rendere l’Italia maggiormente appetibile alle richieste degli sponsor per la conduzione di studi clinici nel nostro Paese, è necessaria l’ottimizzazione dei centri ospedalieri e l’adozione di elevati standard di qualità per la gestione clinica del prodotto, della partecipazione del paziente e del dato.

Sulla base di tali premesse e in considerazione del fatto che le terapie avanzate rappresentano una classe di prodotti medicinali eterogenei e peculiari, con modalità di somministrazione e durata di trattamento diverse, l’obiettivo del tavolo “Ricerca clinica” è stato quello di fornire suggerimenti e spunti di riflessione volti a migliorare la gestione delle sperimentazioni cliniche, la possibilità di utilizzo dei dati raccolti in studi e/o registri, la visibilità dell’Italia sia in termini di ricerca clinica sulle terapie avanzate che di sostenibilità complessiva, per rendere il Paese più attrattivo per gli studi clinici internazionali.

## Composizione del tavolo e metodo di lavoro

Il tavolo è composto da due coordinatori e sei esperti del settore in rappresentanza di accademie, centri clinici, pazienti, istituzioni e aziende.

**Concetta Quintarelli (chair)** - Responsabile Unità di Terapia Genica dei Tumori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Membro del CAT EMA

**Andrea Biondi (chair)** - Direttore, Centro di Ricerca "M. Tettamanti" e Laboratorio di Terapia Cellulare e Genetica "Stefano Verri"

**Franco Locatelli** - Direttore Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

**Guido Rasi** - Presidente Clinical Trial Center, Policlinico Universitario Agostino Gemelli

**Donatella Gramaglia** - Ufficio sperimentazioni cliniche AIFA

**Federica Borgini** - Paziente Esperto EUPATI

**Federica Bitonti** - Senior Director of Clinical Site Management, Pfizer

**Anna Maria Porrini** - Direttore Medico, Roche

La grande eterogeneità dei componenti del tavolo "Ricerca clinica" ha permesso di raccogliere pareri e considerazioni da figure diverse che operano, nel contesto scientifico, industriale e regolatorio italiano.

Dopo una panoramica generale sulle difficoltà di implementazione clinica delle terapie avanzate, il tavolo ha identificato gli attuali punti critici per la sperimentazione clinica di questi innovativi prodotti medicinali in Italia (in un'ottica evidence-based) al fine di creare punti di contatto e discussione continua tra i diversi stakeholder.

## **Argomenti discussi e temi identificati come prioritari**

Nello specifico, i temi identificati come prioritari sono di seguito riportati. Per ciascuno seguirà un focus su criticità e proposte risolutive:

1. clinical Trial Information System (CTIS);
2. comitato Etico Nazionale per ATMP (CEN ATMP);
3. registri/Studi di Real World Evidence (RWE) e gestione del consenso informato e privacy;
4. la ricerca clinica accademica e sponsor-driven: come il sistema italiano può diventare attrattivo per le industrie.

## **Analisi delle criticità e sfide**

### **1. La gestione del Clinical Trial Information System (CTIS)**

L'entrata in vigore del Regolamento europeo 536/2014<sup>1</sup> ha armonizzato il processo di valutazione e autorizzazione di uno studio clinico in più Stati membri, mediante introduzione del Clinical Trial Information System - CTIS e del Comitato Etico a valenza Nazionale (CEN)<sup>2</sup>.

Il portale unico europeo CTIS dal 31 gennaio 2023 è diventato punto di accesso unico per la presentazione, l'autorizzazione e la supervisione delle domande di sperimentazione clinica nell'Unione europea e nei Paesi dello Spazio economico europeo (SEE), con l'obiettivo di diminuire le tempistiche di valutazione dei dossier, che per le terapie avanzate è fissata dai 60 ai 120 giorni.

Ad oggi, il sistema CTIS presenta ancora alcuni malfunzionamenti, molti in fase di risoluzione, trattandosi del primo anno di piena applicazione. Le criticità riscontrate sono primariamente collegate alla gestione delle procedure quando si crea uno sfasamento temporale fra la valutazione della Parte I, di competenza dell'Agenzia regolatoria e quella della Parte II, di competenza del Comitato Etico, del dossier di domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica, quando per la prima si opziona una richiesta di allungamento dei tempi.

## **2. Comitato Etico Nazionale per ATMP**

A livello nazionale, il CEN ATMP è tenuto a valutare la parte II del dossier di domanda per le sperimentazioni cliniche con terapie avanzate, mentre conserva un ruolo di supporto all'autorità nazionale competente - AIFA - per la valutazione della Parte I. Nonostante la procedura autorizzativa rimanga unica (le consideration del CEN sono integrate nella decisione di AIFA), la valutazione delle due parti del dossier è gestita in modo indipendente e con tempistiche potenzialmente diverse, ciò può creare criticità e un ulteriore carico di lavoro per i Comitati Etici nella finalizzazione della procedura della sperimentazione. È necessario considerare che la valutazione della parte II dovrebbe essere sempre parallela a quella della Parte I.

In ogni caso, sia per CTIS che per CEN, appare evidente la necessità di un confronto ed un allineamento tra gli Stati membri che partecipano alla gestione degli studi clinici ai sensi del Regolamento, e tra le Autorità nazionali competenti, confronto già in corso su molti tavoli del network europeo sulle varie tematiche di interesse.

## **3. Registri e studi di Real World Evidence (RWE) e gestione del consenso informato e privacy**

Tra le criticità post sperimentazione, invece, la raccolta e la gestione dei dati di RWE rappresenta un punto critico da sviluppare in un'ottica di appetibilità dell'Italia per lo sviluppo di studi clinici.

Attualmente un esempio di registro europeo per la RWE di medicinale di terapia avanzata è il registro European Society for Blood & Marrow Transplantation (EBMT), che prevede l'inserimento dei dati derivati dall'utilizzo di farmaci (ad esempio CAR-T) in fase di post-commercializzazione. La compilazione del registro non è però mandatoria, per cui il numero di RW Data in esso presenti è esiguo. Ciò costituisce un problema sostanziale non solo perché si perdono dati rilevanti dal punto di vista scientifico, ma anche perché pone le aziende in grande difficoltà per la mancanza di dati rilevanti ai fini regolatori, richiesti alle stesse aziende dagli enti regolatori al tempo dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Si rende, quindi, necessario il ricorso a studi di Real World prodotto specifico, con un aggravio economico poco sostenibile, e la perdita della possibilità di collezionare i dati che possano essere utili anche per analisi non-prodotto specifiche (scientificamente più corretto).

A livello nazionale, le schede di monitoraggio AIFA rappresentano l'unico registro obbligatorio per la prescrizione del prodotto medicinale con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e per i farmaci rimborsati ai sensi della legge n.648/96, se in indicazione terapeutica. Tali schede sono costantemente aggiornate con i dati di eleggibilità del paziente, con i dati di risposta del paziente e con i dati di tossicità a differenti time point post-somministrazione. Pur rappresentando una fonte di dati per RWE importante per le long-term analyses, si evidenziano criticità legate alla difficoltà di estrazione e gestione dei dati, in particolare per gli aspetti di privacy per l'uso secondario.

In questo senso, la possibilità di un consenso informato (CI) long-term per l'utilizzo dei dati e un'opportuna gestione della privacy, rappresenta un elemento fondamentale.

I registri AIFA sono strumenti istituiti per garantire l'appropriatezza e la gestione dei MEA e - se arricchiti dalla raccolta di dati clinici aggiuntivi di efficacia, anche a lungo termine, e sicurezza - potrebbero rappresentare un valido mezzo per la raccolta di dati e studi di RWE.

Come riportato da documenti pubblicati da varie agenzie regolatorie la qualità dei dati è, infatti, un requisito essenziale; fonti affidabili, infrastrutture adeguate, competenze del personale, supporto alla gestione e risorse rappresentano gli elementi fondamentali per l'implementazione di studi di elevata qualità, inclusi quelli di RWE. Per tale motivo, sarebbe opportuna un'attività di sensibilizzazione da parte delle Istituzioni dei centri clinici a raccolte dati quanto più accurate e strutturate possibile, al fine di consentire un corretto utilizzo dei dati in studi di RWE anche per uso secondario.

#### **4. La ricerca clinica accademica e sponsor-driven: come il sistema italiano può diventare attrattivo agli occhi delle industrie**

Per rendere l'Italia maggiormente attrattiva per il coinvolgimento in studi internazionali, è necessario che i centri clinici nazionali si adoperino per raggiungere e mantenere elevati standard di gestione e qualità attraverso l'allineamento a linee guide AIFA e processi di sensibilizzazione, formazione ed aggiornamento periodico per tutte le figure, compresi le funzioni amministrativo/legali, Data Protection Officer (DPO) e Direttori Generali (DG).

Dal punto di vista gestionale, la differenza relativa al tipo e alle tempistiche di contratto rappresenta un punto critico da allineare. Sebbene AIFA abbia disposto un modello contrattuale utilizzabile da tutti i centri clinici, spesso le procedure autorizzative richiedono tempistiche lunghe anche per inadempienza degli stessi DPO o dei DG. La necessità di imporre tempistiche definite entro le quali procedere con la firma del contratto (in analogia a quanto richiesto dal Decreto di Transizione) necessita di essere perseguita e verificata.

## Proposte di soluzioni

- Alla luce della necessità di mantenere tempistiche simili per la valutazione delle due parti del dossier, e vista la possibilità di richiedere un'estensione delle tempistiche di valutazione unicamente per la Parte I, si suggerisce di considerare l'estensione per l'intera procedura valutativa, e non ad una sola delle due parti. Si prospetta che una lettera indirizzata a tavoli centrali di EMA possa contribuire in maniera sostanziale a far emergere questa problematica, e indurre alla sua successiva risoluzione;
- nel campo dei dati in RWE, l'istituzione di un tavolo di discussione tra esperti di terapie avanzate, AIFA, MS, rappresentanti di associazioni di pazienti e/o pazienti esperti e aziende per la gestione dei registri e l'estrapolazione dei dati;
- la creazione di un'unità *ad hoc* in AIFA per gestire le terapie avanzate potrebbe essere un'innovazione significativa;
- prevedere la gestione del consenso long-term dei pazienti implica includere tematiche di privacy e secondary data use. È mandatorio lavorare a stretto contatto con le associazioni di pazienti per creare un'informativa completa che espliciti bene il valore del proprio dato, chi potrà utilizzare il dato, con obiettivi anche più ampi ma ben dichiarati, ed informare costantemente la comunità di pazienti e la collettività dei risultati ottenuti, attraverso documenti facilmente reperibili e canali facilmente consultabili, formulati in un linguaggio comprensibile ma esaustivi nei contenuti. Tale consenso long-term potrebbe essere incluso in un modello nazionale e modulo privacy dotati di una sezione dedicata al secondary data use, per un'informazione idonea e una scelta consapevole da parte del paziente;

- l'attrattività del Paese a sperimentazioni internazionali dovrebbe essere supportata dalla garanzia di processi di qualità: le attività di formazione ed aggiornamento periodico del personale, nei rispettivi centri, potrebbero essere opportunamente certificati da fornitori terzi. Valutare l'opportunità di inserire corsi di formazione per DPO, uffici amministrativi (incluso il personale stabile) e direttori generali, al fine di sensibilizzare la funzione, obblighi e responsabilità nell'ambito degli studi clinici e alla peculiarità di quest'ultimi nel campo delle terapie avanzate;
- è auspicabile avere una check-list dei criteri indicativi e rilevanti per le specifiche terapie avanzate, al fine di aumentare la qualifica del centro - si riporta in *addendum* una lista;
- verificare le tempistiche di firma contrattuale come da normativa e instaurare il dialogo tra centri/aziende ed AIFA per contribuire alla stesura delle future linee guida in tema di requisiti per terapie avanzate centro-specifici. Aspettare le linee guida AIFA oppure richiedere di essere stakeholder? Ovviamente la seconda scelta aiuterebbe il sistema ad essere più fruibile da chi si impegna a lavorare in un settore peculiare come le ATMP in generale e nel contesto delle malattie rare;
- la spinta alla risoluzione degli obblighi contrattuali in tempistiche definite, potrebbe essere rimarcata con l'istituzione di monitoraggi e sanzioni pecuniarie e con la sensibilizzazione delle Regioni, dei DG e dei DPO al tema.

#### **Criteri indicativi:**

- velocità nella firma del contratto e nell'attivazione del centro
- presenza di personale non medico di supporto alla sperimentazione (Study Coordinator/Data Manager, Study Nurse)
- processi chiari per garantire l'integrità dei dati e la sicurezza dei pazienti, adesione al protocollo e alle GCP
- eventuale presenza di procedure che regolano trial con terapie avanzate
- dati e fonti adeguatamente verificabili
- metodi standardizzati di pre-identificazione dei pazienti
- esperienza su strumenti di valutazione patologia specifici
- disponibilità all'esecuzione di certificazioni studio specifiche
- adeguata strumentazione per la trasmissione dati
- eventuale esperienza nel monitoraggio attraverso device indossabili
- eventuale presenza di misure per ridurre il disagio durante le valutazioni di studio

### **Infrastrutture:**

- farmacia
- laboratorio
- reparti/ambulatori
  - con esperienza in spedizione/ricevimento di terapie avanzate (es. per vettori virali);
  - con controlli per la gestione delle terapie avanzate (es. per virus: camere a pressione negativa, stanze dedicate, corridoi dedicati, luoghi di somministrazione dedicati e presenza di terapie intensive, livelli di biosicurezza BSL2);
  - con la possibilità di utilizzo di Closed System Transfer Device;

### **Bibliografia**

1. *Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano.*
2. *Decreto Ministero della Salute 1 febbraio 2022. Individuazione dei comitati etici a valenza nazionale.*
3. *GDPR - Regolamento UE 2016/679 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati).*

## Tavolo “farmacoeconomia, sostenibilità e accesso”

### Introduzione

I prodotti medicinali di terapia avanzata rappresentano uno straordinario esempio di innovazione terapeutica, con caratteristiche peculiari sia per la modalità di somministrazione, one-shot, sia per il meccanismo con il quale esercitano la loro azione terapeutica; sono farmaci in grado di portare ai pazienti effetti curativi e a lungo termine.

Da ciò ne deriva che, oltre ad un miglioramento della qualità di vita delle persone alle quali vengono somministrate, queste terapie determinano una riduzione dei costi, e dunque significativi risparmi per il SSN, attraverso una riduzione dei trattamenti e delle prestazioni sanitarie associati ad una determinata patologia.

Le terapie avanzate possono, e dovrebbero, essere considerate un investimento da parte del nostro SSN: obiettivo del tavolo è quello di avviare una discussione a 360°, tenendo in considerazione le posizioni e le proposte già assunte sul tema, al fine di proporre soluzioni e linee di indirizzo alternative ed innovative per la sostenibilità e l'accesso delle singole terapie in un'ottica di sostenibilità complessiva del sistema.

## Composizione del tavolo

Il tavolo è composto da due coordinatori e otto esperti del settore in rappresentanza di accademie, istituzioni e aziende.

**Federico Spandonaro (chair)** - Professore aggregato, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; Presidente, C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità)

**Luca Pani (chair)** - Professore di Farmacologia, Università di Modena e Reggio Emilia; Professore di Psichiatria Clinica, Università di Miami

**Pierluigi Russo** - Direttore Ufficio Valutazioni Economiche e Ufficio Registri di Monitoraggio AIFA

**Giovanna Scroccaro** - Presidente CPR AIFA; Direzione Farmaceutico, protesica, dispositivi medici Regione Veneto

**Paolo Gasparini** - Presidente SIGU; Rappresentante dei Clinici presso CAT EMA

**Giovanni Fattore** - Professore ordinario di Health Policy, SDA Bocconi School of Management

**Filippo Giordano** - Vice President General Manager, Novartis Gene Therapies Italy

**Cristiana Giani** - General Manager, Italy & Iberia, Orchard Therapeutics

**Stefano Bruni** - Direttore Medico, Orchard Therapeutics

**Riccardo Ena** - Executive Director Head of Spain, Italy & Portugal, PTC Therapeutics

## Argomenti discussi e temi identificati come prioritari

Il focus del tavolo è stato quello degli aspetti regolatori che incidono sull'accesso al mercato delle terapie avanzate: la discussione si è svolta considerando nello specifico gli aspetti di accesso nazionale e, in particolare, il contesto regolatorio italiano; in altri termini, per "accesso" si intende nel seguito la concessione o meno della rimborsabilità delle terapie.

Il tavolo si è propedeuticamente concentrato sull'individuazione dei fattori caratterizzanti le terapie avanzate, che sono stati poi discriminanti nella formulazione di proposte di intervento nel settore; data la complessità retrostante questi fattori, per esigenze di sintesi, vengono di seguito elencati con commenti molto sintetici:

1. le terapie avanzate sono una “famiglia” di innovazioni che, senza pretesa di esaustività, comprende terapie geniche, terapie cellulari e prodotti di ingegneria tissutale. Hanno alcuni punti in comune, ma anche significative differenze che condizionano le analisi e le soluzioni regolatorie;
2. le terapie avanzate sono un mondo in rapida evoluzione; le analisi condotte sulle base dell’esperienza di accesso delle terapie sinora arrivate sul mercato non necessariamente possono essere considerate rappresentative dei problemi che si potranno sperimentare in futuro. In particolare, le terapie avanzate sono state inizialmente destinate alle malattie rare (e per lo più ultra-rare), ma in futuro è atteso l’arrivo di terapie avanzate anche per patologie più comuni;
3. le analisi che si possono ad oggi elaborare sono, quindi, in larga misura condizionate dalla sovrapposizione delle caratteristiche delle terapie avanzate, con quelle proprie delle malattie rare; in particolare, larga parte della sfida regolatoria riguarda il problema dell’incertezza sulla sicurezza ed efficacia dei farmaci, e quindi della valutazione del loro valore<sup>5</sup>, derivante dalla nota difficoltà nel produrre evidenza per terapie dedicate a popolazioni numericamente esigue.

---

<sup>5</sup> Per approfondire: Documento di Consensus, “Proposta di misure per la determinazione del valore delle Terapie Avanzate in Italia”, realizzato da Osservatorio Terapie Avanzate in collaborazione con Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità-C.R.E.A. Sanità, consultabile al seguente link <https://www.osservatorioterapieavanzate.it/progetti/consensus>

## Analisi delle criticità e sfide

A fronte dei fattori sopra elencati la discussione collegiale svolta nel tavolo ha condotto a formulare le seguenti valutazioni:

1. le procedure di valutazione (ai fini dell'accesso come sopra specificato) delle terapie avanzate non hanno motivo di discostarsi da quelle comunemente utilizzate per gli altri farmaci che accedono al mercato, se non altro per ragioni di equità di trattamento regolatorio;
2. dal punto di vista del regolatore, il vero problema è, ad oggi, la valutazione della congruità del prezzo richiesto dalle industrie per le terapie rispetto al loro reale valore per la Società:
  - il problema è acuito dalla, sopra richiamata, difficoltà di produzione delle evidenze;
  - e anche dall'elevato livello di prezzo che normalmente si associa a queste terapie;
  - il tavolo è, peraltro, consapevole del fatto che essendo l'incertezza derivante dal fatto che trattasi di terapie prevalentemente per malattie rare o ultra-rare, non si pone, per ora, un reale problema di sostenibilità, rimanendo il mercato di tali terapie piuttosto limitato;
  - il tavolo è altresì consapevole del fatto che l'eventuale arrivo di terapie avanzate per patologie più comuni modificherà questo aspetto; peraltro, nel nuovo panorama, all'allargarsi della platea di pazienti eleggibili, è ragionevole attendersi una calmierazione dei prezzi;
3. in un contesto di incertezza sul rapporto fra valore e prezzo richiesto/concedibile, assume specifica rilevanza la modellistica farmaco-economica, in quanto produce evidenze sul rapporto (ICER) fra costi e conseguenze di salute delle terapie, permettendo di avere un elemento a supporto della valutazione del "valore" prodotto con le decisioni regolatorie;
4. non di meno, la modellistica farmaco-economica (costo-efficacia o costo-utilità), risente anch'essa delle problematiche legate all'incertezza relativa alle evidenze addotte, come sopra richiamata; malgrado la modellistica farmaco-economica abbia sviluppato forme "evolute" di gestione dell'incertezza nell'assessment (simulazione stocastica), la forte variabilità negli input del modello genera un'incertezza nei risultati non eliminabile, che deve essere gestita in fase di appraisal;

5. per mitigare le problematiche legate all'incertezza è possibile utilizzare disegni *ad hoc* per gli studi registrativi, per i quali si rimanda alla letteratura; sembra, però, essenziale per le terapie avanzate prendere in considerazione la possibilità di integrazione delle evidenze prodotte da Real World Data (RWD) con quelle registrative. Inoltre, sembra ineliminabile l'esigenza di mitigare i rischi con l'utilizzo di forme di approvazione condizionata, ivi compreso l'utilizzo di contratti che prevedano una suddivisione del rischio fra regolatore e industria;
6. l'integrazione sistematica delle evidenze prodotte da RWD nel processo regolatorio è un elemento essenziale per la gestione dell'accesso delle terapie avanzate al mercato, ma una caratteristica propria delle terapie avanzate è la lunga durata dell'incertezza, che richiede accorgimenti specifici e una accorta gestione nella produzione dei RWD, a partire dai registri di patologia;
7. la lunga durata dell'incertezza impone anche l'individuazione di soluzioni specifiche per la gestione degli aspetti contrattuali di tipo economico-finanziario, individuando forme di Managed Entry Agreements (MEA) che permettano una suddivisione del rischio a fronte di decisioni basate sul valore dimostrato *ex post* dalle terapie, in un arco di tempo pluriennale.

## **Proposte di soluzioni**

### **1. Potenziamnto utilizzo registri e RWD**

- Implementazione della raccolta di RWD - tale raccolta deve essere sistematica, effettuata attraverso i registri gestiti dall'AIFA, che certamente rappresentano il nucleo principale del sistema di produzione delle evidenze da RWD, necessarie tanto per integrare le evidenze di efficacia e sicurezza, quanto per la gestione, anche economico-finanziaria, dei Managed Entry Agreements. Sarebbe auspicabile che la loro progettazione veda coinvolti tutti gli stakeholder del sistema sanitario, in particolare pazienti, clinici, industrie, istituti di ricerca, ai quali deve essere riconosciuto, con opportuna regolamentazione, l'accesso alle informazioni dei registri.
- Integrazione dei registri per raccogliere informazioni utili per stimare i costi evitati/evitabili con le terapie avanzate; quanto precede richiede una integrazione dei registri con i database amministrativi disponibili.

- Predisporre un flusso informativo utile ad analizzare la gestione dei processi industriali e assistenziali legati alle terapie avanzate sui costi del SSN e anche sugli outcome delle terapie.
- Data la complessità derivante dall'incertezza che caratterizza le evidenze sulle terapie avanzate in fase di accesso, sarebbe opportuno che si istituzionalizzasse un processo di appraisal che coinvolga oltre le istituzioni, anche i professionisti, i pazienti e l'industria.
- Data la complessità delle terapie avanzate, andrebbe rafforzata l'attività di comunicazione istituzionale finalizzata all'educazione sul valore sociale di tali terapie.

## **2. Potenziamento dei MEA per l'accesso**

- La gestione economico-finanziaria delle terapie avanzate richiede l'utilizzo di MEA (tipicamente con l'approccio risk sharing) con una distribuzione delle clausole contrattuali legate alla maggiore variabilità dei parametri di sicurezza ed efficacia, e ai tempi mediamente più lunghi di generazione/consolidamento di quanto sperimentato sinora; sarà opportuno approfondire le modalità di gestione della suddivisione del rischio con le industrie, per tenere conto della lunghezza del processo di consolidamento delle evidenze.
- La durata dell'effettività delle clausole contrattuali, di cui al punto precedente, potrebbe altresì richiedere una rivalutazione della gestione contabile dei flussi finanziari.
- l'utilizzo di modellistica costo-efficacia e/o costo-utilità per supportare la valutazione del valore delle terapie avanzate richiede anche una attività di monitoraggio dei threshold, ovvero del rapporto fra volumi/fatturati dei farmaci e willingness to pay sociale.

## **3. Sostenibilità a breve termine**

Sarebbe auspicabile che si inaugurasse un'attività di approfondimento delle ragioni di ritiro dal commercio di alcune terapie avanzate, anche al fine di generare indicazioni per l'integrazione delle politiche sanitarie assistenziali e quelle industriali, con la promozione di un tavolo con la presenza sia del Ministero della Salute che quello delle Imprese e del Made in Italy.

## Tavolo “organizzazione dei centri clinici e presa in carico dei pazienti”

### Introduzione

La presa in carico di una persona con malattia rara e/o grave e complessa è solo l'ultimo miglio di un lungo e tortuoso percorso in cui spesso i pazienti si sentono soli, confusi, spaesati, tra le tante visite, i diversi medici che vedono e le problematiche mediche, sociali, assistenziali e terapeutiche che devono affrontare nel loro percorso. Nel caso di alcune malattie rare, ultra-rare e oncologiche, oggi ci troviamo in una nuova era copernicana: l'arrivo delle terapie avanzate.

Le terapie avanzate sono spesso considerate una nuova frontiera della medicina, in quanto rappresentano in molti casi una speranza di cura per patologie gravi e prive di opzioni terapeutiche, terapie innovative ma anche molto complesse e chi le somministra deve essere preparato e saperle gestire al meglio.

Sono terapie che possono cambiare il corso di una malattia e sono spesso one-shot: l'unica somministrazione può curare, ma anche indurre effetti collaterali molti gravi (a volte fatali). La formazione, un approccio multidisciplinare e l'organizzazione nei minimi dettagli sono punti chiave.

L'Italia è il Paese delle contraddizioni: è un Paese lungo e stretto, con centri di eccellenza ma anche con tanta disparità. I pazienti hanno diritto a ricevere l'eccellenza. Ovunque siano nati, in qualunque Regione d'Italia.

L'obiettivo di questo tavolo di lavoro è di proporre strategie per la riorganizzazione globale dei centri clinici che somministrano le terapie avanzate e si prendono cura dei pazienti, in maniera tale da formare una rete che possa garantire un accesso equo, su tutto il territorio italiano, a tutti i pazienti che possono beneficiare di tali terapie.

## Composizione del tavolo

Il tavolo è composto da un coordinatore e nove esperti del settore in rappresentanza di clinici, pazienti, Istituzioni e aziende.

**Marika Pane (coordinatore)** - Direttore Clinico, Centro Clinico NeMO Roma, area pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma

**Alberto Fontana** - Presidente dei centri clinici NeMO

**Davide Petruzzelli** - Presidente La Lampada di Aladino Onlus, "F.A.V.O. Neoplasie Ematologiche"

**Angelo Lupi** - Segretario Generale FedEmo

**Francesca Simonelli** - Direttore UOC Oculistica Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

**Francesca Bonifazi** - Direttore Programma di terapie Cellulari Avanzate IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

**Marcello Pani** - Segretario Nazionale SIFO; Direttore Farmacia Ospedaliera Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Roma

**Vincenzo Panella** - già DG Policlinico Umberto I Roma

**Lara Pippo** - Market Access & Government Affairs CSL Behring

**Maria Elena Soffientini** - Market access & Public Affairs Director, Pierre Fabre

Il lavoro del tavolo è partito dalla ricerca dei temi prioritari nell'ambito dell'organizzazione di un centro clinico di eccellenza per la somministrazione di terapie avanzate e della presa in carico ottimale dei pazienti. I discussant del tavolo hanno quindi analizzato le criticità e le sfide riguardo a questi temi per arrivare, infine, a delle proposte concrete e immediatamente applicabili da sottoporre alle istituzioni per rendere tali innovazioni terapeutiche disponibili per tutti i pazienti che ne hanno bisogno.

## Argomenti discussi e temi identificati come prioritari

I membri del tavolo hanno individuato diversi temi chiave:

- **multi-disciplinarietà:** nessuno specialista da solo è in grado di rispondere alle esigenze assistenziali del malato;
- **multi-professionalità:** sono i professionisti che appartengono a diverse discipline ed aree culturali che devono contribuire a definire e a realizzare un unico piano di presa in carico;
- **multi-dimensionalità:** diverse dimensioni della società oltre a quella sanitaria quella sociale, educativa, lavorativa, devono collaborare intorno alla stessa persona;
- **molteplicità degli assetti di cura** (ospedaliero, territoriale, domiciliare) dei luoghi fisici vicini o lontano al domicilio dei pazienti impegnati per le attività previste;
- **continuità delle azioni** che devono condurre la persona, attraverso le diverse articolazioni delle reti dei servizi e delle istituzioni e attraverso le diverse fasi della vita, senza fratture o abbandoni e senza gravare sulla famiglia come collante tra le azioni e le diverse istituzioni;
- **semplicità dei processi e delle incombenze amministrative;**
- **partecipazione dell'individuo e della sua famiglia alle decisioni e all'organizzazione.**

In riferimento al **team multidisciplinare** è importante ricordare l'elemento della non variabilità dello stesso; il team deve essere sempre quello. Il centro deve avere esperienza nell'ambito della patologia di riferimento, e tale esperienza deve essere dimostrata sulla base di casistiche, pazienti trattati e presi in carico nel tempo.

Una **presa in carico ottimale** del paziente dovrebbe tenere conto della difficoltà legata agli spostamenti dello stesso. Pertanto, potrebbe essere opportuno individuare delle strutture più vicine al paziente, in grado di fornire allo stesso la prestazione di cui necessita. Rispetto al tema della presa in carico è necessario considerare altri elementi, rilevanti e funzionali per una discussione completa sul tema.

Nonostante il potenziale valore di tali terapie, molto spesso le evidenze disponibili non sono adeguate a consentirne una corretta valutazione. Questo è particolarmente vero quando il target di trattamento è una patologia rara della quale si hanno poche informazioni sulla storia naturale e, di conseguenza, è difficile comprendere i benefici della terapia identificando outcome clinicamente rilevanti e definire i criteri di inclusione e di valutazione della risposta. Ciò determina un alto livello di incertezza nella fase di valutazione che rappresenta un'importante causa di ritardo nell'accesso alla terapia da parte del paziente.

Dalla discussione su questi temi, sono emerse tre macro-aree sulle quali lavorare:

- 1. accesso regionale e sostenibilità;**
- 2. accreditamento dei centri clinici;**
- 3. modelli di presa in carico dei pazienti.**

È necessaria una riorganizzazione globale, perché quando parliamo di terapie avanzate non dobbiamo riferirci solo ed esclusivamente ad un farmaco da somministrare (la terapia avanzata è un'intera procedura terapeutica), ma ad una organizzazione a 360°, dove la somministrazione della terapia è solo uno dei momenti chiave. La fase preparativa del paziente e della terapia e la fase di follow-up sono altrettanto determinanti.

### **1. Accesso regionale e sostenibilità (revisione del rapporto tra governo e regioni)**

Effettivamente in cosa consistono le differenze regionali e perché rappresentano una criticità in tema terapie avanzate?

La regionalizzazione rappresenta uno dei principali problemi legati all'organizzazione frammentata e di conseguenza alla presa in carico; questo è ancora più evidente

quando si parla di malattie rare e ultra-rare e di terapie avanzate, per cui i pazienti si trovano a dover affrontare i viaggi della speranza. In tema di organizzazione nella somministrazione di CAR-T, le Regioni si sono organizzate in maniera diversa. Sul tema alcune società scientifiche hanno collaborato con AIFA, nella Commissione che ha individuato i criteri e i requisiti per la somministrazione di CAR-T, le Regioni hanno deciso poi i Centri da accreditare, nel rispetto dei criteri minimi ma con valutazioni estremamente diverse (da un solo centro autorizzato a tutti i centri con i criteri minimi autorizzati). Si è comunque generata una discrepanza notevole in termini di accesso sul territorio nazionale, con carenza al Sud.

## **2. Accredimento dei centri clinici**

È necessaria l'individuazione di una serie di requisiti/criteri, caratteristiche minime, che ciascun centro deve possedere per poter erogare e somministrare terapie avanzate. A ciò si associa la necessità di seguire i pazienti ad alta complessità nel tempo e dunque il necessario assetto organizzativo per consentirlo. In questo contesto, assume rilevanza anche il tema della **semplificazione delle procedure/gestione per l'azienda e per l'ospedale**. In riferimento a questo punto, un elemento che può incidere sulla corretta organizzazione, è la necessaria redistribuzione dei carichi di lavoro in funzione del fabbisogno.

## **3. Modelli di presa in carico dei pazienti**

Una presa in carico valida ed efficace dovrebbe partire dall'integrazione delle esigenze di natura sanitaria con quelle di natura sociale che riguardano la persona con malattia rara.

La presa in carico ottimale è quella effettuata da parte di un **gruppo multidisciplinare**, dove ciascuna figura professionale gioca un ruolo fondamentale. Multidimensionalità per curare la persona e non solo la sua patologia.

Rispetto al tema della presa in carico è necessario considerare altri due elementi, rilevanti e funzionali per una discussione completa sul tema della presa in carico:

- farmaci innovativi fuori dalla presa in carico generale ma da considerare un upgrade per i centri;
- la presa in carico del paziente trattato con terapia avanzata dovrebbe essere differenziata rispetto alla presa in carico degli altri pazienti; spesso il trattamento e la presa in carico di pazienti eleggibili a terapia genica si somma e sovrappone ai pazienti con esigenze di diversa natura. Questo genera due ordini di problemi: una difficoltà di diagnosi e dunque di risposta al paziente, anche a causa delle infinite liste di attesa (diagnosi tempestiva e tempestivo intervento sono fondamentali per le terapie geniche) e una non corretta gestione dello stesso in quanto non sempre preso in carico da un team multidisciplinare con figure esclusivamente dedicate;
- prendere in carico un paziente con una terapia avanzata vuol dire un carico di lavoro per il team multidisciplinare e per la struttura stessa 10 volte più alto di un altro paziente con la stessa patologia ma con un altro tipo di trattamento.

**Informazione e/o formazione e sistema più snello.** Per consentire la multidisciplinarietà è necessario fornire una definizione della stessa, molte volte i gruppi si definiscono multidisciplinari anche solo in presenza di un professionista che eroga una specifica consulenza, in realtà per multidisciplinarietà si dovrebbe intendere un gruppo costituito, formato, integrato e motivato al trattamento di un paziente ad alta complessità.

## **Analisi delle criticità e sfide**

Le principali criticità individuate dai discussant del tavolo, e punti su cui lavorare, sono:

- mancanza di regole uniformi per l'accreditamento dei centri clinici;
- mancanza di percorsi di presa in carico multidisciplinare e di reti efficienti;
- mancanza di unità dedicate alle terapie avanzate;
- mancanza di adeguata formazione degli operatori dei centri.

In riferimento al team multidisciplinare è importante ricordare l'elemento della non variabilità dello stesso; il team deve essere sempre quello. Il centro deve avere esperienza nella patologia di riferimento, e tale esperienza deve essere dimostrata sulla base di casistiche, pazienti trattati e presi in carico nel tempo.

In tema di accreditamento, per esempio, l'infusione non rappresenta l'elemento centrale ma l'elemento iniziale al quale devono essere affiancati poi tutti gli altri elementi. Il controllo sui requisiti dovrebbe essere effettuato da un soggetto più qualificato rispetto alle Regioni, individuato *ad hoc* nell'ambito del Ministero della Salute che possa tener conto della complessità del processo nella sua interezza.

Non bisogna puntare ad un alto numero di centri accreditati, ma alla qualifica di questi centri. Quando i centri sono collocati lontano dalla residenza del paziente e della sua famiglia, è necessario fornire a queste persone gli strumenti adeguati a consentire lo spostamento, questo proprio in funzione di una visione totale di presa in carico. Tra i requisiti è importante fare riferimento anche alla struttura tecnologica del centro.

Un piano unico e ben strutturato di presa in carico presuppone la necessità di risorse dedicate al paziente, che molto spesso si fa fatica a trovare all'interno delle singole strutture ospedaliere e che ove presenti non sempre risultano essere sufficienti per rispondere alle diverse esigenze.

La formazione dei centri non dovrebbe essere un'attività solo in capo alle aziende farmaceutiche; tuttavia, è grazie al loro supporto che diversi centri hanno acquisito la giusta competenza per il trattamento dei pazienti. La formazione dovrebbe poi essere certificata. L'accreditamento deve essere definito in maniera rigorosa a livello centrale attivando un'interlocuzione con tutti gli attori del sistema, anche con le aziende farmaceutiche, questo per definire un accreditamento valido ed omogeneo in tutti i suoi punti coinvolgendo da subito tutti i soggetti coinvolti.

## Proposte di soluzioni

Istituire una **cabina di regia a livello nazionale sulle terapie avanzate** a competenze multiple, integrata dalle associazioni di pazienti e dalle professionalità dedicate, con il compito di:

- **individuare dei criteri minimi indispensabili e indissolubili che il centro deve avere per poter essere accreditato a livello strutturale, organizzativo e tecnologico;**
- **occuparsi del tema della formazione, cruciale per rendere uniforme la presa in carico dei pazienti sul territorio nazionale.**

### Proposta

Partire dal modello CAR-T e individuare dei criteri minimi indispensabili e indissolubili che il centro deve avere per poter essere accreditato (sia in riferimento agli hub che agli spoke), in questo processo può essere utile tenere ben distinte le malattie rare ed ultra-rare dalle altre patologie. Sarebbe importante istituire dei meccanismi di controllo anche in base al numero di pazienti trattati nel corso dell'anno. Proprio sulla base di ciò: istituire una cabina di regia a livello centrale sulle terapie avanzate, integrata dalle associazioni di pazienti, cui affidare il controllo. Questa cabina di regia formata da medico esperto in terapia avanzate, farmacista, infermiera di ricerca e rappresentante delle associazioni dei pazienti dovrebbe anche occuparsi del tema della formazione per renderla uniforme sul territorio nazionale (preferibilmente obbligatoria).

### Requisiti minimi

- Medico esperto in terapie avanzate
  - Terapia intensiva pediatrica / terapia intensiva adulti
  - Tecnologie specifiche a supporto della diagnosi e del follow up
  - Farmacista dedicato / farmacia clinica sterile
  - Infermiera dedicata
  - Stanza dedicata
-

# Sintesi delle proposte e step operativi



## Creazione di un coordinamento in AIFA per gestire le terapie avanzate

Come ampiamente rappresentato nel corso di tutto lo svolgimento del progetto retreAT, le terapie avanzate constano di un lungo e delicato processo di ricerca, produzione e autorizzazione che coinvolge figure professionali ed esperti in diversi ambiti ma anche, e soprattutto, diversi uffici dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Per questa ragione potrebbe essere utile istituire presso la stessa AIFA un coordinamento dedicato (compatibile con le modalità organizzative dell’Agenzia stessa) cui afferiscono rappresentati dei diversi Uffici che a diverso titolo si occupano di terapie avanzate.

**Proposta operativa:** confronto preliminare con AIFA al fine di verificare se l’opzione proposta trova spazio nella nuova struttura di AIFA.

## Gestione del consenso long term, privacy e secondary data use

Il processo di raccolta del consenso informato di un paziente - o del familiare/tutore responsabile - eletto a partecipare ad una sperimentazione clinica con terapie avanzate dovrebbe essere continuo e costante e riguardare le diverse fasi del percorso<sup>6</sup>. Secondo quanto emerso nel corso della discussione del tavolo sulla ricerca clinica, l’acquisizione del consenso informato spesso non soddisfa i bisogni dei partecipanti agli studi clinici, sia sotto il profilo della reale comprensibilità dei documenti di consenso informato, sia in relazione alla completezza e chiarezza delle risposte ottenute durante il processo di raccolta del consenso, riducendosi nella sostanza a un modulo informativo e a una sottoscrizione formale e burocratica.

---

<sup>6</sup> Il Regolamento (UE) 536/2014 definisce il consenso informato come “l’espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione clinica, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione clinica rilevanti per la decisione del soggetto di partecipare oppure, nel caso dei minori e dei soggetti incapaci, l’autorizzazione o l’accordo dei rispettivi rappresentanti legalmente designati a includerli nella sperimentazione clinica”. L’importanza dell’informazione ai fini dell’espressione del consenso alla partecipazione a una sperimentazione clinica è stata, inoltre, sottolineata dalla Dichiarazione di Helsinki sui principi etici da rispettare nella ricerca clinica che coinvolge soggetti umani, aggiornata nel 2013. Sulla base di queste considerazioni, il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici nel 2020 ha elaborato le “Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche” con la finalità di dare indicazioni utili per un’informazione chiara, facilmente comprensibile, che utilizza strumenti adeguati ad assicurare una reale comunicazione tra le parti nell’ambito di una sperimentazione.

La raccolta del consenso informato deve rappresentare l'esito di un processo che pone la persona nella condizione di capire e di scegliere; per questa ragione è necessario utilizzare anche strumenti in grado di trasferire informazioni corrette e comprensibili anche ai non addetti ma soprattutto tempo e possibilità di confronto. Secondo le indicazioni fornite dal Comitato, dunque, il consenso deve essere maturato nell'ambito di un processo comunicativo, in cui lo sperimentatore, detentore delle informazioni tecniche specifiche, si rende disponibile ad ascoltare e a trasferire le informazioni nelle modalità più adatte rispetto alla singola situazione individuale. Sempre secondo il Comitato, il consenso deve rispondere a precisi e contestuali requisiti: deve essere prestato da persona capace; deve essere espresso, dal momento che non può essere né presunto né essere ritenuto implicito; deve poter essere attuale per tutta la durata della sperimentazione, non essendo sufficiente il consenso iniziale qualora le condizioni e le procedure della sperimentazione venissero modificate (in questi casi il consenso dovrebbe essere riproposto e riformulato). L'informazione deve quindi essere considerata un processo continuo.

Considerando, inoltre, le caratteristiche delle terapie avanzate, per cui gli effetti possono verificarsi con tempistiche lunghe e per cui è auspicabile un effetto a lungo termine (la maggior parte delle terapie avanzate sono on-shot e non ripetibili), i trial devono essere disegnati con un follow-up che arriva fino a 15 anni. Si deve anche prendere in considerazione la possibilità di dover accedere a dati per ulteriori utilizzi secondari, processo che ha un importante impatto nella qualità della ricerca clinica. L'obiettivo finale è di rendere i dati FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable).

**Proposta operativa:** potrebbe essere opportuna la stesura - da parte del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate, del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico e del Comitato nazionale per le Terapie Avanzate - di Linee di indirizzo *ad hoc* per la raccolta del consenso informato (come percorso e sul tema secondary data use) per i partecipanti ad una sperimentazione clinica con terapia avanzata. **Nella determinazione di queste linee di indirizzo, i Comitati potrebbero coinvolgere i pazienti esperti o rappresentanti di pazienti con l'obiettivo di procedere ad una stesura congiunta.**

## **Migliorare l'attrattività dei centri clinici italiani nel panorama internazionale**

Le innovazioni nel campo della ricerca traslazionale e lo sviluppo di "Investigational Medicinal Products" (IMP) nel campo delle terapie avanzate hanno fatto della ricerca clinica italiana un'eccellenza del nostro Paese, soprattutto dal punto di vista scientifico/clinico e, in maniera minoritaria, dal punto di vista industriale. Nel caso di queste terapie, la collaborazione tra la sperimentazione accademica e le aziende private è fondamentale, soprattutto per quei prodotti medicinali di terapia avanzata diretti ad un gruppo di pazienti rari.

Come tutte le rivoluzioni anche quella generata dalle terapie avanzate impone un cambio di paradigma: oltre alla sostenibilità finanziaria, va considerata anche quella organizzativa, che prevede un'adeguata scelta dei centri erogatori di tali terapie e di management ad hoc per gestirne l'intero life-cycle.

Tali complessità sfociano, spesso, nella difficoltà di attrarre le biotech, che sempre più spesso faticano ad includere l'Europa prima, e l'Italia poi, in clinical trial multicentrici globali. Per rendere l'Italia maggiormente appetibile alle richieste degli sponsor per la conduzione di studi clinici nel nostro Paese, è necessaria l'ottimizzazione dei centri ospedalieri e l'adozione di elevati standard di qualità per la gestione clinica del prodotto, della partecipazione del paziente e del dato.

A questo proposito, nel corso della discussione, sono stati individuati una check-list di criteri indicativi, che posso variare a seconda del tipo di studio, tipo di terapia avanzata e del tipo di patologia trattata ma che se implementati, possono rappresentare un valido strumento per migliorare l'attrattività dei centri del nostro Paese nel panorama internazionale.

Essi sono relativi a:

- velocità nella firma del contratto e nell'attivazione del centro;
- presenza di personale non medico di supporto alla sperimentazione (Study Coordinator/Data Manager, Study Nurse);
- processi chiari per garantire l'integrità dei dati e la sicurezza dei pazienti, adesione al protocollo e alle GCP;
- eventuale presenza di procedure che regolano trial con terapie avanzate;
- dati e fonti adeguatamente verificabili;
- metodi standardizzati di pre-identificazione dei pazienti;
- esperienza su strumenti di valutazione patologia specifici;
- disponibilità all'esecuzione di certificazioni studio specifiche;
- adeguata strumentazione per la trasmissione dati;
- eventuale esperienza nel monitoraggio attraverso device indossabili;
- eventuale presenza di misure per ridurre il disagio durante le valutazioni di studio.

**Infrastrutture:**

- farmacia
- laboratorio
- reparti/ambulatori

Le infrastrutture sopra indicate dovrebbero avere:

- esperienza in spedizione/ricevimento di terapie avanzate (es. per vettori virali);
- controlli per la gestione delle terapie avanzate (es. per virus: camere a pressione negativa, stanze dedicate, corridoi dedicati, luoghi di somministrazione dedicati e presenza di terapie intensive, livelli di biosicurezza BSL2);
- la possibilità di utilizzo di Closed System Transfer Device per prevenire il trasferimento di contaminanti nell'ambiente durante il trasferimento.

## Implementazione dei registri di monitoraggio AIFA<sup>7</sup>

I registri di monitoraggio gestiti dall'AIFA<sup>8</sup> rappresentano il nucleo principale del sistema di produzione delle Real World Evidence (RWE); questi hanno una molteplicità di funzioni, ma essenzialmente sono una modalità amministrativa dell'appropriatezza prescrittiva. Il tema delle RWE, ed in particolare dei registri AIFA, è stato affrontato, con finalità diverse, sia dal "Tavolo ricerca clinica" che dal "Tavolo farmaco-economia, sostenibilità e accesso". Gli esperti hanno discusso della necessità/opportunità di implementare la tipologia di informazioni e dati contenute nei Registri di monitoraggio AIFA: monitoraggio del follow-up e dei dati a lungo termine sia per scopi autorizzativi che regolatori.

L'implementazione dei dati contenuti nei Registri dovrebbe considerare anche la gestione economico-finanziaria dei Managed Entry Agreement (MEA) e la raccolta di informazioni utili per stimare i costi evitati/evitabili con le terapie avanzate, con l'obiettivo di generare un flusso informativo utile ad analizzare la gestione dei processi industriali e assistenziali legati alle terapie avanzate sui costi del SSN e anche sugli outcome delle terapie. Sarebbe, inoltre, auspicabile un coinvolgimento di tutti gli stakeholder del sistema sanitario, in particolare pazienti, clinici, industrie, istituti di ricerca - ai quali deve essere riconosciuto, con opportuna regolamentazione, l'accesso alle informazioni dei registri - nella loro progettazione.

**Proposta operativa:** confronto preliminare con AIFA al fine di verificare se l'opzione proposta trova spazio nei Registri di monitoraggio di farmaci e successiva proposta emendativa alla legge 125/2015 oppure la legge 205/2007 per estendere le funzioni dei registri ai fini regolatori e di ricerca, garantendo la trasparenza e il possibile accesso ai diversi attori del sistema sulla base di indicazioni specifiche.

---

<sup>7</sup> Punto affrontato nel tavolo ricerca clinica e nel tavolo farmaco-economia, sostenibilità e accesso

<sup>8</sup> Il comma 10 dell'articolo 15 della Legge 7 agosto 2012, n. 135 ha riconosciuto i registri di monitoraggio dei farmaci, istituiti con l'obiettivo di incrementare l'appropriatezza amministrativa e l'appropriatezza d'uso dei farmaci, come parte integrante del sistema informativo del Servizio Sanitario Nazionale. Ai medesimi registri sono state poi attribuite funzioni ulteriori volte alla valutazione dell'efficacia del farmaco e per il controllo della spesa, tra gli altri, per i farmaci innovativi.

## **Favorire una presa in carico omogenea su tutto il territorio nazionale**

Le terapie avanzate rappresentano un trattamento altamente specializzato e personalizzato, che necessita di un team multidisciplinare e di strutture adeguate e qualificate per la loro somministrazione. Proprio sulla base di ciò, si ritiene necessario istituire una cabina di regia a livello centrale sulle terapie avanzate, integrata dalle associazioni di pazienti, dagli esperti/specialisti e da altre professioni sanitarie specializzate con l'obiettivo di adottare politiche specifiche in tema di terapie avanzate.

In via prioritaria, la cabina di regia dovrebbe affrontare il tema della formazione e dell'accreditamento dei centri per la presa in carico del paziente trattato con medicinali di terapia avanzata. In tema di accreditamento, sarebbe inoltre utile prevedere ed istituire dei meccanismi di monitoraggio anche in base al numero di pazienti trattati nel corso dell'anno.

Nel corso della discussione del tavolo sull'organizzazione e la presa in carico sono stati individuati dei criteri di minima che potrebbero essere oggetto di studio e approfondimento attraverso l'organizzazione di un apposito tavolo di lavoro, e portati poi all'attenzione delle competenti istituzioni per far sì che il medesimo processo e il relativo documento possano essere dalle stesse adottato.

### **Si riportano di seguito i criteri di cui sopra:**

- medico esperto in terapie avanzate;
- terapia intensiva pediatrica / Terapia intensiva adulti ;
- tecnologie specifiche a supporto della diagnosi e del follow up;
- farmacista dedicato/farmacia clinica sterile;
- infermiera dedicata;
- stanza dedicata.

Ulteriore tema di competenza della cabina di regia dovrebbe essere quello relativo alla determinazione di un DRG (Diagnosis Related Groups - Raggruppamenti omogenei di diagnosi) specifico per le terapie avanzate. Queste ultime, infatti, non si esauriscono nella mera somministrazione della terapia al paziente, ma rappresentano un vero e proprio percorso di gestione e presa in carico dello stesso prima e dopo la somministrazione.

**Proposta operativa:** con decreto del Ministero della Salute è stato istituito presso l'Ufficio di gabinetto un Tavolo Tecnico sulle terapie avanzate che, considerate le premesse, si occuperà principalmente dei temi riguardanti la sostenibilità di queste terapie. In funzione delle ulteriori criticità emerse nel corso del retreAT, riguardanti la presa in carico generale dei pazienti - che ha un effettivo impatto sulla sostenibilità globale delle terapie avanzate - si ritiene necessaria l'integrazione Tavolo Tecnico sopra citato con altre professionalità ed esperti per discutere e dirimere anche le complessità di natura organizzativa riguardanti le terapie avanzate.

## **Promuovere la manifattura come asset del Paese**

Come più volte sottolineato durante tutto il percorso di lavoro del retreAT, gli aspetti di manifattura e produzione hanno un ruolo determinante nel processo di sviluppo di una terapia avanzata. La produzione è un passaggio complesso e costoso e si svolge in impianti che non hanno nulla a che vedere con quelli per i farmaci tradizionali di sintesi: si possono considerare delle officine specializzate, sofisticate, all'interno delle quali le cellule vengono prodotte in bioreattori di plastica monouso, modulari, che alla fine del processo vengono smaltiti. Ma la rivoluzione nel manufacturing è solo all'inizio: si stanno affacciando nuovi sistemi chiusi, isolatori di ultima generazione che non hanno nulla a che vedere con quelli da tradizionali. Sono unità mobili e stanno avendo un indiscusso trend in crescita.

Essendo l'anello di congiunzione tra la prova di concetto *in vitro* e *in vivo*, fatta in laboratorio, e la sperimentazione clinica nell'uomo, il processo produttivo di queste terapie è quindi di imprescindibile importanza per garantire al paziente un prodotto sicuro, efficace e di assoluta qualità. Il punto focale del dibattito fino ad ora condotto nel nostro Paese sulle terapie avanzate ha sempre e solo riguardato il tema della sostenibilità legato al costo finale di tali terapie, senza però considerare l'aspetto della manifattura che incide in maniera significativa sui costi di sviluppo di queste terapie e dunque sulla loro sostenibilità.

**Proposta operativa:** Partendo dall'expertise presente nel nostro Paese, sarebbe opportuno implementare ed individuare delle politiche di settore in grado di incentivare la produzione di terapie avanzate, con l'obiettivo di far diventare l'Italia un polo produttivo a livello internazionale. Sulla base di tale considerazione sarebbe

opportuno **istituire un tavolo permanente di lavoro presso AIFA, a cui dovrebbero partecipare tutti gli attori coinvolti**. Al fine di raggiungere questo obiettivo sarà necessario instaurare un rapporto costante con l'Agencia e promuovere presso la stessa la costituzione del Gruppo di lavoro permanente.

## **Implementare la comunicazione rivolta al paziente**

Le terapie avanzate si differenziano dai farmaci più "classici" perché non si basano su molecole prodotte per sintesi chimica bensì su acidi nucleici, cellule e tessuti. Ed è proprio in considerazione di questa loro particolarità che ai fini della loro somministrazione esistono dei criteri specifici di eleggibilità. Questo significa che una determinata terapia avanzata, specifica per una patologia, non sempre è adatta e somministrabile a tutti i pazienti che ne sono affetti. O, d'altra parte, che queste terapie non devono essere banalizzate ad una promessa di "cura", visto che comportano percorsi complessi che possono non arrivare all'effetto auspicato o possono includere effetti collaterali anche molto gravi.

Ciò comporta la necessità di prevedere delle modalità di comunicazione in grado di tradurre il linguaggio tecnico in un linguaggio di utilizzo più comune ma sempre puntuale e aggiornato. Una comunicazione non rivolta solo ai professionisti del settore ma anche, e soprattutto, ai cittadini e pazienti con l'obiettivo, in primo luogo, di informare correttamente la popolazione sulle opportunità terapeutiche esistenti e, in secondo luogo, di formare e sensibilizzare la popolazione sul futuro di queste innovazioni.

## Panel esperti **retreAT**

**Stefania Angelini** - Pipeline Lead, Roche

**Luciano Baielli** - Direttore Generale, IFOM

**Andrea Biondi** - Direttore, Centro di Ricerca "M.Tettamanti" e Laboratorio di Terapia Cellulare e Genetica "Stefano Verri"

**Federica Bitonti** - Senior Director of Clinical Site Management, Pfizer

**Paolo Bonaretti** - Responsabile ASTER per le strategie dell'Innovazione e Cluster tecnologici

**Francesca Bonifazi** - Direttore Programma di terapie Cellulari Avanzate, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

**Federica Borgini** - Paziente Esperto EUPATI

**Laura Boschi** - Responsabile QA Cell Factory, Evotec (Modena)

**Stefano Bruni** - Direttore Medico, Orchard Therapeutics

**Sabrina Cazzaniga** - Senior Director GMP Manufacturing/QP, AGC Biologics S.p.A.

**Federica Draghi** - Investment Director, VC Xgen

**Riccardo Ena** - Executive Director Head of Spain, Italy & Portugal, PTC Therapeutics

**Giovanni Fattore** - Professore ordinario di Health Policy, SDA Bocconi School of Management

**Alberto Fontana** - Presidente dei centri clinici NeMO

**Paolo Gasparini** - Presidente SIGU; Rappresentante dei Clinici presso CAT EMA

**Cristiana Giani** - General Manager, Italy & Iberia, Orchard Therapeutics

**Filippo Giordano** - Vice President General Manager, Novartis Gene Therapies Italy

**Donatella Gramaglia** - Ufficio sperimentazioni cliniche AIFA

**Monica Gunetti** - QP Responsabile Officina e Affari Regolatori, Officina Farmaceutica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

**Cristina Hesse** - Medical Cluster Lead Cell Therapy Italy Spain & Portugal, Pierre Fabre

**Franco Locatelli** - Direttore Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

**Giampiero Lorenti** - Ispettore Senior GMP AIFA

**Angelo Lupi** - Segretario Generale, FedEmo

**Claudia Maldini** - MMarketing Manager, Miltenyi Biotec

**Maria Luisa Nolli** - Membro del Board di Federchimica Assobiotec ed EuropaBio

**Ombretta Palermo** - Senior Manager, Policy & Public Affairs, Pfizer

**Marika Pane** - Direttore Clinico, Centro Clinico NeMO Roma, area pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

**Vincenzo Panella** - già Direttore Generale, Policlinico Umberto I

**Luca Pani** - Professore di Farmacologia presso l'Università di Modena e Reggio Emilia e di Psichiatria Clinica presso l'Università di Miami

**Marcello Pani** - Segretario Nazionale SIFO; Direttore Farmacia Ospedaliera, Policlinico Universitario Agostino Gemelli

**Francesca Pasinelli** - Direttrice Generale, Telethon

**Massimiliano Petrini** - QP Cell factory, Istituto Romagnolo per lo studio dei tumori "Dino Amadori" (I.R.S.T.)

**Davide Petruzzelli** - Presidente La Lampada di Aladino ETS

**Lara Pippo** - Market Access & Government Affairs, CSL Behring

**Gabriele Pistillo** - Patient Access Manager, Italy & Greece

**Giulio Pompilio** - Direttore Scientifico, Centro Cardiologico Monzino di Milano; Presidente Comitato Scientifico, Osservatorio Terapie Avanzate

**Anna Maria Porrini** - Direttore Medico, Roche

**Concetta Quintarelli** - Responsabile Unità di Terapia Genica dei Tumori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e Membro del CAT EMA

**Guido Rasi** - Presidente Clinical Trial Center, Policlinico Universitario Agostino Gemelli

**Pierluigi Russo** - Direttore Ufficio Valutazioni Economiche e Ufficio Registri di Monitoraggio AIFA

**Vincenzo Salvatore** - Team leader Healthcare & Life Sciences, Of Counsel BonelliErede

**Giovanna Scroccaro** - Presidente CPR AIFA; Direzione Farmaceutico, protesica, dispositivi medici Regione Veneto

**Giuseppe Secchi** - Government Affair & Trade Association Lead, Sanofi

**Francesca Simonelli** - Direttore UOC Oculistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

**Maria Elena Soffientini** - Market access & Public Affairs Director, Pierre Fabre

**Federico Spandonaro** - Professore aggregato presso l'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e Presidente di C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità)

**Cristina Zanini** - Business Development and Scientific Manager Advanced Therapies, BIOAIR a TECNIPLAST company

## Coordinamento **retreAT**

**Francesca Ceradini** - Direttore Scientifico, Osservatorio Terapie Avanzate

**Francesco Macchia** - Coordinatore, Osservatorio Terapie Avanzate

**Roberta Venturi** - Legale e Affari Istituzionali, Osservatorio Terapie Avanzate



**Osservatorio Terapie Avanzate (OTA)** è una testata giornalistica, edita da Rarelab Srl, e un *think tank* focalizzati sulle 'Terapie Avanzate', termine che indica quelle terapie innovative quali terapia genica, terapia cellulare, editing genomico, CAR-T e altre terapie di precisione che stanno rivoluzionando la biomedicina. Le terapie avanzate sono considerate a tutti gli effetti "farmaci" ma funzionano in maniera ben diversa dai farmaci tradizionali: si basano sull'utilizzo di DNA, cellule o tessuti - spesso modificati geneticamente - in grado di agire, generalmente con un'unica somministrazione, direttamente sulla causa della malattia e non solo sui sintomi.

Le prospettive aperte da queste nuove terapie sono straordinarie e possono essere applicate a molte malattie genetiche, patologie degenerative e tumori, offrendo nuove possibilità anche là dove fino a ieri non c'era alcuna prospettiva di cura. Una nuova frontiera della medicina che necessita di continua ricerca scientifica, di una comprensione approfondita delle potenzialità e dei limiti di questi nuovi farmaci, e di nuove sfide sul fronte delle modalità di produzione, di regolamentazione e di accesso alle cure. Comprensione che deve formarsi non solo nella comunità scientifica, ma anche nelle istituzioni, nei pazienti e nei cittadini in generale, che mai come ora sono chiamati ad una partecipazione consapevole alle cure.

La *mission* di Osservatorio Terapie Avanzate si basa su tre principali obiettivi:

- diffondere informazioni corrette e aggiornate sulle terapie avanzate con un linguaggio chiaro e semplice sia attraverso il sito web che con pubblicazioni editoriali o eventi dedicati al grande pubblico;
- essere una piattaforma di dialogo che si propone come ponte autorevole tra il mondo della ricerca e i principali stakeholder, per favorire uno sviluppo della cultura delle terapie avanzate in Italia;
- rappresentare un luogo permanente di discussione tecnica sulle terapie avanzate al quale partecipino ricercatori, industria, istituzioni, rappresentanti dei pazienti e cittadini.



[www.osservatorioterapieavanzate.it](http://www.osservatorioterapieavanzate.it)