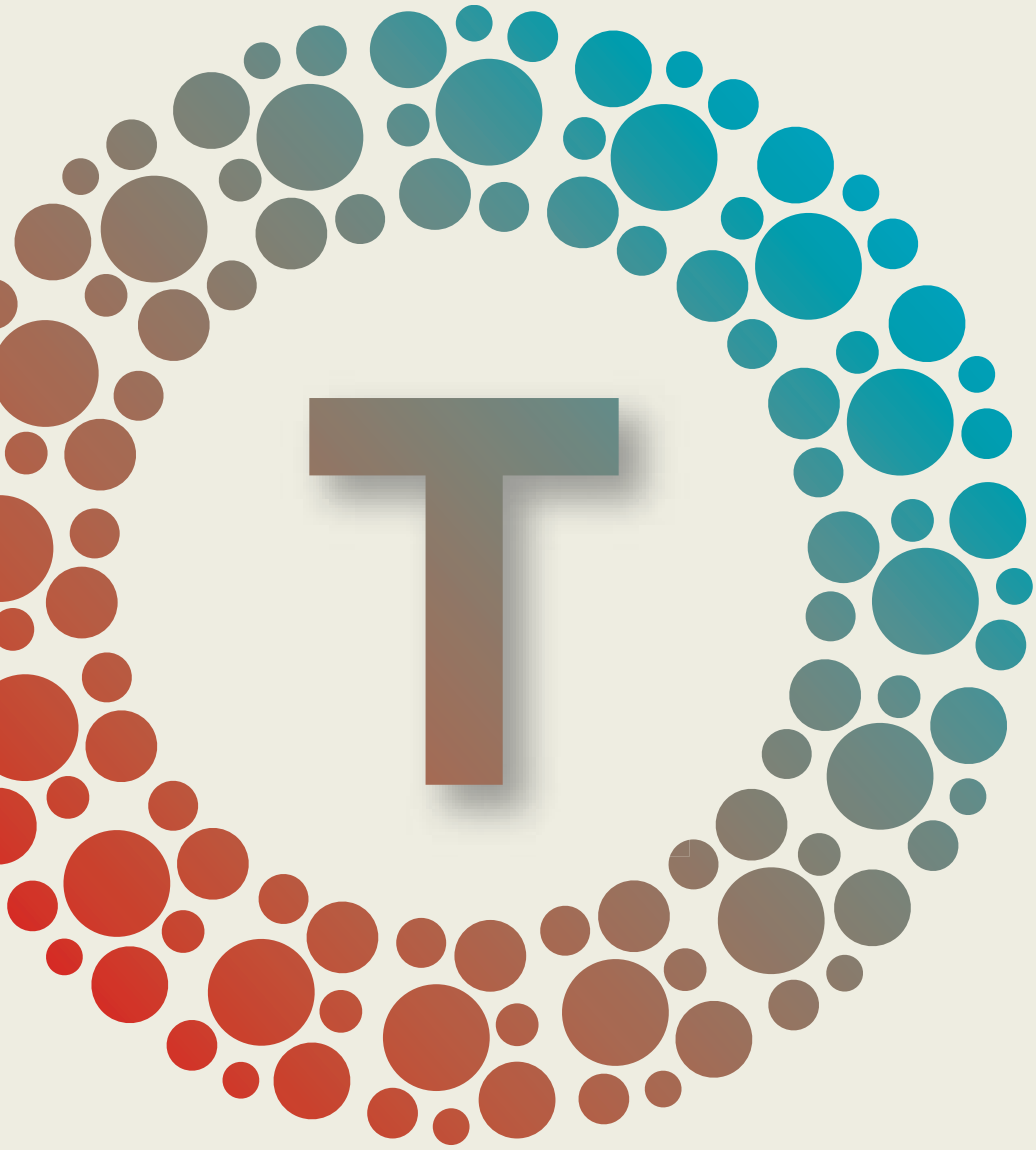
I QUADERNI DI quotidianosanità.it

18

TERAPIA GENICA

ALLEANZA PER IL CAR-T

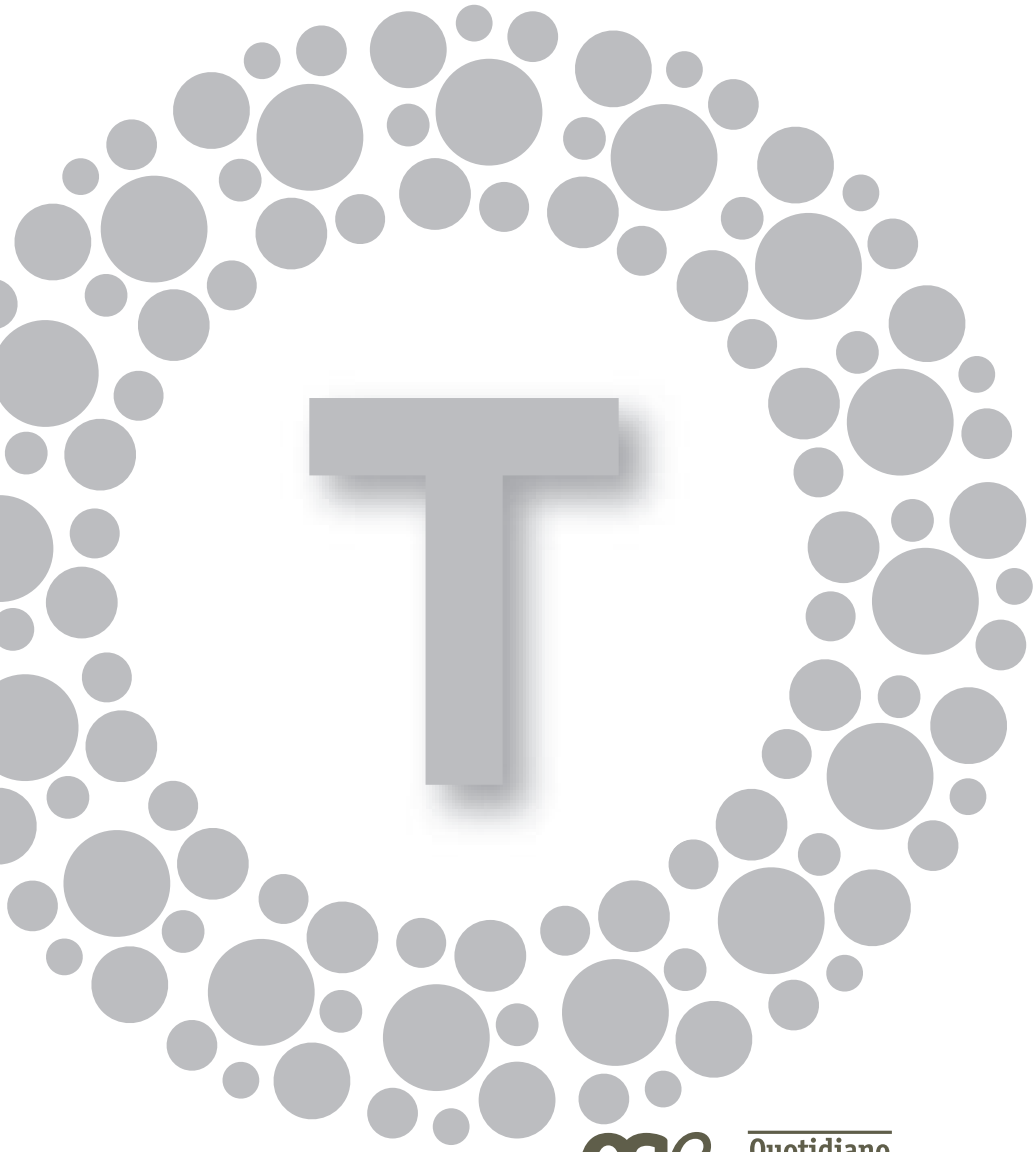


Quotidiano Sanità edizioni

I QUADERNI DI quotidianosanità.it
18

TERAPIA GENICA

ALLEANZA PER IL CAR-T



Quotidiano Sanità edizioni

COLLANA

I QUADERNI DI **quotidianosanità.it**

Supplemento a
quotidianosanità.it
Quotidiano online
d'informazione sanitaria.

QS Edizioni srl
Via Boncompagni, 16
00187 - Roma
Tel. (+39) 02.28.17.26.15
info@qsedizioni.it
iscrizione al ROC n. 23387
iscrizione Tribunale di Roma
n. 115/3013 del 22/05/2013

Direttore responsabile
Cesare Fassari

Direttore editoriale
Francesco Maria Avitto

Direttore generale
Ernesto Rodriquez

I diritti di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale
o parziale con qualsiasi mezzo sono
riservati per tutti i Paesi.

Roma, gennaio 2019

Quotidiano Sanità
edizioni

www.qsedizioni.it
www.quotidianosanità.it

Indice

PRIMA PARTE
IL NUOVO VOLTO DELLA CURA DEL TUMORE: "THE LIVING THERAPY"

9 **1. Come si evolve la lotta ai tumori: tra avanguardia della ricerca e ansia sociale**
Gilberto Corbellini

12 **2. Il CAR-T: l'innovazione dell'ultima frontiera della medicina personalizzata**
Intervista a Andrea Biondi

15 **3. I primi passi della ricerca che ci ha consegnato il CAR-T**
Chiara Bonini

17 **4. LLA e DLBCL: le patologie e il paziente adatto ad essere sottoposto alla terapia con CAR-T**

17 **4.1 LLA: il primo grande successo del CAR-T**
Franca Fagioli

19 **4.2 Una nuova speranza per i pazienti: il caso del linfoma diffuso a grandi cellule B**
Umberto Vitolo

21 **4.3 CAR-T: potenziali sviluppi nell'immediato futuro**
Robin Foà

23 **5. Bisogni non clinici del paziente e dei familiari: prima, durante e dopo**

23 **5.1 Le associazioni di volontariato dei pazienti per risolvere i bisogni non clinici dei malati**
Intervista a Felice Natale Bombaci

25 **5.2 Ho sentito una volta definire il tumore nei bambini uno tsunami**
Angelo Ricci

Indice

SECONDA PARTE
UNA ROADMAP PER L'ACCESSO ALLA TERAPIA

29 **1. CAR-T Team: il valore imprescindibile dell'équipe multidisciplinare**
Fabio Ciceri

31 **2. Organizzazione e programmazione: una sfida da vincere con il contributo di tutti**
Intervista a Andrea Urbani

35 **3. Accesso alle terapie CAR-T e sostenibilità: le sfide per il Sistema Sanitario Nazionale**
Fabrizio Gianfrate

39 **4. Verso un CAR-T Network? La rete di Alleanza Contro il Cancro come modello per accogliere le innovazioni in oncologia**
Intervista a Ruggero De Maria

PRIMA PARTE

Il nuovo volto della cura del tumore:

“The living therapy”

1. COME SI EVOLVE LA LOTTA AI TUMORI: TRA AVANGUARDIA DELLA RICERCA E ANSIA SOCIALE

A CURA DI
GILBERTO CORBELLINI

Gilberto Corbellini
Dipartimento
di Scienze Umane
e Sociale, Patrimonio
Culturale, Università
La Sapienza, Roma

La lotta ai tumori origina nel secolo scorso, lentamente e con grandi difficoltà se si pensa che, ancora nel 1940, la speranza di vita di un bambino colpito da leucemia non era cambiata rispetto a un secolo prima, quando la malattia era stata riconosciuta clinicamente. **Di fatto, è negli ultimi 50 anni che la cura dei tumori ha avuto un'accelerazione**, grazie alla scoperta di farmaci mirati e alla profilazione genetica dei tumori. Le terapie anticancro sono andate incontro a una evoluzione scandita dai progressi scientifici e dalle conseguenti innovazioni tecnologiche, con una sempre crescente qualità dei risultati ottenuti.

Nel 1971 il presidente americano Richard Nixon, per distrarre il paese dalla guerra nel Vietnam, dichiarava guerra al cancro. E superando le sue aspettative proprio quella data simbolica rappresentò il confine dopo il quale la ricerca di terapie antineoplastiche ebbe un'accelerazione incredibile.

Con gli anni **Settanta** si apriva l'era dell'uso adiuvante della chemioterapia e dei trattamenti endocrini; Elwood Jensen dimostrava che il recettore estrogeno di un tumore poteva predire la risposta a una terapia ablativa ormonale e Judah Folkman proponeva l'ipotesi che la crescita tumorale dipendesse dall'angiogenesi. Nel 1973 era stata inventata la tecnologia del Dna ricombinante, nel 1975 gli anticorpi monoclonali e nel 1977 le tecniche di sequenziamento del Dna. Nel 1976 Giovanni Bonadonna e Umberto Veronesi dimostravano che la chemioterapia combinata adiuvante migliorava il tasso di cura del cancro mammario operabile. Gli anni **Ottanta** vedevano entrare sulla scena dell'oncologia clinica la biologia molecolare e le biotecnologie. Nel 1986 fu approvato il vaccino contro l'epatite B che previene il cancro del fegato. L'anno dopo si scopriva il ruolo dell'oncogene HER2/neu nella prognosi del cancro mammario, aprendo la strada alla approvazione nel 1998 del primo anticorpo monoclonale che blocca il recettore del fattore di crescita epidermico (HER2), una proteina sovra-espressa in circa il 25% dei casi di cancro del seno.

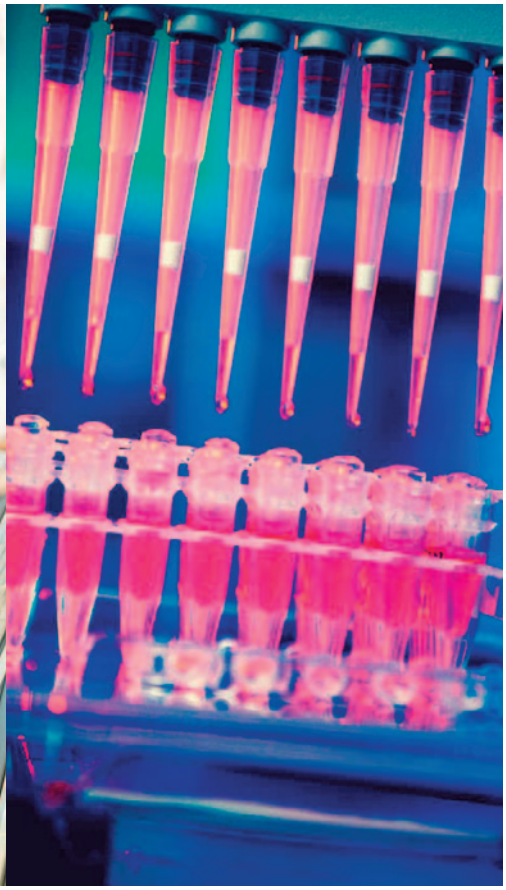
L'immunoterapia e l'immunoprevenzione del cancro prendevano forma agli inizi degli anni **Novanta**, alimentando diverse strategie che usano soprattutto anticorpi monoclonali. Nel 1993 Napoleone Ferrara dimostrava che un anticorpo diretto contro VEGF può sopprimere l'angiogenesi e la crescita tumorale in modelli preclinici. Nel 1995 era stato approvato per uso clinico un inibitore della metilazione del DNA, mentre il National Institute of Cancer varava la sperimentazione di programmi di screening per i marcatori biologici precoci dei tumori più letali e il Genome Anatomy Project (1996).

I **primi anni duemila** registravano la pubblicazione di libri e articoli che dichiaravano una sorta di resa nella guerra al cancro, ma proprio in quegli anni gli approcci immunologici aprivano nuove aspettative, tra cui terapie basate su tecnologie immunoge-

netiche e citotossiche, con l'affermarsi decisivo dell'idea che le terapie devono essere sempre più mirate o ritagliate sui pazienti, cioè personalizzate in quanto **pazienti e tumori sono, in ultima istanza, geneticamente unici**.
Il primo farmaco progettato razionalmente per bloccare una tirosina chinasi anomala che si attiva nella leucemia mieloide cronica entrava nel mercato nel 2001. L'anno successivo al Netherlands Cancer Institute si dimostrava che la profilazione dell'espressione genica può aiutare a predire l'esito del cancro del seno.
Numerosi anticorpi monoclonali sono stati commercializzati negli anni seguenti, a partire dagli "**inibitori dei checkpoint immunitari**" che intercettano molecole responsabili di modulare la tolleranza immunitaria, **scatenando i linfociti T contro il cancro**. Le ricerche che hanno portato a questi farmaci sono state premiate assegnando il Nobel 2018 a James Allison e Tasuku Honjo.
Nel **2013** la rivista Science dedicava la copertina alla **immunoterapia del cancro** come, **breakthrough** dell'anno.
Nel gennaio 2015, il Presidente statunitense Obama lancia la **Medicine Precision Initiative**, destinando oltre 200 milioni di dollari con l'obiettivo di sequenziare un milione di genomi. Sostituendo il termine "medicina personalizzata", la **medicina di precisione modella la cura sulla storia genetica ed epigenetica del paziente**, utilizzando dati e informazioni di carattere genetico e molecolare per terapie mirate a curare nicchie di pazienti e trattare patologie con bisogni terapeutici ancora insoddisfatti. L'ultima evoluzione della medicina di precisione è rappresentata dalle terapie CAR-T. I primi linfociti CAR furono ottenuti alla fine degli anni Ottanta e l'ingegnerizzazione genetica dei linfociti T fu dimostrata possibile da Michel Sedelein nel 1992. L'anno dopo veniva costruita la prima generazione di CARs geneticamente ingegnerizzati e, con i progressi delle tecnologie, sono state messe a punto procedure di manifattura di cellule CAR T sempre più avanzate, precise ed efficienti. **Nel 2014 l'FDA dichiarava le CAR una terapia breakthrough e tre anni dopo, a seguito di centinaia di sperimentazioni cliniche il primo trattamento, su antigene CD19, era approvato negli Stati Uniti.**
Dunque, grazie soprattutto all'immunologia e alle immunotecnologie genetiche il cancro sembra diventare un bersaglio meno elusivo.

Ma come stanno influenzando questi avanzamenti la percezione sociale del cancro in quanto malattia?

Il cancro fa paura da sempre e il termine è normalmente usato come metafora per indicare una condizione di grave rischio, danno o morte. Gli studi epidemiologici mostrano importanti miglioramenti nei tassi di sopravvivenza per diversi tumori, che variano da paese a paese. Per esempio, i miglioramenti sono superiori negli Usa rispetto a Gran Bretagna. A livello mondiale si stima che siano oltre 32 milioni le persone sopravvissute al cancro, di cui 15milioni nel mondo sviluppato e la gran parte vivono negli Stati Uniti.

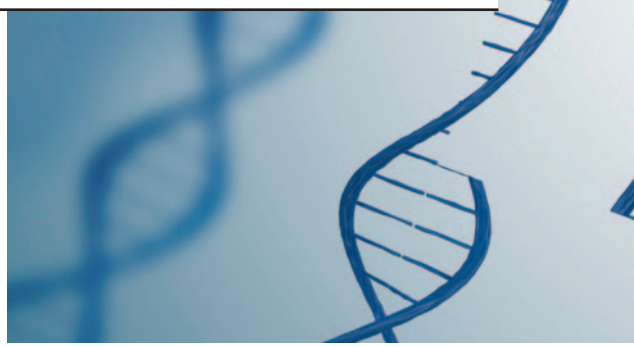


In un contesto in cui l'informazione, la tecnologia e la scienza sono preponderanti nella pratica della medicina, la comunicazione – ai vari livelli, tra sistema sanitario e medico e tra medico e paziente – riveste un ruolo fondamentale

Uno studio condotto qualche anno fa in Israele mostra che in realtà le persone continuano ad avere terrore della malattia e la maggior parte la considera sinonimo di morte. Nondimeno, quelle stesse persone riconoscono i progressi nella sopravvivenza. Quello che è emerso da diversi studi è che **sempre più le persone con cancro convivono con percezioni contrastanti e attivano i meccanismi di autoinganno e dissonanza cognitiva per gestire l'ansia creata dalla percezione negativa della malattia**. Percezione negativa ancora troppo influenzata dai media, i quali rinforzano il mito che il cancro sia una sentenza di morte automatica. Anche alcune analisi sistematiche della comunicazione sul cancro che passa attraverso i rotocalchi rileva che questi mettono l'enfasi soprattutto sulla paura per il cancro, anche quando raccontano storie di successo.
E in un contesto in cui l'informazione, la tecnologia e la scienza sono preponderanti nella pratica della medicina, **la comunicazione – ai vari livelli, tra sistema sanitario e medico e tra medico e paziente – riveste un ruolo fondamentale**. Occorre quindi uno sforzo maggiore da parte degli organi di informazione per spiegare e diffondere i progressi raggiunti nella conoscenza dei tumori, dei loro meccanismi d'insorgenza e, soprattutto, delle molte e raffinate opzioni di cura oggi disponibili, sempre più tagliate sul profilo del singolo paziente. **Attraverso la costruzione di reti e di canali di formazione, con il ricorso diffuso alla profilazione genetica sarà normale prendere decisioni personalizzate sulle caratteristiche dei singoli**, e confrontarsi con pazienti più informati ed esigenti.
Va riconosciuto all'industria farmaceutica gran parte del merito per le sopravvivenze che sono state guadagnate in questi anni e, seppure con logiche di maggior trasparenza, **si dovrebbe comprendere e sfruttare meglio il fatto che la ricerca farmaceutica è pur sempre mirata a intercettare e risolvere le aspettative sociali che il cancro fa emergere**.
Cosa è cambiato dunque dal famoso libro di Susan Sontag, *La malattia come metafora* (1978), iper-pessimistico e che non lasciava speranza ai malati di cancro? **Rimane il messaggio di terrore, ma iniziano a circolare credenze più positive** che vanno in parallelo con quelle negative, come si può evincere leggendo *L'imperatore del male* di Siddhartha Mukherjee (2014). Un libro interessante sulla dimensione antropologica che la percezione del cancro assume negli Stati Uniti è *Malignat. How cancer become us* di Lchlann Jain, dedicato proprio alla contraddizione nel modo in cui ragioniamo sul cancro. In particolare, Jain sottolinea la presentazione da parte di ricercatori e medici del cancro come qualcosa di ben conosciuto scientificamente, mentre invece è tutto molto incerto. Per rispondere a questa incertezza, è necessario accorciare le distanze tra scienza e società, evidenziando da un lato gli enormi passi in avanti che la ricerca medica ha compiuto negli ultimi 50 anni e dall'altro affrontando la prospettiva emotiva nella comunicazione sul cancro.

2. IL CAR-T: L'INNOVAZIONE DELL'ULTIMA FRONTIERA DELLA MEDICINA PERSONALIZZATA

INTERVISTA A ANDREA BIONDI



Andrea Biondi
Direttore Clinica Pediatrica,
Fondazione MBBM,
Ospedale San Gerardo,
Monza;
Presidente della Scuola di Dottorato DIMET,
Università degli Studi Milano-Bicocca;
Pro-Rettore per l'internazionalizzazione,
Università degli Studi Milano-Bicocca

Il CAR-T è una rivoluzione clinica e tecnologica. In che cosa consiste l'innovazione dell'ultima frontiera della medicina personalizzata?
La grande innovazione sta nell'aver dimostrato che è possibile modificare geneticamente le cellule del sistema immunitario per renderle più efficaci contro alcuni tipi di tumore. Le cellule CAR-T sono infatti linfociti T prelevati dal paziente al cui interno viene inserito un gene artificiale, che non esiste in natura, affinché esprima la **molecola CAR** (acronimo che sta per Chimeric Antigen Receptor, cioè recettore chimerico per l'antigene, ndr.). Questa molecola è costruita mettendo insieme la porzione di due molecole diverse, per questo è detta chimerica: la porzione di un anticorpo – che, come un *radar*, riconosce l'antigene, cioè il bersaglio che si vuole aggredire – e porzioni co-stimolatorie – che danno l'input al linfocita di attivarsi contro quel bersaglio e di proliferare quando lo incontrano. Proprio l'inserimento delle funzioni co-stimolatorie ha rappresentato la svolta: i CAR di prima generazione, che possedevano soltanto il *radar*, non funzionavano. Come **bersaglio** è stata individuata la molecola **CD19**, espressa in tutte le leucemie linfoblastiche acute (LLA) e in altre malattie linfoproliferative, come i linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL). Questo approccio, che è il frutto di oltre 30 anni di ricerca, ha aperto una pagina nuova della medicina: **grazie a questa rivoluzione,** per i bambini e adolescenti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) e per gli adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) che non rispondono più a nessuna terapia e hanno avuto recidive dopo il trapianto, **oggi abbiamo una possibilità di cura**.

Come si concepisce e come si prepara una terapia 'viva'?
Siamo abituati a pensare al farmaco come a un principio attivo 'confezionato' e pronto da assumere. **Con i CAR cambia completamente il paradigma**: prendiamo le cellule del paziente, le modifichiamo e queste stesse cellule vive, re-infuse, diventano il farmaco per quel paziente. Invece che di *farmaco* sarebbe **più corretto parlare di *processo***. I linfociti T vengono prima estratti dal sangue mediante una procedura chiamata aferesi; quindi sono congelati e inviati oltreoceano a un laboratorio dell'azienda farmaceutica, dove sono modificati. Una volta rientrati in Europa, devono essere analizzati – perché devono rispondere a specifici requisiti di qualità – e soltanto allora tornano al centro che ha in cura il paziente. Dopo la somministrazione, devono essere in grado di proliferare e di mantenersi attivi per diverso tempo.

Il primo bambino italiano con LLA è stato trattato proprio all'interno della Clinica Pediatrica del San Gerardo di Monza, nell'ambito dello studio registrativo ELIANA. Qual è stata la sua esperienza?
È stata una esperienza straordinariamente

positiva, legata anche al fatto che la nostra istituzione ha una lunga *expertise* nel campo delle terapie cellulari. **Questo ha portato Novartis a sceglierci come unico centro italiano per il trial clinico ELIANA**. Per la prima parte dello studio, nel 2016, abbiamo arruolato il primo bambino italiano, che si era ammalato di LLA all'età di 5 anni e non rispondeva più a nessuna cura. **Oggi quel bambino ha 10 anni e sta bene**, sebbene nella sperimentazione sia stato considerato un fallimento: a 28 giorni dalla somministrazione, infatti, le cellule CAR-T non erano più rilevabili nel suo sangue. Quella 'finestra' di remissione di malattia, però, gli ha consentito di arrivare al trapianto nelle migliori condizioni possibili. In seguito, per la seconda parte dello studio ELIANA abbiamo arruolato altri cinque bambini e adolescenti: in quattro di questi casi le cellule CAR-T si sono espanse moltissimo e hanno fatto bene il loro lavoro. Abbiamo avuto tossicità importanti, con un ricovero in rianimazione, ma al ventottesimo giorno **quattro su cinque erano tutti in remissione** e non presentavano malattia minima residua.

Cosa rappresenta questa innovazione per il futuro? Quali scenari di cura si aprono?

Ad oggi abbiamo dimostrato la possibilità di ottenere remissioni, anche nel lungo periodo, per oltre la metà dei pazienti trattati: un risultato che non possiamo raggiungere con nessun'altra terapia. Ma siamo solo all'inizio del percorso e le sfide scientifiche sono tante, prime fra tutte quelle di estendere il trattamento ad altri tumori, dal mieloma alle neoplasie solide. Una questione aperta riguarda l'utilizzo di cellule di donatori, per **rendere il farmaco immediatamente accessibile** al paziente, eliminando i lunghi tempi della preparazione e l'incognita della qualità finale del prodotto. Oltre ai linfociti T, sono poi allo studio CAR costruiti con altre cellule del sistema immunitario, come le "Cytokine-induced killer cells" (CIK) o le cellule Natural Killer. Si stanno utilizzando **altri bersagli** per ridurre la possibilità che la leucemia possa diventare resistente al trattamento perché ha perso il bersaglio contro cui il CAR è diretto. Ancora, si sta cercando di **ridurre la tossicità**, che rappresenta un problema importante e un costo aggiuntivo. Infine si stanno ricercando modalità più sicure dei vettori virali per introdurre il gene artificiale nelle cellule. E' quanto stiamo sperimentando a Monza (nei bambini) e negli adulti (a Bergamo) utilizzando cellule CIK in cui viene trasdotto in CAR CD19 con un **metodo non virale**. Un ulteriore livello di complessità è dato dalla necessità di capire quale sia il **grado di malattia ottimale** al momento della somministrazione del farmaco: se la malattia non è rilevabile, infatti, i CAR non funzionano a 'pieno regime'; nel caso contrario i CAR funzionano al meglio, ma aumenta il rischio di tossicità grave (conseguente al rilascio di grandi quantità di citochine). La ricerca guarda anche alla questione della **sostenibilità**: il problema non riguarda i bambini e gli adolescenti con LLA refrattari e recidivanti, che sono solo qualche decina, ma gli adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B, dove i numeri sono invece nell'ordine di centinaia.

Quali sforzi operativi richiede al clinico?

Come abbiamo visto, la terapia con CAR-T è profondamente diversa da qualsiasi altro trattamento. La **procedura molto complessa** che fino ad oggi abbiamo adottato per gli studi sperimentali, domani diventerà la nuova modalità di cura. **L'atteggiamento del clinico cambierà molto**: se il paziente presenta le caratteristiche idonee, dovrà accertarsi che ci sia la possibilità presso l'azienda di 'aprire uno slot' e attivare il processo, che richiede la partecipazione di tanti attori diversi, dal medico tra-

Per il futuro, sono in programma sperimentazioni cliniche per valutare se alcuni casi molto rari di LLA (nel bambino o nell'adolescente), che si dimostrano fin dall'inizio resistenti, possano trarre beneficio dal ricorso anticipato alla CAR-T therapy

sfusionista, che raccoglie le cellule del paziente, al rianimatore, per la gestione degli effetti collaterali. Questo è un punto cruciale: la sindrome da rilascio di citochine e gli eventi neurologici vanno previsti sempre fin dall'inizio. Nel tempo che intercorre tra l'invio della aferesi e il rientro dei CAR-T, inoltre, il clinico deve fare in modo che la malattia non esploda e che il paziente continui ad essere eleggibile. Questo non è un fatto scontato e bisogna prospettare – al paziente o, nel caso della LLA, ai genitori – tutte le possibili eventualità anche di fallimento fin dall'inizio.

Come si selezionano, oggi, i pazienti eleggibili alla CAR-T therapy? E nel prossimo futuro?

Attualmente i due prodotti approvati dalla FDA negli USA e dall'EMA nell'UE sono destinati a bambini o adolescenti (fino a 25 anni) con LLA e ad adulti con i linfomi diffusi a grandi cellule B che non rispondono più alla chemioterapia, dopo due o più linee di trattamento, o che hanno avuto una recidiva di malattia anche dopo il trapianto di midollo osseo. Per il futuro, **sono in programma sperimentazioni cliniche** per valutare se alcuni casi molto rari di LLA (nel bambino o nell'adolescente), che si dimostrano fin dall'inizio resistenti, possano trarre beneficio dal ricorso anticipato alla CAR-T therapy, esattamente come nei linfomi, per confrontare CAR-T con l'attuale standard di cura come seconda linea di trattamento. Per quanto riguarda la LLA in generale, bisognerà capire se sarà possibile estendere la terapia CAR-T anche ai pazienti con più di 25 anni. Inoltre, è rilevante l'aspetto della **sostenibilità economica** di questi trattamenti, che sono oggi molto costosi. Questa tecnologia ha infatti aperto prospettive completamente nuove. In un recente editoriale sulla prestigiosa rivista *Lancet Oncology*, viene richiamata la **necessità di avere dati più robusti** sul follow-up **e su un numero maggiore di pazienti** per consolidare quanto fino ad ora osservato. In questa prospettiva, sarà importante il ruolo della ricerca accademica che deve affiancarsi a quella delle aziende farmaceutiche con **l'obiettivo di rendere sempre più accessibile una nuova formidabile arma contro il cancro.**

3. I PRIMI PASSI DELLA RICERCA CHE CI HA CONSEGNATO IL CAR-T

A CURA DI
CHIARA BONINI

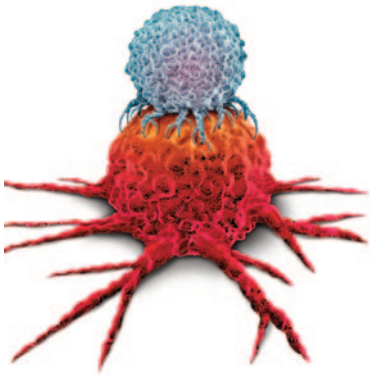
Chiara Bonini
Capo Unità di Ematologia sperimentale,
Vice Direttore della Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie infettive,
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano.

Il punto di partenza originario è stato il primo trapianto di midollo, sessant'anni fa: il primo caso in cui **una cellula divenne terapia**. Anche se oggi il trapianto di midollo è una terapia cellulare registrata e utilizzata in tutto il mondo, la strada per comprenderne tutte le potenzialità è stata lunga.

Ci siamo accorti che la cellula staminale non agiva da sola ma anche i linfociti T avevano un ruolo terapeutico contro le cellule neoplastiche. Fisiologicamente il linfocita T è preposto a difenderci da tutte le potenziali malattie che vengono dall'esterno, può difenderci anche dalle patologie che originano all'interno, come il tumore, però fa più fatica. Nel trapianto di midollo questo accade: i ricercatori videro che i linfociti T presi da un donatore sano erano in grado di fare questo lavoro contro il tumore del paziente.

Però i linfociti sono anche pericolosi perché riconoscono altri organi come pelle, fegato, intestino, originando la **GvHD (Graft vs Host Disease)**, motivo per cui non possiamo usare i linfociti da donatore senza un trapianto e bisogna comunque stare molto attenti.

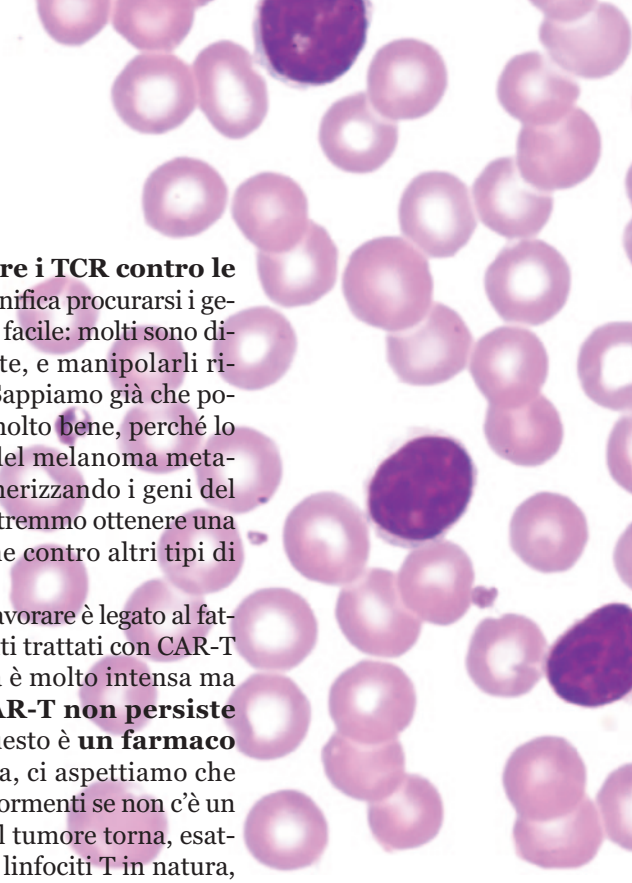
Negli anni 90 molti ricercatori hanno iniziato a chiedersi come manipolare il linfocita T per mantenere la sua capacità di mediare una risposta antitumorale e renderlo più forte: potenziare i linfociti del donatore, oppure gli stessi linfociti del paziente, o ancora usare quelli del donatore ma renderli più controllabili per gestire meglio le complicanze. **Nasce da questi ragionamenti ed esperimenti l'immunoterapia cellulare** che ha visto combinarsi nozioni, tecnologie, protocolli e conoscenze diverse, dalla biologia cellulare a quella molecolare fino all'architettura del sistema immunitario.



Gli insuccessi e le intuizioni fortunate: il bello della ricerca

Le difficoltà iniziali sono state quelle di capire abbastanza in fretta in che modo manipolare i linfociti T per renderli più capaci di fare il lavoro che interessava a noi, cioè innescare la risposta antitumorale. Occorreva manipolare il DNA dei linfociti T per inserire dei geni nuovi. Effettuare queste operazioni in laboratorio, senza uccidere i linfociti, imparando anzi a coltivarli in condizioni ottimali non è stato semplice. Poi negli anni abbiamo capito che ci sono **diversi tipi di linfociti**. Quelli della memoria immunologica sono quelli capaci di persistere più a lungo termine, e se noi manipoliamo questi abbiamo risposte antitumorali più durature e quindi più utili. Abbiamo poi dovuto capire che gene inserire e qui arriviamo al CAR. **I primi CAR non funzionavano**: i linfociti T riconoscevano sì il tumore ma poi non sapevano bene che fare, lo attaccavano timidamente e poi morivano. Si è dovuto imparare a costruirli meglio, questi CAR. Diversi gruppi americani, in parallelo, lavorando con team accademici indipendenti, sono arrivati allo stesso tipo di CAR ma per farlo funzionare è stato necessario **capire molto in dettaglio come funziona la cellula T in natura**.

L'insuccesso è uno dei cardini di funzionamento della ricerca, non va vissuto con frustrazione perché ogni errore ci guida al passo successivo e quando poi raggiungiamo il traguardo capiamo che non ci saremmo potuti arrivare in altro modo. In futuro, quando avremo dei CAR ancora più funzionali, diremo che gli attuali erano im-



perfetti, nonostante le importanti risposte cliniche che hanno permesso di ottenere. Già solo concepire l'idea che un linfocita T, che di solito riconosce i suoi target tramite il TCR (T cell receptor), potesse essere manipolato per esprimere un recettore simile al TCR ma in grado di riconoscere il tumore con un meccanismo diverso è stato un grande successo. Riuscire poi a costruire il CAR, con un primo gene, anche se era subottimale e non in grado di dare le risposte di oggi, è stata comunque un'idea straordinaria. Si è costruito qualcosa che prima non c'era e c'è la consapevolezza che un pezzettino del percorso è stato fatto e messo a disposizione del mondo scientifico. Questa è la vita del ricercatore, un passo alla volta, fino ad arrivare a una terapia che cambia la vita dei pazienti; il **successo arriva con la giusta combinazione dei pezzi di un puzzle di esperimenti**.

Il CAR-T è un traguardo e già pone nuove sfide alla ricerca

Il CAR-T ha portato la nostra attenzione sui linfociti T: ora sappiamo che **il CAR è uno dei modi con cui possiamo sfruttare i linfociti T**. I CAR-T sono ottimi e funzionano molto bene quando il target è il CD19, una proteina espressa dai linfociti B sani e anche da tutti i tumori della linea B: linfomi, leucemia linfoblastica e i loro sottogruppi.

Vedo invece più difficili da costruire dei CAR-T contro altri tipi di tumori perché il recettore chimerico vede solo le proteine che sono presenti **fuori** dalla cellula tumorale, sulla sua membrana, non riesce a guardare dentro alla cellula. Spesso però le informazioni più importanti per la crescita della cellula tumorale sono all'interno, dove normalmente arriva il TCR, il recettore che i linfociti T usano normalmente per riconoscere i loro target. **Una delle prossime sfide è rendere i T capaci di vedere tanti tumori diversi**. **Andare oltre i CAR e far funzionare i TCR contro le cellule tumorali**. Significa procurarsi i geni del TCR, e già non è facile: molti sono diversi per ogni paziente, e manipolarli richiede molto lavoro. Sappiamo già che potrebbero funzionare molto bene, perché lo si è visto nel campo del melanoma metastatico. Quindi ingegnerizzando i geni del TCR e non del CAR potremmo ottenere una terapia cellulare anche contro altri tipi di tumore.

Un altro punto su cui lavorare è legato al fatto che metà dei pazienti trattati con CAR-T **recidiva**. La risposta è molto intensa ma non duratura se il **CAR-T non persiste nell'organismo**. Questo è **un farmaco vivente**, è una cellula, ci aspettiamo che proliferi, cresca, si addormenti se non c'è un tumore, si risvegli se il tumore torna, esattamente come fanno i linfociti T in natura, ma il funzionamento non è identico a quello naturale. Sappiamo che i linfociti T non sono tutti uguali: ci sono quelli deputati alla **memoria** che persistono, mentre gli effettori non persistono; dobbiamo imparare a **scegliere quelli giusti**.

Infine in oncologia non si è mai vista la possibilità di curare un tumore con un unico farmaco. Le cellule tumorali sono molto diverse l'una dall'altra e l'instabilità genetica fa sì che la cellula cambi nel tempo e venga selezionata dall'ambiente e dall'organismo in cui si trova. Quindi è possibile – e si è osservato – che delle leucemie che hanno risposto al CAR-T recidivino senza aver più CD19: si chiama **selezione clonale** di cloni resistenti. Per cui dobbiamo immaginare di avere **tanti target** e su questi costruire **una libreria di CAR o di TCR,** comunque di linfociti T che sono stati **manipolati per vedere parti diverse delle cellule tumorali. Infondere nel paziente questi linfociti T con bersagli diversi rende** più difficile per la cellula tumorale liberarsi di tutti gli antigeni target e rendersi invisibile al Sistema Immunitario.

L'ultimo punto a nostro favore è che oggi possediamo **tecnologie di manipolazione genica più efficaci e precise** di quelle di un tempo. Non abbiamo solo i vettori virali, ma anche le CRISPR-Cas9 che applicate ai T sono molto efficaci.

In oncologia non si è mai vista la possibilità di curare un tumore con un unico farmaco. Le cellule tumorali sono molto diverse l'una dall'altra e l'instabilità genetica fa sì che la cellula cambi nel tempo e venga selezionata dall'ambiente e dall'organismo in cui si trova

4. LLA E DBLCL: LE PATOLOGIE E IL PAZIENTE ADATTO AD ESSERE SOTTOPOSTO ALLA TERAPIA CON CAR-T

4.1 LLA: IL PRIMO GRANDE SUCCESSO DEL CAR-T

A CURA DI
FRANCA FAGIOLI

Franca Fagioli
Presidente AIEOP
e Direttrice S.C.
Oncoematologia Pediatrica
e Centro Trapianti
del Presidio Ospedaliero
Infantile Regina
Margherita, Città della
salute e della Scienza,
Torino

La leucemia è la più frequente neoplasia maligna in età pediatrica con circa 33% del totale dei casi annui. **La leucemia linfoblastica acuta (LLA) costituisce l'80% dei casi di leucemie acute** con circa **450 nuove diagnosi/anno in Italia** nella fascia 0-17 anni e con un tasso di incidenza standardizzato per età nella fascia 0-14 anni di 43,5 casi per milione e nella fascia 15-19 anni di 15,1 casi per milione. La cura della leucemia linfoblastica acuta dell'infanzia costituisce uno dei più importanti successi della medicina moderna, una **storia iniziata oltre 50 anni fa, quando la probabilità di guarigione dei bambini con LLA era inferiore al 10% mentre oggi raggiunge il 90%.**

Questi successi sono stati ottenuti grazie a diversi fattori:

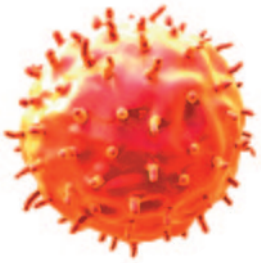
- la migliore caratterizzazione e classificazione molecolare della malattia alla diagnosi, che ha consentito l'identificazione di distinti **sottotipi genetici con diverso significato prognostico**;
- **l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche destinate a sottogruppi biologici** caratterizzati da malattia a decorso molto sfavorevole o particolarmente favorevole;
- l'individuazione di **alterazioni molecolari specifiche delle cellule neoplastiche** sulle quali è possibile intervenire con trattamenti mirati (*target therapy*) come nel caso dell'uso degli inibitori tirosino-chinasici nella terapia delle LLA con traslocazione cromosomica t(9;22);
- il miglioramento delle terapie di supporto e delle **procedure di trapianto allogenico** di cellule staminali ematopoietiche;
- l'introduzione di approcci innovativi come **l'uso della "malattia minima residua"** ovvero la "quantità" di malattia ancora presente in tempi predefiniti (g+15, g+33 e g+78 dall'inizio della terapia) che, nelle fasi precoci del trattamento, è predittiva della risposta complessiva e della probabilità di recidiva ed è risultata, insieme alla risposta al cortisone, l'unico fattore di rischio indipendente;
- **la "malattia minima residua" valutata con tecniche di immunofenotipo o biologia molecolare, è un parametro accurato per dosare la chemioterapia** in termini di aumento o diminuzione sulla base della risposta alla terapia stessa e ridurre pertanto, laddove possibile, la tossicità legata al trattamento.

Nel loro complesso tali strategie hanno permesso non solo di migliorare la sopravvivenza, ma anche di minimizzare il rischio di mortalità, morbidità e di effetti a lungo termine.

Nonostante i continui notevoli progressi in campo medico, organizzativo e assistenzia-

le, **ancor oggi la leucemia linfoblastica acuta rappresenta la prima causa di morte in oncologia pediatrica.** Continuano infatti ad esistere sottogruppi di pazienti la cui prognosi rimane infausta: il 15-20% dei bambini con LLA muore per resistenza al trattamento, per ricaduta di malattia o per sequele tardive legate alla terapia ricevuta.

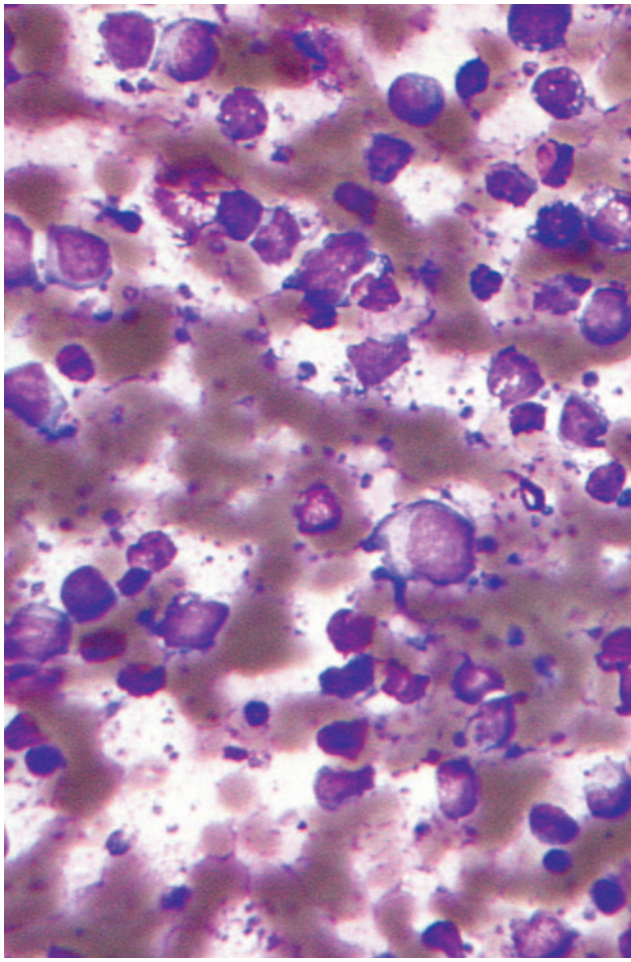
C'è poi un 15-20% di bambini con LLA che recidiva dopo la terapia di prima linea e la sopravvivenza a 5 anni in questi casi è variabile: per le LLA di tipo B, oscilla dal 25% nel caso di recidive molto precoci midollari o combinate al 60-70% per quelle extramidollari isolate, mentre per le LLA di tipo T è compresa tra il 7 e il 23%. I pazienti con malattia refrattaria sono circa il 2-4% ed hanno prognosi ancor più sfavorevole. Inoltre i **bambini con LLA ed età < 1 anno (lattanti) o 15-19 anni (adolescenti) hanno prognosi peggiore** rispetto alle altre fasce di età con una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 46% e del 57%; in particolare per gli adolescenti esiste un problema di accesso alle cure di eccellenza e di arruolamento nei protocolli clinici, infatti solo il 20% (contro il 92% dei pazienti con età <15 anni) viene trattato secondo protocolli clinici AIEOP (Associazione Italiana Emato Oncologia Pediatrica). Non da ultimo è necessario mirare a ridurre ulteriormente la percentuale dei **soggetti guariti che presenta effetti tossici tardivi** e che ad oggi è circa del 40%: questo si può realizzare attraverso la stratificazione dei pazienti in base al rischio, che permette di modulare l'intensità di cura, e con l'utilizzo di trattamenti sempre meno aggressivi e più mirati che mantengano comunque l'efficacia terapeutica.



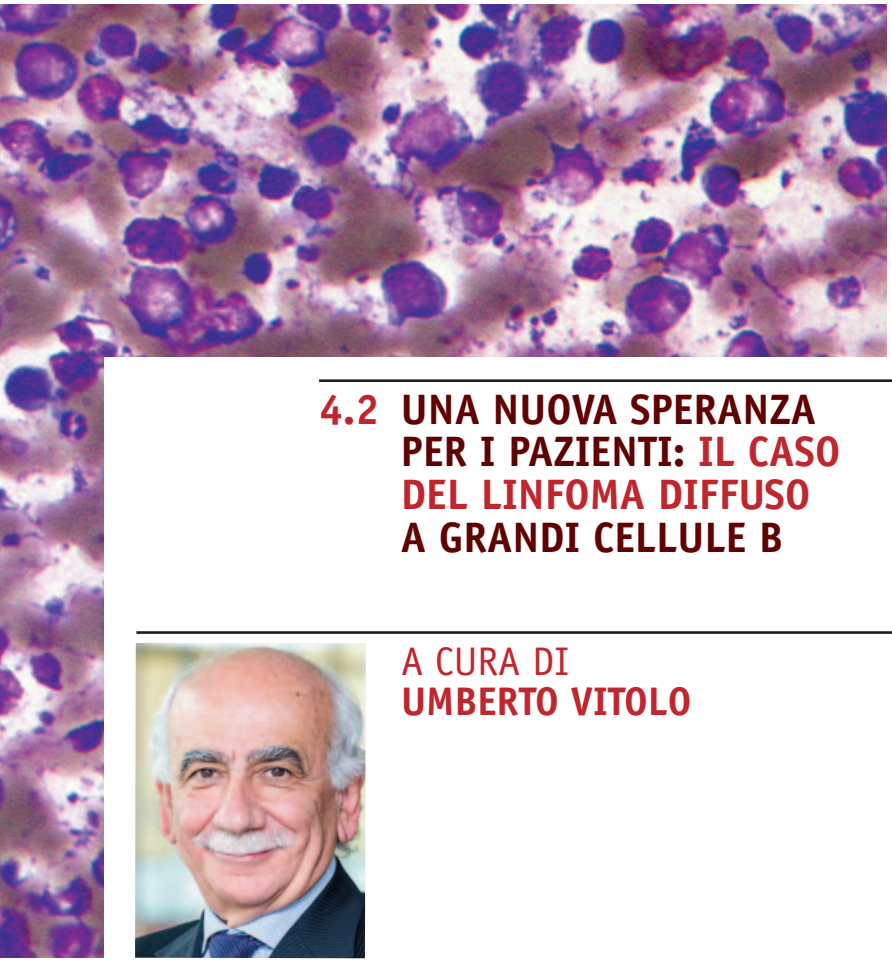
È necessario mirare a ridurre ulteriormente la percentuale dei soggetti guariti che presenta effetti tossici tardivi e che ad oggi è circa del 40%

Le possibilità offerte da CAR-T

Tra le nuove frontiere di trattamento una posizione di spicco è occupata dalla terapia genica che utilizza i **CAR-T, una delle strategie più promettenti per bambini e adulti con diagnosi di leucemia**. Si tratta di un'arma terapeutica con una straordinaria potenza antineoplastica: i linfociti del paziente vengono modificati affinché, una volta re-infusi, diventino veri e propri killer antitumorali, trasformandosi così in una sorta di **farmaco immunologico personalizzato** che ha la peculiarità, trattandosi di prodotti cellulari, di esercitare un effetto **che persiste nel tempo** e non limitato alla durata dell'emivita del farmaco stesso. **Lo studio JULIET – condotto da Novartis con tisagenlecleucel – ha dimostrato che il trattamento con CAR-T CD19 positivi in pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA recidivata/refrattaria ha dimostrato un tasso di remissione globale dell'81%**, una risposta dal carattere completo (nessuna malattia minima residua rilevata nei pazienti rispondenti) e una sopravvivenza libera da recidiva duratura al follow-up (80% a distanza di 6 mesi e 59% dopo 12 mesi). Per quel che concerne le **tossicità** emerse in corso di trattamento con CAR-T, in particolare sindrome da rilascio citochinico ed eventi di tipo neurologico, queste sono state ritenute **accettabili in una popolazione pesantemente pretrattata e senza alternative terapeutiche con finalità curativa**.



L'intero percorso terapeutico che porta al paziente il suo CAR-T è un approccio totalmente unico nel suo genere: la sfida futura è conquistarsi un ruolo anche nelle linee di trattamento più precoci e contro i tumori solidi, garantendo il massimo accesso a quei pazienti per i quali le opportunità di cura sono minime.



4.2 UNA NUOVA SPERANZA PER I PAZIENTI: IL CASO DEL LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

Umberto Vitolo
direttore dell'Unità
di Ematologia, A.O.U.
Città della Salute
e della Scienza, Torino

A CURA DI
UMBERTO VITOLO

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è una forma di linfoma non Hodgkin (LNH) molto aggressiva e **difficile da trattare**. È la forma più comune di linfoma e rappresenta il 40% dei casi di linfoma, con una incidenza, in Italia e nella popolazione occidentale, pari a 15-20 casi ogni 100mila abitanti. Circa la metà dei pazienti al momento della diagnosi ha più di 60 anni, si tratta quindi di una patologia che esordisce **nell'età adulta**, sebbene si verifichino anche degli esordi in pazienti più giovani, e interessa in egual misura uomini e donne. A causare la malattia è una mutazione nei linfociti B, che cominciano a moltiplicarsi in modo incontrollato che può causare una compromissione della normale funzionalità immunitaria e, così facendo, si indeboliscono le difese immunitarie.

L'esordio della malattia è variabile: nelle forme iniziali, meno estese, possono essere interessati i linfonodi di poche aree quali il collo, ascella o altri e possono non essere presenti sintomi; nelle forme più avanzate si possono formare delle masse linfonodali più voluminose, addominali o nel mediastino, con sintomi legati alla mancanza di fiato, dolori addominali, ostruzioni delle vie urinarie. In molti casi il linfoma può interessare anche zone extralinfatiche quali lo stomaco o l'intestino, ma la malattia può colpire tutti gli organi, ad esempio il fegato, la tiroide, il cervello, i testicoli, la mammella e altri. Il paziente spesso lamenta debolezza, astenia, febbre e può andare incontro a un dimagramento.

La **sopravvivenza** a cinque anni dei pazienti con DLBCL è di circa il 60%, ma i dati variano ampiamente in rapporto all'età e alle condizioni di salute generali del paziente. Nei pazienti sia giovani che anziani, ma in buone condizioni generali e in grado di tollerare la terapia, si può arrivare alla guarigione nella percentuale sopra indicata, mentre nei pazienti che presentano delle comorbidità, che ne possono pregiudicare l'eleggibilità ai trattamenti più efficaci, la prognosi è decisamente più infausta. A influenzare la prognosi sono molti fattori quali il sottotipo istologico, le alterazioni molecolari e l'estensione della malattia, o la presenza di specifiche localizzazioni della malattia.

Il **trattamento di prima linea** del DLBCL prevede l'associazione dell'anticorpo monoclonale rituximab alla chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone): si tratta di una terapia generalmente ben tollerata che porta a una remissione completa il 70-75% dei pazienti. A 3-5 anni il 60-65% dei casi non presenta più la malattia e si può considerare guarito. La risposta alla terapia è maggiore nei pazienti più giovani, in quelli meno gravi all'esordio, e in quanti presentano delle

specifiche alterazioni molecolari. Nonostante la sua buona tollerabilità, lo schema rituximab + chemioterapia CHOP non è indicato in pazienti che hanno più di 80-85 anni o che presentano un quadro clinico complicato da altre gravi patologie.
Del 30-35% che non ottiene benefici dal primo trattamento, circa il 30% non risponde fin dall'inizio alle terapie, e il 20-40% ricade entro i primi due anni. In questi pazienti si pone quindi la necessità di somministrare una **seconda linea di trattamento**. A fare la differenza ancora una volta è l'età e la condizione di salute: fino ai 65-70 anni di età, se non ci sono controindicazioni dovute a comorbidità, si somministra una chemioterapia ad alte dosi con successivo autotrapianto di cellule staminali; nei pazienti più anziani e con comorbidità si procede invece a una chemio-immunoterapia con rituximab con schemi diversi dal CHOP. Il successo della terapia di seconda linea varia a seconda della storia del paziente: l'autotrapianto permette una remissione della malattia solo nel 15-20% dei pazienti che non hanno risposto alla prima linea, percentuale che sale al 50% per coloro che sono ricaduti entro i primi due anni. I pazienti che non sono candidabili all'autotrapianto, invece, presentano una durata mediana della risposta alla terapia farmacologica che varia tra 6 e 8 mesi.
In caso di ulteriore ricaduta le opzioni sono davvero limitate: si può procedere a una terza combinazione di chemioterapia oppure pensare a un trapianto da donatore, una strada difficile da percorrere perché è necessario sia trovare una persona compatibile sia che le condizioni di salute del paziente siano tali da sopportare il trattamento e soprattutto che la malattia risponda alla terapia di salvataggio prima del trapianto.

Le possibilità offerte da CAR-T

In questo scenario, la terapia cellulare a base di cellule ingegnerizzate CAR-T rappresenta una chance importante di trattamento. Attualmente, infatti, **la CAR-T è autorizzata per il DLBCL nei pazienti che abbiano già provato due linee di trattamento** e che abbiano sviluppato una recidiva o una progressione della malattia. Con la terapia CAR-T i linfociti T del paziente, cellule del sistema immunitario deputate alla difesa contro i tumori, ma che in qualche modo sono state rese inefficaci dal tumore stesso, vengono ingegnerizzate in modo da riconoscere e neutralizzare le cellule che esprimono sulla loro superficie la proteina CD19, fra cui le cellule B mutate causa del DLBCL. Lo studio JULIET – condotto da Novartis con tisagenlecleucel – ha dimostrato che la terapia CAR-T ha avuto successo nel 40-60% dei casi dopo 6 mesi/1 anno dal trattamento, un tempo dopo il quale le probabilità di una ricaduta della malattia si abbassano drasticamente. Si tratta quindi, per questi pazienti, dell'**unica vera alternativa terapeutica**.
Tuttavia, **non tutti i pazienti possono essere candidati** alla terapia con CAR-T: la selezione viene fatta sulla base delle condizioni generali di salute perché il trattamento è impegnativo. In più, vista la sua complessità, è necessario che il paziente venga seguito da un team multidisciplinare – formato da ematologi specializzati nella terapia dei linfomi, specialisti del trapianto, rianimatori, neurologi, infermieri addestrati a tali terapie. Ragioni per cui sarebbe opportuno poter **selezionare i pazienti sulla base delle probabilità di risposta**.
Tale selezione potrebbe permettere di **portare la terapia CAR-T in una linea di trattamento precedente**. Se infatti si dimostrasse che le probabilità di successo dell'infusione delle cellule ingegnerizzate fossero superiori a quelle dell'autotrapianto, la nuova tecnica potrebbe essere proposta come seconda linea, da usare dopo il primo fallimento nei pazienti ad alto rischio. Questo **permetterebbe di ottimizzare il rapporto costo/beneficio** della terapia.

Sarebbe opportuno poter selezionare i pazienti sulla base delle probabilità di risposta

4.3 CAR-T: POTENZIALI SVILUPPI NELL'IMMEDIATO FUTURO

Robin Foà
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
Università La Sapienza, Roma

A CURA DI
ROBIN FOÀ

Potremmo tranquillamente dire che questo è l'anno della 'lotta immunologica' ai tumori. Dal premio Nobel assegnato proprio agli scopritori dei checkpoint immunologici, all'arrivo imminente in Italia della prima terapia CAR-T, le terapie oncologiche più promettenti si basano sul controllo immunologico del tumore.
Un meccanismo d'azione, quello delle CAR-T, estremamente potente e selettivo, ma non esente da reazioni avverse anche gravi, prima fra tutte la cosiddetta sindrome da rilascio di citochine. Ora che gli studi su pazienti con malattia molto avanzata e prognosi sfavorevole ne hanno documentato l'efficacia e portato all'approvazione per uso clinico, è importante fare alcune considerazioni pratiche sugli impieghi attuali e su quelle che saranno le probabili evoluzioni.

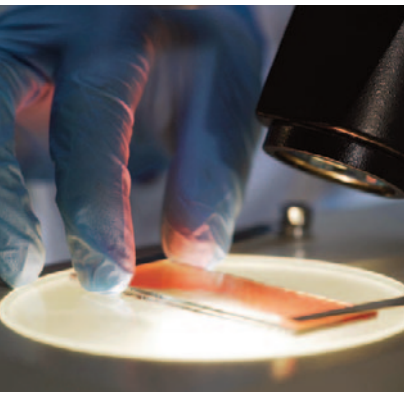
Cosa possiamo fare oggi

Attualmente, l'infusione delle CAR-T deve avvenire in ospedale. Inoltre, il paziente, trovandosi in una fase di malattia avanzata e perciò 'voluminosa', durante le settimane necessarie alla preparazione della sua dose di CAR-T 'personalizzata', deve nella maggior parte dei casi sottoporsi a ulteriore chemioterapia, spesso in ospedale, per impedire che la malattia progredisca. E dovrà rimanere in ospedale o poco distante durante le prime settimane successive alla somministrazione delle CAR-T, per consentire un pronto accesso in reparto e, ove necessario, in terapia intensiva in caso di eventi avversi. Una organizzazione impegnativa per i molti operatori coinvolti, una vera e propria CAR-T Unit, giustificata dalla mancanza di altre opzioni terapeutiche per i pazienti con le caratteristiche cliniche delle attuali indicazioni.
Questo però è solo l'inizio della storia.

Cosa faremo già domani

Come sempre accade per le terapie oncologiche efficaci, il passo successivo sarà di estendere il trattamento a pazienti con malattia meno avanzata. È verosimile che in questi pazienti si potranno ottenere maggiori tassi di risposta, riducendo allo stesso tempo la comparsa e intensità delle reazioni avverse. Agire su una malattia di dimensioni inferiori, infatti, ragionevolmente aumenta le probabilità di eradicare le cellule tumorali residue, limitando nel contempo le complicanze che sono in larga misura legate alla 'massa' tumorale. In tal senso, dovrebbe iniziare uno **studio internazionale con CAR-T su pazienti con leucemia acuta linfoblastica in remissione ematologica e con evidenza molecolare di malattia residua minima.**
È chiaro che in pazienti meno compromessi si potrà in prospettiva eseguire la proce-

dura in regime di day hospital (negli USA, per motivi legati ai costi, molti effettuano leucaferesi e reinfusione in contesti ambulatoriali), essendo di fatto la leucaferesi e la successiva infusione operazioni di per sé poco complesse.
E qui vengono spontanee alcune considerazioni: trattare pazienti con malattia piccola o minima e rendere più semplici le procedure significa, da un lato, ridurre i costi operativi e legati alla gestione delle reazioni avverse, ma, dall'altro, ampliare il numero di pazienti che potrebbero potenzialmente beneficiare di trattamenti con CAR-T e, in ultimo, far lievitare le relative spese. Se si limitasse la valutazione alla sola fase del trattamento ci potrebbe essere un problema di sostenibilità per coprire (ai costi attuali) le risorse necessarie per trattare tutti pazienti eleggibili. Va però tenuto in considerazione che se un paziente guarisce attraverso una terapia innovativa, i **costi a valle vengono a ridursi drasticamente**. Non ci sarebbero **altre terapie, recidive, ricoveri, complicanze infettive, si ridurrebbe la necessità di un trapianto allogenico di cellule staminali** o di altre terapie costose, ecc. Per non considerare la **produttività sociale di un paziente guarito**. La sfida con le nuove terapie è proprio questa: guarire più pazienti e ridurre le terapie. In ematologia d'altra parte abbiamo sott'occhio la realtà di molti pazienti, anche con leucemia acuta, guariti con terapie mirate e senza chemioterapia, e che conducono una vita normale.



Sono in corso protocolli clinici in pazienti con mieloma multiplo e inizieranno studi nel linfoma follicolare e nella leucemia linfatica cronica

Le sperimentazioni in corso

Nel frattempo, la ricerca sulle CAR-T procede rapidamente. Sono **in corso protocolli clinici in pazienti con mieloma multiplo e inizieranno studi nel linfoma follicolare e nella leucemia linfatica cronica**. Negli anni comprenderemo quanti tumori (non solo ematologici) potranno beneficiare di questa strategia innovativa e soprattutto quanto le CAR-T potranno contribuire ad incrementare i tassi di guarigione. Per alcune neoplasie ematologiche oggi è prevista una breve terapia citoriduttiva seguita rapidamente da un trapianto allogenico di cellule staminali. È ipotizzabile in un futuro uno scenario simile per le CAR-T? Ove fosse, si potrebbe sperare di **aumentare il numero di pazienti guariti riducendo drasticamente costi, complessità organizzative e tossicità**. Sono altresì in corso **studi che impiegano CAR-T allogeniche**, ottenute cioè ingegnerizzando i linfociti T **prelevati da soggetti sani**. È una prospettiva concettualmente molto interessante con due potenziali **vantaggi, uno clinico e uno economico**. La possibilità di avere **una 'banca di CAR-T'**, come già avviene per i trapianti, potrà permettere di trovare CAR-T **già prodotte compatibili con il paziente**. Questo eviterebbe i tempi di attesa (4-6 settimane) per la produzione delle CAR-T autologhe, uno dei limiti con le attuali procedure (la malattia può, nel mentre, progredire) e potrebbe rendere la terapia accessibile anche a quei pazienti che non riuscissero a fornire un campione autologo o non espandessero adeguatamente o a quelli che, dopo una prima risposta non completa, potrebbero beneficiare di una seconda infusione. Le CAR-T allogeniche, ove fattibili, avrebbero anche importanti implicazioni economiche.

Conclusioni: avanti con prudenza

In conclusione, è verosimile che la strategia delle CAR-T, che nel contempo sta studiando diverse altre formulazioni, si dimostrerà efficace in varie patologie oncoematologiche. **Siamo solo agli albori di una possibile rivoluzione terapeutica e sono quindi doverose note di cautela**. Con le approvazioni attuali, quali saranno i risultati e gli effetti a distanza? Potremo arrivare a trattare pazienti con malattia piccola o minima? Quanti potranno guarire? Vedremo recidive a distanza? Solo quando avremo dati più certi e a lungo termine potremo apprezzare appieno la portata di questa entusiasmante nuova avventura frutto, ancora una volta, dell'avanzamento della conoscenza e delle tecnologie. Occorre quindi cautela dando informazioni corrette per non ingenerare speranze eccessive ai tanti pazienti e alle loro famiglie che stanno lottando battaglie ardue, ma che devono trarre conforto da questi importanti avanzamenti.

5. BISOGNI NON CLINICI DEL PAZIENTE E DEI FAMILIARI: PRIMA, DURANTE E DOPO

5.1 LE ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO DEI PAZIENTI PER RISOLVERE I BISOGNI NON CLINICI DEI MALATI

Felice Bombaci
Responsabile Gruppi AIL Pazienti (Associazione Italiana contro le Leucemie, i Linfomi e il Mieloma).

INTERVISTA A FELICE BOMBACI

Dottor Bombaci quando pensiamo a pazienti pediatrici con LLA recidivante o adulti con DLBCL r/r siamo di fronte a nuove opportunità di cura piuttosto complesse. Quali bisogni emergono in queste situazioni?

Fatti i dovuti distinguo per specifiche esigenze legate all'età (l'allontanamento dal contesto scuola o lavoro, rispettivamente), inizierei col dire che sono comunque **pazienti reduci** da molte terapie e indagini diagnostiche, che hanno quindi già messo a dura prova la partecipazione attiva dei familiari. **La famiglia è sempre coinvolta**, sia emotivamente, sia dal lato pratico, perché il malato non può essere abbandonato, e qui insorgono tutte le problematiche non prettamente di competenza clinica che ricadono fortunatamente sul supporto di associazioni come AIL.

Si riferisce alle criticità logistiche-organizzative che trovano risposta nelle case di accoglienza?

Precisamente e anche, direttamente e indirettamente, al supporto psicologico. **Le case di accoglienza sono indispensabili per permettere a questi malati, che non hanno risposto ai precedenti cicli di cure, di recarsi presso i centri specializzati** abilitati a somministrare le terapie come il CAR-T, **e di soggiornare nelle immediate vicinanze del centro per tutto il tempo necessario**. **Il malato**, anche quando adulto, **non può affrontare questo percorso da solo** e, in ogni caso, non potrebbe rimanere ricoverato per settimane o mesi. Quindi quando un paziente si sposta dalla sua città di residenza lo fa insieme ad un famigliare che lo accompagna e i **costi** economici che deve fronteggiare sono enormi: il costo per gli spostamenti del/dei familiari e per il soggiorno durante il periodo di permanenza nei pressi del centro, per esempio, e questo periodo non ha una durata predeterminata. A questi costi sommiamo il mancato stipendio perché il **caregiver**, nella migliore delle ipotesi, sarà in aspettativa non retribuita; se invece è un lavoratore autonomo molto semplicemente deve rinunciare alla sua attività. Il paziente adulto ha spesso già perso il proprio lavoro. Capite bene che senza le case di accoglienza solo pochi potrebbero compiere questa trasferta.

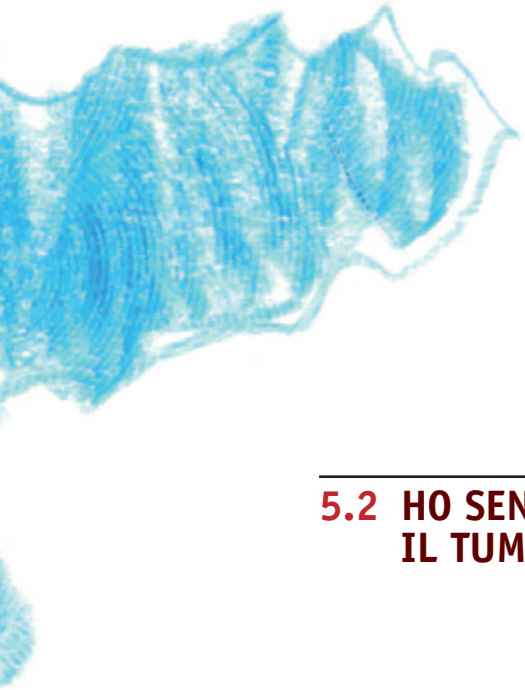
Perché parla di supporto psicologico diretto e indiretto?

ll paziente, sia esso un bambino o un adulto, e i suoi familiari, genitori, fratelli e sorelle, moglie o marito, figli, hanno bisogno dell'aiuto di uno psicologo per sopportare il carico di disperazione che certe diagnosi e certi fallimenti terapeutici inevitabilmente portano con sé. La **figura dello psiconcologo** non è sempre presente nei centri ematoncologici e laddove manca viene direttamente ingaggiata da AIL, per seguire il paziente e la sua famiglia, dentro e fuori dall'ospedale.

Indirettamente perché nel momento in cui una **famiglia viene accolta in una vera casa**, dove abitano altri familiari di pazienti, si trova in un ambiente psicologicamente affine ed accogliente, e questo è già un grande beneficio. **C'è condivisione** con gli altri genitori e/o caregiver e la possibilità di ricreare un contesto di vita simile a quello che si aveva a casa propria, senza lasciarsi sopraffare dalla malattia. **Avere la possibilità di ricostruire un quotidiano fuori dall'ospedale** è di grande aiuto per tollerare, sia psicologicamente sia fisicamente, il carico delle terapie e dei controlli ravvicinati.

Adulti e bambini avranno anche esigenze diverse. AIL come interviene?

In realtà quello che stiamo osservando adesso, grazie ai progressi delle cure, è un problema dell'adulto che poi anche il bambino guarito si ritrova a fronteggiare una volta cresciuto. Si tratta dello stigma che il cancro porta con sé e che mina l'inserimento o il reinserimento nella società dei survivors. La scienza ha ormai parificato l'aspettativa di vita dei sopravvissuti a quella dei soggetti che non hanno avuto un tumore, invece **la società ancora non ha fatto questo percorso**. Accade così che gli ex pazienti hanno difficoltà ad ottenere un mutuo, a rinnovare la patente, a essere presi in considerazione per un lavoro. **Abbattere questi pregiudizi sarà la nuova sfida delle associazioni pazienti**.



5.2 HO SENTITO UNA VOLTA DEFINIRE IL TUMORE NEI BAMBINI UNO TSUNAMI

Angelo Ricci
Presidente FIAGOP (Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica).

A CURA DI
ANGELO RICCI

L'immagine dell'onda **gigante che travolge ogni cosa** rende bene l'idea di quello che accade in una famiglia **quando il cancro viene diagnosticato al proprio figlio**. Tutta la famiglia si ammala con lui: ogni cosa perde importanza, tutto si focalizza sul bambino o sull'adolescente che si trova a combattere contro una malattia che, nonostante tutti i progressi, è ancora strettamente collegata al concetto di morte e fa ancora molta paura. **Emerge qui l'importanza del sostegno psicologico per il bambino e tutta la sua famiglia**.
Sin dalla presa in carico del bambino l'aspetto psicologico deve essere tenuto debitamente in conto. Già il solo fatto di essere ricoverato in ospedale – col radicale cambio di abitudini che ne consegue - ed essere oggetto di pratiche più o meno invasive comporta una sofferenza. **Lo stress emotivo viene acuito dall'ansia che i genitori, nonostante tutti i loro sforzi, non riescono a nascondere**.

Presentare la diagnosi con le parole giuste

La comunicazione della diagnosi e del processo terapeutico è un passaggio potenzialmente destabilizzante per l'intera famiglia, per questo deve avvenire con le modalità e le parole adatte che solo uno **psicologo** espressamente formato sa trovare: **genitori in grado di comprendere ed accettare la diagnosi**, per quanto grave essa sia, **saranno a loro volta in grado di aiutare il figlio** ad affrontare la malattia, la cura e le pratiche terapeutiche, non raramente invasive e dolorose, che questa comporta.
Naturalmente, anche al paziente deve essere effettuata una comunicazione di diagnosi adeguata all'età e alle competenze del soggetto. Non meno importanti sono le **problematiche comportamentali** che spesso i pazienti manifestano **nel corso delle cure** ma che caratterizzano anche i **genitori** i quali tendono a diventare **iperprotettivi da un lato e accondiscendenti** in ogni cosa, dall'altro.
Non si può trascurare **l'impatto che la malattia ha sulla vita sociale** del bambino e in particolare del ragazzo o della ragazza che vede interrotta la frequenza a scuola, ridotte (se non annullate) le relazioni con gli amici, le attività sportive, **radicalmente cambiati i rapporti con i fratelli o le sorelle**.
Un aspetto non marginale, causa di un sentimento di inadeguatezza e di impotenza, è la necessità di fare delle scelte di percorso terapeutico come quella del centro di cura o l'adesione - o meno - ad una sperimentazione clinica. Infine, non si può dimenticare che il percorso di terapia può comprendere anche **delle ricadute, col bagaglio di sentimento di sconfitta** che esse si

Pazienti e genitori adeguatamente sostenuti e preparati sono in grado di diventare protagonisti del percorso di cura

portano appresso.
Nei genitori si possono manifestare **depressione, senso di colpa** a volte personale a volte ribaltato sul coniuge, **frustrazione per non sentirsi più in grado di proteggere il proprio figlio**.
Tutto il lungo percorso di malattia comporta uno stress continuo, sia per il paziente che per l'intera sua famiglia e questo stress non deve essere trascurato, per evitare il rischio di complicazioni psicologiche ed emotive.

Intercettare i bisogni emotivi e facilitare le relazioni

È fondamentale che lo staff terapeutico sia integrato con personale altamente qualificato per **prendersi cura degli aspetti psicologici ed emotivi**, in grado di riconoscere bisogni che spesso non sono neppure espressi chiaramente dai soggetti coinvolti e di dare le risposte giuste a quei bisogni. Servono perciò professionisti in grado di facilitare le relazioni e **contribuire ad instaurare un rapporto di fiducia tra l'équipe medica e la famiglia, e all'interno della famiglia stessa**; pronti a fornire il giusto supporto emotivo e psicologico, ad ascoltare e a dare risposte che non prevarichino i ruoli né medici né genitoriali. **Pazienti e genitori adeguatamente sostenuti e preparati sono in grado di diventare protagonisti del percorso di cura** e, liberati per quanto possibile da sensi di inadeguatezza e di colpa, possono contribuire con convinzione e sicurezza alla gestione della malattia del proprio figlio, anche nei periodi più critici, dando così luogo a quella che da qualche tempo si chiama "alleanza terapeutica" tra tutti gli attori coinvolti.
Per tutti i motivi sin qui elencati **le Associazioni di Genitori riunite in FIAGOP** (Federazione Italiana Associazioni Genitori in Onco-Ematologia Pediatrica, www.fiagop.org) **considerano lo psico-oncologo figura indispensabile dell'équipe curante**, e da sempre si sono battute perché il suo ruolo venisse riconosciuto.
Va detto che AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica www.aieop.org), che costituisce la rete nazionale che si prende cura di bambini e adolescenti con leucemia o cancro, condivide questo punto di vista e di conseguenza nei diversi centri di cura lo psico-oncologo è membro del team, discute i casi, si prende cura dei pazienti e delle famiglie e in qualche caso anche dei volontari, chiudendo così in qualche modo il cerchio.
Che poi gli psicologi continuino in gran parte ad essere pagati dalle Associazioni anziché essere assunti in organico dalle aziende ospedaliere è uno di quei misteri italiani ai quali non si riesce a dare una risposta sensata.

SECONDA PARTE

Una roadmap per l'accesso alla terapia

1. CAR-T TEAM: IL VALORE IMPRESCINDIBILE DELL'ÉQUIPE MULTIDISCIPLINARE

A CURA DI
FABIO CICERI

Fabio Ciceri
docente ordinario
di Ematologia,
Università Vita-Salute
San Raffaele,
Direttore, U.O. Ematologia
e Trapianto di Midollo,
IRCCS Ospedale
San Raffaele, Milano

La terapia genica con CAR-T rientra nell'ambito più generale delle terapie cellulari e si è sviluppata come expertise particolare del trapianto di midollo osseo. È dalla lunga esperienza nel campo dei trapianti, infatti, che si sono evolute e mutuate le conoscenze alla base delle terapie con CAR-T, ed è in questo settore della medicina che troviamo tutti gli specialisti coinvolti nella presa in carico del paziente con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B e il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) trattato con CAR-T.

Ematologi in prima linea

Il percorso con CAR-T comincia dall'indicazione terapeutica: cioè dall'identificazione di un paziente che ha un bisogno di cura che non può essere soddisfatto con le terapie disponibili o il trapianto, e per il quale **CAR-T rappresenta una possibilità**. Nel caso della LLA sarà un ematologo pediatra o un ematologo esperto nelle leucemie, mentre nel caso del linfoma potrà essere un ematologo o un oncologo esperti in linfomi. Infatti, data la ultra-specializzazione che si ha oggi, le figure che si occupano di ematologia possono essere molto diverse, tanto che all'interno degli ospedali l'Ematologia è organizzata per aree di competenza (come, per esempio, l'Unità Linfomi): per ciascuna di queste aree vi è un responsabile che coordina tutte le attività che vi afferiscono. **Il medico ematologo, quindi, è quello che "ci mette la faccia"**, perché riconosce il bisogno e si assume la responsabilità di indicare al paziente la terapia CAR-T come una opzione di cura. Si tratta di un passaggio delicato, perché il rischio di creare false speranze è alto, soprattutto oggi che siamo invasi da nuovi trattamenti non sempre accessibili.

L'ematologo trapiantologo, il trasfusionista responsabile della raccolta delle cellule e crio-preservazione

La seconda figura coinvolta nel percorso è il **Responsabile del Programma Trapianto**, all'interno del quale viene realizzata la terapia con CAR-T. Qui si gestisce tutto quello che ha a che fare con la rete di identità e custodia del paziente e del prodotto. Si tratta di procedure standardizzate già presenti nel sistema dei trapianti. In questo senso, il fatto di lavorare con i CAR non comporta nulla di diverso da quello che si fa decine di volte al giorno per i pazienti trapiantati.
La terza figura è il **medico trasfusionista** responsabile della raccolta dei linfociti tramite aferesi, una tecnica che permette di ottenere le cellule che ci interessano dal sangue periferico. Quello che otteniamo alla fine del processo è una sacca da 300 millilitri che contiene miliardi di linfociti: il materiale di partenza per costruire i CAR.
A questo punto si incontra il **medico responsabile del Laboratorio di Crio-preservazione**. Ai due o tre tecnici che ci lavorano. La sacca con i linfociti deve infatti essere conservata a meno 90 gradi centigradi nel vapore di azoto e spedita in una dryship (un contenitore cilindrico di un metro di altezza e mezzo di diametro che garantisce 5 giorni di conservazione) negli Usa. Le cellule vengono scongelate, manipolate geneticamente, coltivate in vitro per essere espanse (moltiplicate) e poi nuovamente congelate per essere spedite al centro italiano. Qui, il Laboratorio di Crio-preservazione fa rientrare la sacca con i linfociti in-

gegnerizzati nel circuito, esattamente come avviene in molti altri casi di trapianti, in cui il midollo arriva da un altro centro.

Il paziente è eleggibile?

Quando abbiamo finalmente il prodotto all'interno del sistema, viene valutata l'eleggibilità del paziente – che è una cosa molto diversa dal porre l'indicazione – al trattamento con CAR-T. Tra la prima valutazione e il rientro dei CAR, infatti, passa oltre un mese: un periodo lungo per questi pazienti, le cui condizioni potrebbero essere cambiate e le persone potenzialmente candidabili potrebbero non essere più realmente eleggibili a ricevere i CAR-T.

La gestione delle complicanze: neurologo, cardiologo e rianimatore

Nel momento in cui i linfociti T modificati vengono re-infusi entrano in gioco diversi altri attori oltre al medico trasfusionista: in particolare il **neurologo, il cardiologo e il rianimatore**. È infatti fondamentale essere pronti a gestire le possibili complicanze, come la sindrome da rilascio di citochine e gli eventi neurotossici associati alla terapia, che possono essere severi e potenzialmente mortali. Il trattamento intensivo del paziente, necessario in questi casi, è già previsto nel Programma Trapianti: quello che cambia nei pazienti trattati con CAR-T è la rapidità con cui si presentano ed evolvono questi eventi, per cui il paziente può andare incontro a un quadro di compromissione in poche ore. **Lo staff deve essere preparato a intervenire tempestivamente e a prendere decisioni rapidamente**.

Se tutto va per il meglio e si ottiene una risposta alla terapia, il paziente viene inizialmente seguito da un medico esperto nei trapianti e poi affidato per il follow up nuovamente all'ematologo che aveva posto l'indicazione iniziale. I dati essenziali dell'intero percorso vengono registrati da un **data manager**, che dovrà anche trasferirli in un registro europeo che è stato reso d'obbligo dall'agenzia EMA per le aziende farmaceutiche produttrici dei CAR-T.

Qui serve un CAR-T Team

È facile a questo punto capire perché sia stato proposto che i primi centri a partire in Italia con la terapia CAR-T dovessero essere i **Centri Trapianto certificati a livello internazionale e con una ottima esperienza** nella gestione delle forme più complesse di trapianti da donatore: non è una condizione sufficiente, ma è senza dubbio fondamentale. Quello che serve affinché tutto funzioni è un ***coordinamento funzionale*** altamente regolato secondo procedure standardizzate, e una ***integrazione multidisciplinare strutturale***. Come abbiamo visto, le figure che si incontrano in questo percorso hanno infatti competenze specifiche – come la raccolta tramite aferesi, la manipolazione delle cellule e la gestione delle complicanze – e sono tutte necessarie, ma nessuna risolutiva se presa singolarmente. Insomma, la terapia con CAR-T la si fa tutti insieme o non la si può fare e la multi-disciplinarietà è assolutamente imprescindibile. La proposta è di creare in questi centri un **CAR-T Team**, cioè uno **staff specializzato e preparato insieme a gestire il paziente, in un percorso specifico di formazione continua.** Questo staff deve includere tutte le figure citate, e in particolare ematologo esperto di patologia, ematologo trapiantologo, medico trasfusionista, neurologo, cardiologo e rianimatore. Alla base deve esserci una alleanza reale, profonda, direi "fisiologica".

2. ORGANIZZAZIONE E PROGRAMMAZIONE: UNA SFIDA DA VINCERE CON IL CONTRIBUTO DI TUTTI

INTERVISTA A ANDREA URBANI

Andrea Urbani
Direttore Generale
della Programmazione
Sanitaria,
Ministero della Salute

Garantire il rapido accesso alle terapie innovative richiede sforzi organizzativi e un'oculata programmazione economica. Sono queste le sfide poste dalle più recenti terapie personalizzate. Come risponde il nostro sistema?

È ormai noto a tutti che se si vuole continuare a garantire l'universalità del nostro Sistema Sanitario è fondamentale facilitare la traduzione dei progressi scientifici innovativi in tecnologie che soddisfino adeguate normative, velocizzino l'accesso dei pazienti a terapie efficaci, sicure e che siano, altresì, economicamente sostenibili, riallocando così le risorse in modo più strategico ed equo e creando un reale valore per il sistema salute.

L'introduzione dell'innovazione responsabile di solito implica una serie di processi collegati e sovrapposti tra loro che necessitano di una forte leadership e responsabilizzazione; un coinvolgimento sin dall'inizio degli stakeholder interessati; la garanzia di tempo necessario e flessibilità per l'implementazione, un finanziamento dedicato con programmazione di risorse di personale dedicate e preparate al cambiamento; monitoraggio e feedback tempestivo dell'implementazione. Infine, sostegno politico per la diffusione completa su scala nazionale. Tutto questo in un'ottica che tenga conto esplicitamente delle prospettive e delle aspettative del paziente.

Da questo punto di vista, **il nostro ordinamento ha da tempo avviato un percorso di progressivo riconoscimento e di valorizzazione dell'approccio di Health Technology Assessment (HTA)** che già incide sul meccanismo di determinazione dei Livelli Essenziali di Assistenza in sanità. In base alla legge di stabilità 2016, la Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA si avvale infatti delle valutazioni di HTA su tecnologie sanitarie e biomediche e su modelli e procedure organizzative al fine di aggiornare i LEA e individuare le condizioni di erogabilità o le indicazioni di appropriatezza. Altresì importante, in questo senso, è la realizzazione di una rete volontaria tra le autorità nazionali preposte alla valutazione delle tecnologie sanitarie, prevista dalla Direttiva 2011/24/UE recepita nel nostro ordinamento, e attuata proprio con applicazione dell'approccio HTA.

Con quali criteri si pianifica lo stanziamento delle risorse necessarie per accogliere l'innovazione portata dalle nuove terapie avanzate?

In un contesto di risorse limitate, è necessario che l'ingresso dell'innovazione nel Sistema Sanitario sia disciplinato attraverso un percorso che ne garantisca efficacia, sicurezza e sostenibilità, assicurando al tempo stesso la rivalutazione di interventi obsoleti per il loro disinvestimento. Oggi, **l'impegno comune a tutti i Paesi industrializzati è quello di lavorare per garantire ai cittadini l'accesso a servizi**

sanitari di buona qualità indipendentemente da dove essi vengano erogati, tramite reti integrate che sono sempre più necessarie soprattutto rispetto a malattie rare e patologie che richiedono altissime tecnologie (come i trapianti), mobilità sanitaria, accesso tempestivo ai farmaci innovativi anche in campo oncologico, e uno sviluppo delle innovazioni in medicina secondo l'approccio HTA.
L'ambito farmaceutico è ricco di innovazioni che consentono un continuo miglioramento delle possibilità di cura dell'essere umano. **Oggi e nei prossimi 10 anni ci troviamo e ci troveremo in una fase di lancio di nuove molecole che avranno un grande impatto sulla vita di ognuno di noi**. In un futuro prossimo avremo a portata di mano farmaci molto efficaci ma allo stesso tempo costosi: la sfida odierna è quella di non lasciare indietro nessuno, malgrado la presenza di una popolazione sempre più anziana e polimorbida e dunque a una domanda sempre più ampia di cura. Si dovrà garantire che i costi dell'accesso dei pazienti alle nuove terapie riescano a remunerare gli investimenti necessari per svilupparle.

Da questo punto di vista quali sono le azioni che avete previsto per preparare l'ormai prossimo arrivo della terapia CAR-T in Italia?
Al fine di definire un'adeguata programmazione delle risorse si sta provvedendo a stimare il fabbisogno, rispetto alle malattie curabili attraverso il ricorso alla terapia CAR-T. Al momento parliamo di un pool di pazienti eleggibili composto da circa 60/70 pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni con leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria, recidivata post-trapianto o in seconda o successiva recidiva e circa 700 pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato e refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.
Per curare questi pazienti, dovranno essere definiti a livello centrale i requisiti specifici per erogare il trattamento, con il supporto di AIFA e del Centro Nazionale Trapianti. Sulla base dei requisiti, le regioni, in condivisione con il Ministero della Salute, si organizzeranno per selezionare i propri centri. Quindi, dovranno essere individuati gli standard di personale, attrezzature, sale, laboratori, ambulatori, UO di terapia intensiva, camere per la de-

Oggi e nei prossimi 10 anni ci troviamo e ci troveremo in una fase di lancio di nuove molecole che avranno un grande impatto sulla vita di ognuno di noi

genza che dovranno avere i centri di riferimento, al fine di aumentare l'attuale capacità di presa in carico di ciascun centro, fino ad arrivare a curare un numero di pazienti per centro sufficiente a soddisfare la richiesta di cura.
Sarà altresì necessario formalizzare un vero "CAR-T cell team interdisciplinare" con figure dedicate che siano adeguate come numero e competenze e ricorrere ad un'adeguata formazione. Queste terapie potranno essere somministrate esclusivamente presso adeguate e qualificate strutture ospedaliere e da medici opportunamente istruiti al loro utilizzo e a condizione che le stesse strutture possano gestire le eventuali reazioni avverse. A motivo di ciò si **rende necessario disegnare un percorso di introduzione e di monitoraggio ad hoc attraverso la stesura di Linee Guida specifiche** che definiscano le caratteristiche della terapia, i centri italiani competenti per la somministrazione del farmaco, nonché l'impatto economico sul SSN.

Sarà possibile preparare il Paese affinché la dispensazione del CAR-T sia distribuita in modo eterogeneo sul territorio? Oppure sarà necessario, almeno in una prima fase, convogliare pazienti e risorse in pochi centri super-specializzati?

In questi anni le Regioni stanno provvedendo a dare attuazione al Decreto Ministeriale n. 70/2015 che propone una revisione del modello assistenziale ospedaliero, prevedendone l'integrazione con il settore dell'assistenza territoriale e richiamando espressamente la necessità di garantire l'erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, qualità e sicurezza. Da questo punto di vista, la **riorganizzazione delle reti ospedaliere secondo il modello hub e spoke offre la possibilità di attuare un buon livello di efficientamento del sistema**: accentrando le tecnologie più costose e le prestazioni a maggior complessità assistenziale all'interno di poli di eccellenza, e riallocando le tecnologie e gli interventi a minore complessità presso gli ospedali di base.
Venendo alla domanda, attualmente i centri interessati alla terapia CAR-T sono quelli che hanno i requisiti previsti per l'esecuzione dei trapianti allogenici e, in base agli attuali modelli organizzativi, ciascun centro è in grado di curare al massimo 2 pazienti al mese, per un totale quindi di circa 24 pazienti all'anno (mesi estivi inclusi). Come già detto, **le norme di riferimento e le evidenze scientifiche suggeriscono l'opportunità di accentrare le prestazioni assistenziali più avanzate, caratterizzate da un maggior grado di specializzazione professionale, all'inter-**

Si rende necessario disegnare un percorso di introduzione e di monitoraggio ad hoc attraverso la stesura di Linee Guida specifiche che definiscano le caratteristiche della terapia, i centri italiani competenti per la somministrazione del farmaco, nonché l'impatto economico sul SSN

no di un numero ridotto di poli selezionati, e rispondenti a specifici requisiti di qualità e sicurezza, sia sul piano organizzativo sia sul piano delle dotazioni tecnologiche. Certamente, il consolidamento delle conoscenze e la progressiva diffusione di queste tra gli attori del sistema, unitamente all'evoluzione del progresso tecnologico, potranno verosimilmente consentire, nel futuro, l'erogazione delle prestazioni in sicurezza ed appropriatezza anche presso quei centri che mostrano, oggi, un profilo di cure non adeguatamente parametrato sulle esigenze di tali pazienti.

Ecco, il futuro. Con quali stratagemmi riusciremo a garantire che le enormi opportunità presentate dal CAR-T vengano colte appieno?

È previsto che nei prossimi anni questo tipo di terapia si dimostri efficace in altre malattie ematologiche o addirittura in neoplasie solide. La chiave di volta potrebbe stare in un **cambiamento, a livello europeo, che inviti gli Stati membri a rendere quanto più possibile omogenee le proprie procedure di definizione del prezzo e rimborso dei farmaci e che sperimenta, tramite l'Agenzia Europea dei Medicinali, nuove modalità di autorizzazione all'immissione in commercio.**

Al momento AIFA, oltre ad avviare le procedure per negoziare con le case farmaceutiche coinvolte nell'immissione in commercio del farmaco ed il relativo prezzo, sta verificando la percorribilità di introdurre nell'ambito del progetto IT-DRG, un nuovo DRG dedicato a questa procedura qualora la stessa non si riuscisse ad assimilarla (in termini di assorbimento risorse e quindi di tariffa) ad un DRG già esistente che remuneri tale procedura in ambito di ricovero ospedaliero, o di introdurre la parte di terapia eseguibile in ambulatorio nel nomenclatore della specialistica ambulatoriale con una tariffa dedicata. In entrambi i casi, ad occuparsene dovrà essere la Commissione Lea individuando anche la copertura finanziaria. Sarà necessario prevedere oltre ai sopracitati standard che i centri di riferimento dovranno avere, anche la modalità di finanziamento di queste terapie così costose. In questo senso, oltre ai fondi già esistenti sui medicinali innovativi e sui medicinali oncologici innovativi, ulteriori finanziamenti sono stati previsti dalla legge di bilancio 2019 che stabilisce una spesa di 5 milioni di euro destinata agli IRCCS della Rete oncologica impegnati nello sviluppo delle nuove tecnologie antitumorali CAR-T.

3. ACCESSO ALLE TERAPIE CAR-T E SOSTENIBILITÀ: LE SFIDE PER IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE

A CURA DI
FABRIZIO GIANFRATE

Fabrizio Gianfrate
Professore
di Economia Sanitaria

È vera innovazione solo quando i suoi vantaggi sono per tutti" Non lo diceva Marx o il sub-comandante Marcos, ma uno dei padri per antonomasia del capitalismo, l'Henry Ford inventore dell'industria dell'auto e sua emblematica quintessenza. **Difficile immaginare qualcosa di più innovativo e di beneficio per l'intera collettività di una terapia per patologie importanti**, capace di allungare la sopravvivenza (OS) o il tempo libero da malattia (PFS), magari a vita. Sono un ottimo esempio le nuove terapie di riprogrammazione cellulare CAR-T.

Un percorso ad hoc per accelerare la disponibilità e l'accesso

La CAR-T rappresenta oggi la frontiera delle cure più innovative. Alcune di esse hanno già ricevuto l'approvazione regolatoria da parte di FDA ed EMA, pertanto ne è al vaglio la rimborsabilità e l'attribuzione del relativo prezzo in carico alle sanità pubbliche dei vari Paesi. Tra i grandi Paesi UE finora è stata finalizzata solo dal Regno Unito. Un processo di market access, come quello della definizione del prezzo e della rimborsabilità, viene condotto attraverso **metodologie e percorsi diversi nei vari Paesi**, che vengono sviluppati e decisi dai singoli Stati e ai quali la normativa UE lascia totale indipendenza in merito.
Tuttavia, nonostante la rilevante variabilità tra i vari Paesi, i diversi processi si riconducono, in essenza, nella **valutazione del beneficio clinico ed economico sul quale definire il prezzo**, e le condizioni, al quale ogni sanità pubblica rimborserà la terapia, da concordare con l'Industria proprietaria in quel processo decisionale basato sulla negoziazione tra le due parti.
Un processo decisionale con **tre obiettivi**:

1) rendere disponibile il farmaco alla collettività in modo pienamente equo ed il più presto possibile;
2) ragionare nell'ottica della sostenibilità delle risorse pubbliche e della loro migliore distribuzione;
3) remunerare il produttore consentendogli il reinvestimento dei profitti a generare ulteriore innovazione promuovendone il circolo virtuoso.

Si tratta di un triplice obiettivo, spesso ideale, da leggere come un fine a cui aspirare: un limite asintotico a cui tendere ma che con ogni probabilità non sarà mai completamente raggiungibile.

Per la terapia CAR-T il processo negoziale di assessment richiede un approccio specifico e dedicato per le peculiarità del trattamento. Partendo da una di esse, che è cruciale: una sola somministrazione, efficacia per sempre. Un approccio terapeutico rivoluzionario che, tuttavia, richiede di rivedere in modo altrettanto innovativo anche le modalità di attribuzione del prezzo e della rimborsabilità da parte dei singoli Paesi, a partire dal nostro. **Quanto e come rimborsare una simi-**

Che prezzo ipotizzare allora per una terapia che risolve la malattia per sempre?

le terapia? Prima di rispondere bisogna considerare anche la domanda cruciale posta alla base: quanto valutare un anno guadagnato grazie ad essa? Anzi, in questo caso, visti i risultati clinici, quanto valutare una vita guadagnata?

Non esiste un prezzo alto o basso ma il prezzo che si è disposti a pagare (Bain); nel nostro caso che è disposto a pagare il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), ovvero noi come collettività, attraverso l'istituzione preposta, l'AIFA.

Nelle sanità pubbliche solo il NICE inglese ne formalizza una soglia, circa 40.000 GBP per QALY, "prezzo" per anno di vita indicizzato alla variazione della correlata qualità della vita. Questo prezzo è comunque inferiore a quello di fatto pagato pressoché in tutto il mondo per le terapie più innovative, dall'ambito onco-ematologico alle malattie rare: qualche decina di migliaia di euro l'anno per paziente, a fronte di un beneficio clinico di alcuni mesi di prolungata sopravvivenza o ritardata progressione della malattia.

I parametri da considerare e i modelli innovativi per il rimborso delle nuove terapie

Se oggi le sanità pubbliche pagano diverse decine di migliaia di euro per un anno di vita in più, **che prezzo ipotizzare allora per una terapia che risolve la malattia** per sempre? Questo è il vero cuore della questione. A complicarla ulteriormente c'è il carattere "one shot" della terapia: una sola somministrazione efficace per sempre. La logica dovrebbe essere: spendo molto oggi ma eviterò i costi delle terapie future, nella più lineare valutazione farmaco economica sia di budget impact (spendo oggi e risparmio molto di più domani) che di costo-efficacia (chi più spende di farmaci meno spende di sanità pubblica). Ma ci sono aspetti specifici che le caratteristiche della terapia CAR-T potrebbero introdurre.

L'impatto immediato assai oneroso, con però un beneficio "lifetime", può far ipotizzare una rateizzazione del pagamento dal SSN all'industria dilazionata in vari anni, con rate anche a scalare e con un piano di pagamento e/o ammortamento modulato secondo accordi definiti durante la negoziazione con AIFA. Non solo, i pagamenti negli anni potrebbero es-

Un pagamento differito e dilazionato di consistente entità richiama l'attenzione anche al potenziale ruolo di intermediari finanziari, le banche, capaci di acquisire il debito pluriennale del SSN anticipando subito l'intera cifra all'industria, venendo così incontro alle loro esigenze di gestione contabile e finanziaria di cassa e competenza

sere legati al mantenimento della risposta da parte del paziente: rate successive pagate solo se la terapia "one shot" continua a funzionare come previsto negli anni successivi. Ovvero si paga la rata successiva solo se l'efficacia del trattamento è confermata. **Uno schema "outcome based"**, come quelli già largamente adottati e gestiti attraverso i registri web AIFA e di cui l'Italia è meritoriamente all'avanguardia nel mondo.
Un pagamento differito e dilazionato di consistente entità richiama l'attenzione **anche al potenziale ruolo di intermediari finanziari**, le banche, capaci di acquisire il debito pluriennale del SSN anticipando subito l'intera cifra all'industria, venendo così incontro alle loro esigenze di gestione contabile e finanziaria di cassa e competenza. Oppure anche, come ho sentito in qualche gruppo di lavoro internazionale su prezzo e rimborsabilità a cui partecipo regolarmente, la possibilità delle sanità pubbliche di rimborsare queste terapie one shot – lifetime pagando le industrie con titoli di Stato a medio-lunga scadenza (facile la battuta sul loro rating quindi sull'affidabilità).
Certo, **una valutazione del reale valore del beneficio clinico ed economico** di una terapia altamente innovativa per definirne prezzo e rimborsabilità dovrebbe essere condotta includendo tutte le voci concorrenti nell'intero percorso diagnostico-terapeutico del paziente.
Non solo il costo dei farmaci, quindi, ma l'intero set di beni e servizi, visite, diagnostica, ospedalizzazioni (soprattutto, dato il suo costo giornaliero pari ad un hotel di lusso), ecc. a cui serve ricorrere, nel "disease management": i PDTA sui quali definire i reali costi per il SSN, standard, ciò che in molti confondono ancora assurdamente col prezzo ballerino della famigerata siringa. O, appunto, con la sola spesa per i medicinali.

Le nuove sfide per il SSN i
n termini di sostenibilità

Insomma, **queste terapie sono rivoluzionarie, anche nel richiedere diverse modalità di valutazione, attribuzione e gestione di prezzo e rimborsabilità**. Dove appunto non esiste un prezzo alto o basso ma il prezzo che si è disposti a pagare, nel rapporto tra forze e debolezze fisiologiche di chi compra, il SSN pseudo monopsonista, e chi vende, l'industria pseudo monopolista, grazie all'innovazione come driver del processo, remunerando il beneficio incrementale di salute apportato. Un beneficio di cui chi vende, il proprietario, chiede legittima remunerazione e che chi compra "non può non" mettere a disposizione delle collettività che rappresenta.
Con la salute che non ha prezzo che costa ci

Si direbbe, quindi, che in confronto a tutte le altre voci di spesa dello Stato, la quota di spesa per i farmaci risieda incredibilmente in basso nel ranking delle priorità pubbliche. Un 500esimo della spesa pubblica.

Occorre applicare il proverbiale principio del "Rasoio di Occam": aumentare le risorse per i farmaci, riallocandole o dall'intera spesa pubblica, o da dentro la sanità, o dallo stesso settore farmaceutico.

sono dei miglioramenti clinici straordinari irrinunciabili da mettere a disposizione della collettività, almeno in un Paese sufficientemente avanzato, ma che vanno adeguatamente pagati, nella fisiologica ed intrinseca contraddizione del farmaceutico nel dovere far convivere l'economia di mercato dei comparti economico-produttivi con l'economia pianificata della spesa pubblica.
Trattare un paziente oncologico una dozzina di anni fa costava al SSN qualche centinaio di euro. Oggi costa diverse decine di migliaia, domani ne serviranno alcune centinaia di migliaia. Questo per l'offerta. Su una domanda per anzianità da record (negli anni '50 c'era un over65 ogni tre under15, oggi è l'esatto contrario), rompendo il vecchio equilibrio tra demografia, crescita economica e redistribuzione che aveva permesso l'espansione dei servizi sociali nei modelli di welfare (inglese – Beveridge o tedesco – ordoliberalismo) bisogna riaffrontare la situazione, abbandonando un concetto di redistribuzione oggi demodè e non funzionale. L'aspetto positivo è che **il problema è affrontabile per tempo**: la domanda è prevedibile, leggendo le curve demografiche ed epidemiologiche, così come l'offerta. I farmaci di domani sono già ben noti in anticipo essendone i tempi di sviluppo superiori ai dieci anni (horizon scanning). Insomma, della sostenibilità dei farmaci prodigiosi di domani, urge occuparsi inderogabilmente ed ineluttabilmente oggi.
Tuttavia, c'è una condizione di partenza inderogabile: l'adeguata entità delle risorse pubbliche disponibili per l'assistenza farmaceutica e in particolare delle terapie più innovative. La soluzione non è negli arzigogoli bizantini dell'attuale sistema di tetti, payback e co. parcellizzati tra loro tra vincoli centrali e responsabilità locali, a loro volta incrociate tra loro, con tutti i penosi codazzi giudiziari mai davvero risolti. Ma più lineare e semplice, occorre applicare il proverbiale principio del "**Rasoio di Occam**": aumentare le risorse per i farmaci, riallocandole o dall'intera spesa pubblica, o da dentro la sanità, o dallo stesso settore farmaceutico. Ad esempio, con il loro "delisting" dalla rimborsabilità, i vecchi farmaci da 10 cent al giorno peserebbero sul portafoglio del paziente un pugno di euro al mese ma libererebbero nell'insieme almeno 3 miliardi l'anno da destinare ai farmaci innovativi, rendendone più agevole e meno critica la loro disponibilità.
Vale la pena ricordare che oggi **i farmaci innovativi costituiscono la voce di spesa di sanità pubblica strutturalmente più sotto finanziata in rapporto alla domanda**, notevolmente al di sotto delle medie UE e OCSE. Con tutta la spesa farmaceutica che pesa solo un quarantesimo - 20,9 miliardi - della spesa pubblica italiana - 837 miliardi - meno dei big OCSE. Assorbe solo un punto e rotti di PIL, l'1,2% della nostra ricchezza, ma come ruolo e importanza nella collettività ne vale molto di più. I farmaci più innovativi da noi **costano in media il 20% meno dei big OCSE**, assorbendo solo lo 0,4% della spesa pubblica complessiva (3,5 miliardi su 837 miliardi) e il 17% della spesa sanitaria pubblica. La metà di questa spesa, 1,7 miliardi, viene utilizzata solo per i farmaci contro l'epatite C. E ne usiamo, a due anni dall'approvazione, il 35% meno degli altri Big UE sebbene in questi Paesi costino parecchio di più.

Si direbbe, quindi, che in confronto a tutte le altre voci di spesa dello Stato, la quota di spesa per i farmaci risieda incredibilmente in basso nel ranking delle priorità pubbliche. Un 500esimo della spesa pubblica.
Sono così poco importanti per l'Italia e gli Italiani, pure sempre più anziani? O sono sbagliate le priorità di spesa assegnate? Forse una riflessione in merito andrebbe finalmente fatta.

4. VERSO UN CAR-T NETWORK? LA RETE DI ALLEANZA CONTRO IL CANCRO COME MODELLO PER ACCOGLIERE LE INNOVAZIONI IN ONCOLOGIA

INTERVISTA A RUGGERO DE MARIA

Ruggero De Maria
Istituto di Patologia Generale,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
Presidente di Alleanza Contro il Cancro (ACC)

Alleanza Contro il Cancro (ACC) **è la rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) oncologici**. È stata costituita dal Ministero della Salute con i 6 istituti oncologici pubblici esistenti nel 2002, a cui si sono aggiunti negli anni l'Istituto Superiore di Sanità, altri 19 IRCCS, l'Italian Sarcoma Group, Il CNAO di Pavia e l'Associazione Italiana dei Malati di Cancro. Ha un Consiglio Direttivo che prende le decisioni strategiche ed è strutturata con dei Comitati che si occupano delle attività istituzionali e con dei Working Group che portano avanti i progetti di ricerca.
L'intervista a **Ruggero De Maria, presidente ACC**, aiuta a contestualizzare questo modello virtuoso alla luce delle continue evoluzioni dell'oncologia medica.

Alleanza Contro il Cancro rappresenta oggi un modello: quali vantaggi offre in termini di innovazione e organizzazione?
Il cardine operativo di ACC sono i **Working Group** e la chiave del loro successo è determinata dalla capacità di **fare sinergie e massa critica tra i ricercatori dei vari istituti**. Questa interazione in rete rende gli istituti ancora più competitivi, perché ciascuno di essi mette a disposizione le proprie competenze, strutture e tecnologie innovative per **fare ricerca insieme** e curare i pazienti della rete nel miglior modo possibile. La sfida per noi è quella di **coniugare l'innovazibilità** e fare in modo che il SSN possa rispondere alle aspettative del cittadino di poter essere assistito con le migliori terapie.

La disponibilità della terapia CAR-T porrà da subito numerose sfide da dover affrontare per il sistema Italia. Quali sono le più critiche dal suo punto di vista?
Questa è proprio una delle sfide che stiamo affrontando. La terapia con CAR-T non è paragonabile a nessuna altra terapia oncologica. Richiede competenze nuove, non previste nel percorso formativo degli oncologi medici. È una tecnologia culturalmente più vicina alle expertise degli ematologi che, per altro, sono stati i primi a potervi accedere dato che le uniche terapie CAR-T approvate finora sono rivolte contro le leucemie e i linfomi della serie B. La terapia CAR-T è riuscita a salvare bambini e adulti che non avevano alcuna possibilità di sopravvivenza con le altre terapie disponibili. Tuttavia, **richiede competenze nuove e capacità di gestire degli effetti collaterali molto diversi da quelli prodotti dalle altre terapie oncologiche**. Pertanto, oltre alla criticità derivante dai costi molto elevati, per garantire una diffusione delle terapie CAR-T occorre affrontare **seri problemi organizzativi e logistici**. Dato che siamo ancora all'inizio, è evidente che nei prossimi anni la ricerca avrà un ruolo fondamentale. Se pensiamo che in atto sono approvate solo due terapie CAR-T, per altro molto simili, e che queste terapie avranno probabilmente un costo molto elevato

Per creare nuove CAR-T è necessario avere una expertise a 360 gradi, che vada dalla conoscenza precisa di tutti i processi immunologici, alla biologia dei tumori, alle biotecnologie più avanzate

anche in un paese come l'Italia che vuole continuare a coprire le spese mediche dei propri cittadini, si comprende quanto diventerà fondamentale che gli istituti più avanzati si dotino della capacità di produrre al proprio interno le CAR-T, per condurre trial clinici innovativi a costi contenuti. Questa è la strada che sta percorrendo l'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, uno degli IRCCS di ACC, e che potrebbe diventare un percorso comune ad altri IRCCS della rete se si riuscirà a reperire le risorse. Un investimento in ricerca sui trial clinici CAR-T nel nostro Paese potrebbe portare ad un considerevole risparmio per il SSN. A questo proposito, è di questi giorni una buona notizia che giunge dai lavori parlamentari sulla legge di bilancio. In Commissione Bilancio, infatti, è stato approvato **un emendamento che assegna 5 milioni di euro al Ministero della Salute per la ricerca degli IRCCS di ACC***. Ulteriori 5 milioni sono destinati a programmi di prevenzione dei rischi cardiovascolari che saranno condotti dalla rete cardiologica degli IRCCS.

In questo contesto, è ipotizzabile la creazione di una "rete CAR-T" (CAR-T Network), una rete di centri altamente specializzati all'interno delle reti oncologiche attuali?

Alleanza Contro il Cancro ha un Working Group di immunoterapia che si sta occupando primariamente di ottimizzare la terapia con i cosiddetti inibitori dei checkpoint immunologici, costituiti da anticorpi che rimuovono il blocco spesso presente nei linfociti T dotati di attività antitumorale. Tuttavia, all'interno di ACC ci sono una decina di istituti che fanno ricerca sulle CAR-T e che stiamo cercando di mettere in rete per aumentarne la competitività. **Per creare nuove CAR-T è necessario avere una expertise a 360 gradi**, che vada dalla conoscenza precisa di tutti i processi immunologici, alla biologia dei tumori, alle biotecnologie più avanzate. Si comprende facilmente, quindi, **quanto sia vantaggioso il lavoro di rete in questo settore**. Se questo emendamento sul finanziamento della ricerca sulle CAR-T verrà confermato nella approvazione finale della legge potremo partire da subito con il programma.

La rete CAR-T può essere un valido strumento per condividere le migliori pratiche cliniche dei centri che disporranno della tecnologia?

Certamente. In un primo tempo stiamo pensando soprattutto a creare massa critica sulle biotecnologie necessarie per la creazione

* Ndr: il finanziamento è stato poi confermato nella versione definitiva della legge di bilancio approvata in Parlamento.

La missione di ACC prevede anche il supporto al territorio attraverso la definizione di modelli innovativi di gestione e presa in carico dei pazienti oncologici

di nuove CAR-T, ma presto ci occuperemo anche degli aspetti più clinici. Non appena verranno introdotte in Italia le due terapie CAR-T autorizzate dall'EMA per alcune leucemie e linfomi a cellule B, Kymriah e Yescarta, si porrà la necessità di condividere le esperienze cliniche e cercare di ottimizzare le terapie, sia per quanto riguarda l'efficacia, sia per gestire e minimizzare gli effetti collaterali. **Sarà un processo che dovrà coinvolgere gli operatori del settore in tutto il Paese**. Sarà fondamentale il lavoro e le indicazioni che verranno dall'AIFA e dal Ministero della Salute. Gestire questo tipo di innovazione clinica richiede impegno e operazioni di sistema.

E, a tendere, per divulgare modelli virtuosi di gestione e presa in carico del paziente sul territorio?

La missione di ACC prevede anche il **supporto al territorio attraverso la definizione di modelli innovativi di gestione e presa in carico dei pazienti oncologici**. Quando vengono introdotte delle procedure terapiche molto innovative, come quelle basate sull'infusione di CAR-T, è di fondamentale importanza il saper creare un sistema adeguato alla presa in carico del paziente. Occorre quindi divulgare una metodologia di gestione dei pazienti trattati con queste terapie molto innovative. ACC offrirà sempre un supporto al Ministero della Salute per la formazione e la gestione dell'innovazione sul territorio. **È molto importante cercare di trasferire al meglio le informazioni sulle opportunità che offrono questo tipo di tecnologie della salute e valutare l'impatto che l'innovazione avrà sulla gestione e la presa in carico del paziente**. In quest'ambito è **fondamentale il rapporto con le Regioni**, perché sono loro che si trovano a gestire direttamente l'innovazione della salute sul territorio. Anche se queste terapie devono essere somministrate in strutture ospedaliere altamente specializzate, il paziente deve poter essere assistito prima e dopo la terapia cellulare anche in strutture meno avanzate, ma adeguate alla cura delle patologie meno rilevanti. Tuttavia, anche la gestione di patologie relativamente semplici in pazienti trattati con CAR-T potrebbe rivelarsi molto più complessa rispetto alla cura dei pazienti ordinari. Occorre pertanto **attuare una formazione sul territorio** che permetta ai medici di base e degli ospedali periferici di comprendere la fisiopatologia associata a questo nuovo tipo di terapie cellulari.

Stampa: Str Press, Pomezia
Gennaio 2019

I QUADERNI DI quotidianosanità.it

18

TERAPIA GENICA

ALLEANZA PER IL CAR-T

Quotidiano Sanità edizioni

www.qsedizioni.it
www.quotidianosanità.it

Contributo non condizionante

NOVARTIS