

DOSSIER

La rinascita della terapia genica

Questa strategia terapeutica è finalmente una realtà. Ora la sfida è quella della sua piena accessibilità

L'idea visionaria di intervenire alla radice delle malattie genetiche fornendo alle cellule di un paziente una copia funzionante del gene difettoso è diventata una solida realtà. Ma per arrivare a questo traguardo ci sono voluti del tempo e l'ostinazione degli scienziati. La prima formulazione dell'idea di usare i geni come farmaci risale a una cinquantina d'anni fa, le prime prove cliniche agli anni novanta. Tuttavia, a fronte di grandi aspettative in ambito terapeutico, i risultati delle prime sperimentazioni sono stati spesso deludenti, se non peggio. I primi entusiasmi, infatti, si sono drammaticamente scontrati con alcuni eventi gravi e anche fatali registrati negli studi clinici. Oggi quella fase critica è superata. I ricercatori stanno affrontando con successo molti ostacoli tecnici che avevano frenato a lungo lo sviluppo di queste terapie avanzate, come dimostra la disponibilità di diversi vettori e di varie tipologie di intervento. E in tutto questo la comunità scientifica italiana ha un ruolo di rilievo mondiale. Ma per rendere queste terapie pienamente accessibili ai pazienti serviranno anche sforzi di carattere organizzativo, regolatorio ed economico. Non basterà l'impegno degli scienziati.

La redazione

Ana Carolina è stata sottoposta a terapia genica per curare la leucodistrofia metacromatica, una malattia rara degenerativa. Questo approccio terapeutico, somministrato all'Istituto San Raffaele -Telethon per la terapia genica di Milano, ha corretto il difetto genetico responsabile della malattia.



LA RINASCITA DELLA TERAPIA GENICA

Finalmente maggiorenni

Conquiste, sfide e prospettive dei farmaci
più complessi mai sviluppati

di Luigi Naldini



Luigi Naldini è direttore dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (SR-TIGET) di Milano e professore dell'Università Vita-Salute San Raffaele. È pioniere nello sviluppo e nell'applicazione di vettori lentivirali per terapia genica e ha contribuito all'avanzamento dell'editing genomico per terapia cellulare e terapia genica. Ha ricevuto vari riconoscimenti internazionali.

Leon, Jaber, Valeria, Timofei, Neijy, Ewan, Mohamad e Arshida. Sono otto bambini con la sindrome di Hurler arrivati da tutto il mondo all'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (SR-TIGET) di Milano per ricevere una terapia sperimentale per la loro rara malattia. Nel novembre 2021, un articolo sul «New England Journal of Medicine» ha descritto i primi risultati positivi a due anni dal trattamento.

Chiamata anche mucopolisaccaridosi di tipo IH, questa malattia metabolica compromette crescita e sviluppo cognitivo e può portare a morte entro l'adolescenza. È dovuta a mutazioni del gene per un enzima deputato alla degradazione dei glicosaminoglicani, zuccheri che accumulandosi nelle cellule possono danneggiare vari organi, soprattutto scheletro e sistema nervoso. Tramite un vettore virale, la terapia genica fornisce una copia funzionante del gene alle cellule staminali emopoietiche, le progenitrici degli elementi del sangue, prelevate dai pazienti stessi. Dopo la modifica, le cellule sono reinfuse e ritornano nel midollo osseo per rimanere potenzialmente per il resto della vita. Attraverso il sangue, la loro progenie raggiunge tutti gli organi e dà origine a cellule capaci di smaltire i metaboliti tossici.

A due anni di distanza i bambini stanno bene: hanno acquisito nuove competenze motorie e cognitive, sono cresciuti in statura, presentano meno rigidità articolare e opacità della cornea. Il monitoraggio dovrà proseguire nel tempo, per verificare che gli effetti positivi siano duraturi e non insorgano eventi avversi a lungo termine. I primi dati, però, sembrano indicare un nuovo successo della terapia genica, oggi strategia di punta tra le terapie avanzate, nonostante un'ardua partenza. Già alcune decine di terapie geniche sono state autorizzate per l'uso commerciale in Europa o negli Stati Uniti per il trattamento di malattie genetiche rare e alcuni tumori. Altrettante sono prossime all'approvazione e sono sempre di più quelle che entrano in sperimentazione clinica. Ed è già arrivata in clinica la nuova frontiera della terapia genica, basata su tecniche di *editing* genetico.

L'idea visionaria di intervenire alla radice delle malattie genetiche fornendo alle cellule di un paziente una copia funzionante del gene difettoso non è nuova. È stata proposta ormai cinquant'anni fa, mentre le prime prove cliniche risalgono agli

anni novanta. A fronte di grandi aspettative, però, i risultati delle prime sperimentazioni sono stati spesso deludenti, soprattutto per la scarsa efficienza dei primi vettori. Nel 1999 un ragazzo con una rara malattia metabolica sottoposto alla terapia genica morì a seguito di una grave reazione infiammatoria al vettore. Pochi anni dopo, alcuni pazienti trattati con successo con una terapia genica sperimentale per un'immunodeficienza primaria svilupparono una leucemia: questo grave effetto avverso è dipeso dall'inserzione casuale del vettore nei pressi di un gene coinvolto nella crescita cellulare (oncogene) e che, se alterato, può portare a una trasformazione tumorale.

Oltre al dramma di pazienti e famiglie, per ricercatori e finanziatori è una doccia gelata. Gli entusiasmi si raffreddano e molti abbandonano il campo. Altri - tra cui Fondazione Telethon - decidono che vale la pena proseguire, tornando però sui propri passi e cioè in laboratorio, per mettere a punto nuovi vettori più sicuri ed efficaci.

Dal virus HIV ai vettori lentivirali

I vettori sono gli strumenti fondamentali della terapia genica, veicoli che portano nelle cellule bersaglio il gene di interesse con le sequenze necessarie per farlo esprimere. Oggi l'80 per cento dei vettori impiegati, in clinica e nelle sperimentazioni, è di tipo virale: si basa su virus modificati affinché perdano la capacità di replicarsi, mantenendo quella di entrare nelle cellule bersaglio e consegnare al loro nucleo il proprio carico di informazioni genetiche. Chiave del processo è far sì che nelle cellule usate per produrre il vettore le particelle virali vengano «ingannate» durante l'assemblaggio e impacchettino il gene terapeutico al posto di quelli virali. Una volta entrato nella cellula bersaglio, il virus si comporta come un benefico cavallo di Troia: invece di asservire



Controlli successivi alla terapia per Ana Carolina. Qui è con Margherita Levi, del programma di accoglienza per le famiglie dei pazienti che arrivano all'SR-TIGET.

la cellula conquistata alla produzione di nuovi virus, le «dona» informazioni genetiche terapeutiche. I virus più usati per costruire vettori sono i lentivirus e gli adeno-associati (AAV).

I vettori lentivirali (LV), nel cui sviluppo e applicazione terapeutica l'SR-TIGET ha sempre svolto un ruolo di leadership mondiale, sono derivati da uno dei virus più temibili che conosciamo: l'HIV, responsabile dell'AIDS, «addomesticato» per conservarne l'alta capacità di infettare cellule umane ma reso incapace di replicarsi. Del virus originale i vettori lentivirali mantengono la capacità di integrarsi in modo efficiente nel genoma dell'ospite: questo garantisce sia un'espressione duratura del gene terapeutico, sia la sua duplicazione e trasmissione alla progenie.

Questi vettori sono usati soprattutto nella terapia genica *ex vivo*, in cellule staminali emopoietiche e linfociti T (cellule del sistema immunitario) che, una volta somministrati, si replicano dando origine a nuove cellule modificate. Un rischio possibile è che, integrandosi, il vettore attivi un oncogene o, più raramente, interrompa la sequenza che codifica per un oncosoppressore (un gene che frena lo sviluppo tumorale). Rispetto alla prima generazione di vettori integranti, con i vettori lentivirali questi rischi si sono molto attenuati. Gioca a favore la progettazione avanzata del vettore, che ne limita il rischio di influenzare l'espressione dei geni contigui all'integrazione e la naturale tendenza dell'HIV a inserirsi su tutta l'estensione di un gene e quindi spesso lontano da porzioni regolatorie. Fondamentale nella creazione di vettori più sicuri è stato anche lo sviluppo di metodi per map-

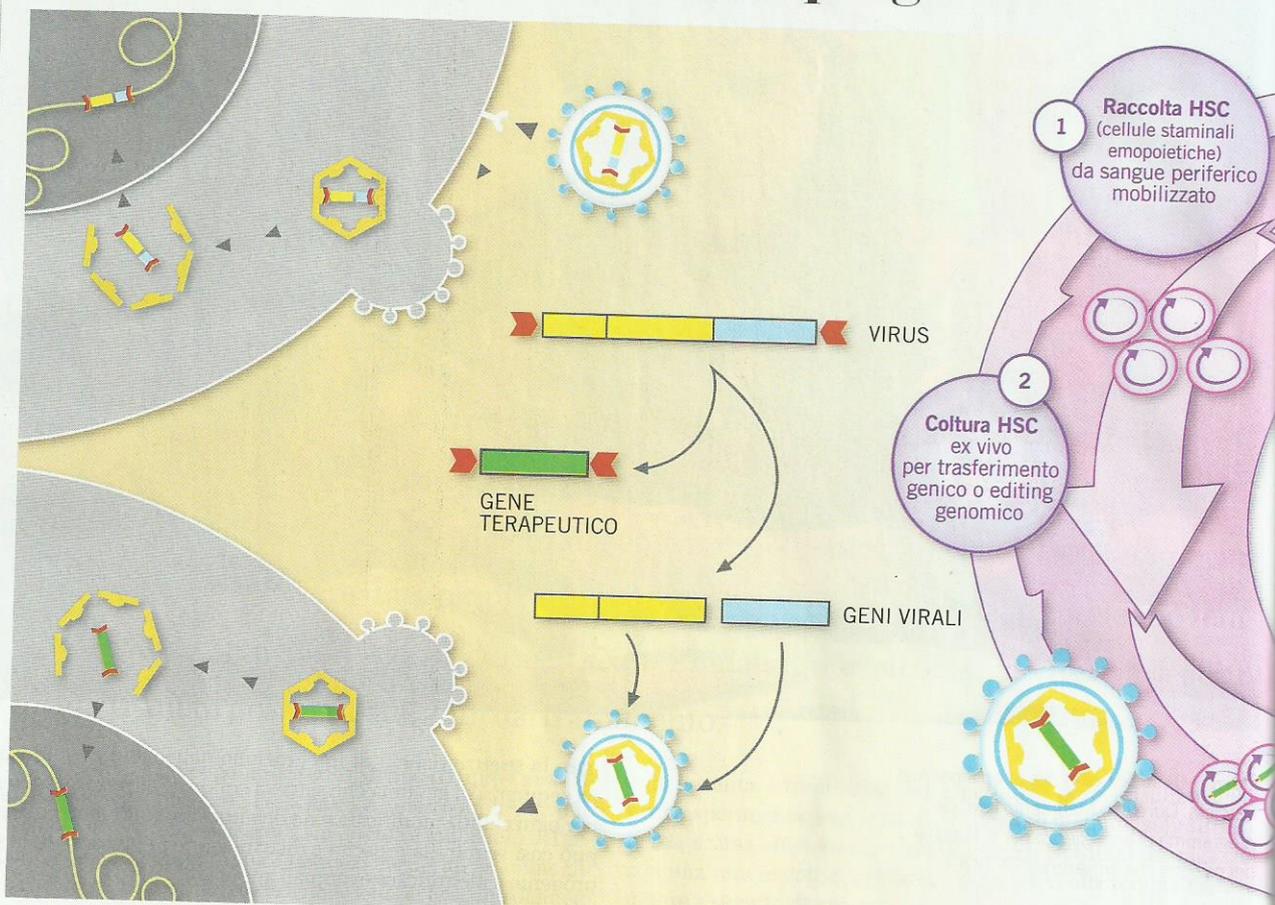
pare lo spettro dei siti di integrazione nelle cellule modificate. La sequenza di genoma che si trova contigua al vettore è diversa per ogni cellula modificata e ne diventa l'identikit molecolare: si può così seguire la crescita e distribuzione nei tessuti della sua progenie e identificare eventuali anomalie.

I vettori di tipo AAV

I vettori di tipo AAV si prestano invece molto bene alle applicazioni *in vivo*, per inoculo diretto in un organo (come il cervello) o per via endovenosa. Poiché il virus di partenza è piccolo, non patogeno e poco incline a causare infiammazione, questi vettori sono considerati molto sicuri e adatti alla somministrazione diretta nel paziente. Una volta entrati in una cellula, tendono a rimanervi nel nucleo come elementi genetici indipendenti (episomi) e di rado si integrano nel DNA. Per questo presentano meno rischi di innescare una trasformazione tumorale, ma hanno anche il limite di essere adatti solo a tessuti che rimangono quiescenti: con la divisione cellulare, gli episomi verrebbero progressivamente diluiti fino a scomparire. La loro natura di piccole particelle virali non rivestite da membrana si presta ad accogliere varianti diverse sia naturali sia artificiali della proteina di rivestimento (capside): questo permette di indirizzarli verso uno specifico organo bersaglio, spesso il fegato, il cuore o i muscoli scheletrici.

Un altro limite degli AAV è la scarsa capienza: possono trasferire solo geni di piccole dimensioni rispetto, per esempio, a quelli accolti dagli LV. Dal punto di vista clinico, poi, un'altra difficoltà deriva paradossalmente dalla loro origine da un virus non patogeno e comune, contro cui molti individui hanno già sviluppato una immunità: questo può portare all'immediata inattivazione del vettore da parte di anticorpi neutralizzanti oppure a una ri-

Come funziona la terapia genica



Nella terapia con vettori lentivirali, il primo passo è la costruzione del vettore (*sopra*) che porta nelle cellule bersaglio il gene di interesse. Questo è caricato al posto dei geni virali grazie all'inserimento tra sequenze del genoma virale (*freccie rosse*) che ne consentono anche l'integrazione nel genoma dell'ospite. Poi si può procedere in due modi. Nella terapia *ex vivo* (*a fronte*), le cellule del paziente sono prelevate, modificate geneticamente con l'ingresso del vettore virale e reinfuse nel paziente. In quella *in vivo*, il vettore è inoculato nell'organo di interesse. Così si corregge il difetto genetico causa della malattia.

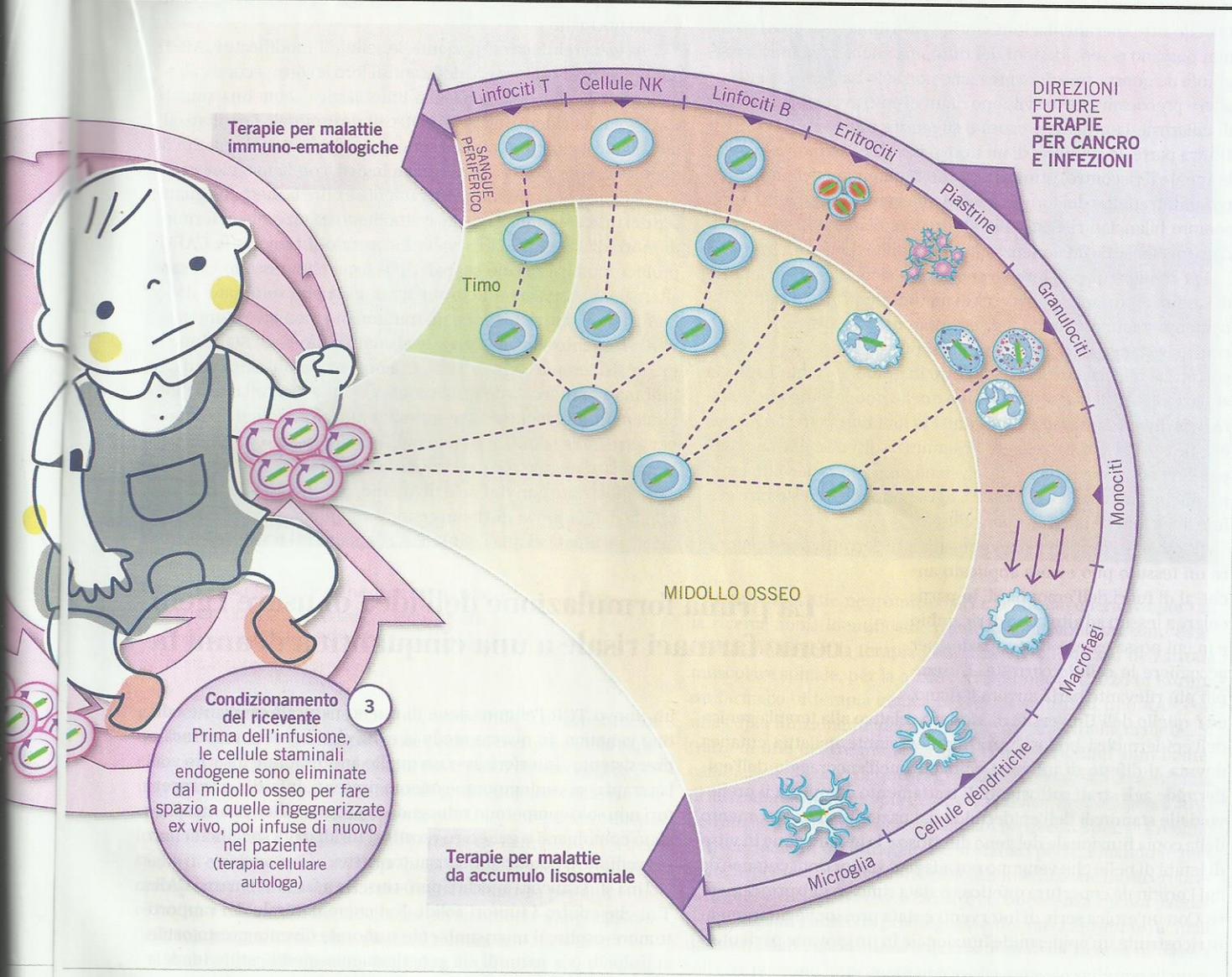
sposta cellulare contro le cellule modificate, rendendo inefficace la terapia. Su questo fronte la ricerca è molto attiva e si stanno sviluppando vettori capaci di evadere il riconoscimento immunologico. Inoltre le cellule trasdotte, cioè «infettate» dal vettore virale incapace di replicazione, sono riconoscibili dal sistema immunitario solo finché i componenti del capsido non vengono eliminati: per prevenirne il rigetto si può somministrare una terapia immunosoppressiva a base di corticosteroidi, che permette di superare la fase critica e stabilire un'espressione duratura del gene terapeutico.

Le terapie ex vivo

Le prime sperimentazioni di terapia genica hanno riguardato malattie del sistema immunitario e del sangue, in cui il bersaglio terapeutico è costituito da cellule staminali emopoietiche. È un'evoluzione del trapianto di staminali emopoietiche da donatore sano (trapianto allogenico di cellule del midollo osseo o di staminali da sangue di cordone ombelicale o mobilizzato), impiegato con successo già dagli anni sessanta per malattie come

talassemia, granulomatosi cronica, anemia aplastica e alcune forme di leucemia e linfoma. Il trapianto allogenico, però, ha dei limiti: serve un donatore compatibile e c'è il rischio di una grave complicanza, la malattia del trapianto contro l'ospite (o GVHD, da *graft versus host disease*). Affinché il trapianto attecchisca serve una chemioterapia che elimini le cellule residenti nel midollo, facendo spazio a quelle infuse. Il processo non è esente da rischi, perché prima che le nuove cellule rigenerino le varie linee cellulari del sangue possono instaurarsi gravi infezioni o emorragie. Inoltre, il trapianto non sempre è risolutivo.

Molti di questi limiti sono in parte superabili proprio con l'ingegnerizzazione genetica delle cellule staminali emopoietiche del paziente. Queste cellule sono prelevate dai pazienti, esposte al vettore con il gene terapeutico e, dopo la modifica, reinfuse. Poiché le cellule infuse sono quelle stesse del paziente non serve trovare un donatore, né si corre il rischio di rigetto o di GVHD. Anche in questo caso serve una chemioterapia «preparatoria» per far posto alle nuove cellule, ma in genere è meno pesante rispetto al trapianto tradizionale: non serve infatti eliminare del



3
Condizionamento del ricevente
 Prima dell'infusione, le cellule staminali endogene sono eliminate dal midollo osseo per fare spazio a quelle ingegnerizzate ex vivo, poi infuse di nuovo nel paziente (terapia cellulare autologa)

Illustrazioni di Damio Sossi (in questa pagina e a fronte); fonti: indicazione dell'autore (a fronte); Genetic engineering of hematopoiesis: current stage of clinical translation and future perspectives, Naldini L., in "EMBO Molecular Medicine", 2019 (sopra).

tutto le cellule residenti. Una volta attecchite, le staminali modificate originano una progenie di cellule mature e corrette che, se raggiungono una proporzione sufficiente, possono prevenire lo sviluppo della malattia o correggerne i sintomi.

Tra le malattie per cui è stata sviluppata questo tipo di terapia genica troviamo immunodeficienze primarie come ADA-SCID, SCID-X1, sindrome di Wiskott-Aldrich, granulomatosi cronica; malattie ematologiche come anemia falciforme, beta-talassemia e l'anemia di Fanconi; malattie da accumulo lisosomiale come adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromatica, mucopolisaccaridosi.

Quasi tutte queste terapie fanno uso di vettori lentivirali: sono quasi 400 i pazienti trattati finora nel mondo e un terzo di loro ha ricevuto la terapia all'SR-TIGET. A oltre dieci anni dalla somministrazione ai primi pazienti, la maggior parte di loro è in buone se non ottime condizioni, quando invece molti sarebbero verosimilmente deceduti per l'inevitabile progressione della malattia in assenza di trattamento. Anche molti pazienti affetti da malattie non letali come l'anemia falciforme e la talassemia

ne hanno tratto grande beneficio: chi ha ricevuto la terapia dopo una necessaria ottimizzazione non ha più dovuto ricorrere a regolari trasfusioni.

A rinforzare questo quadro positivo è anche il monitoraggio nel tempo del comportamento delle staminali trasdotte tramite l'identikit genetico fornito dall'integrazione del vettore. La maggior parte dei pazienti mostra una robusta e stabile ricostituzione di tutte le linee emopoietiche con cellule geneticamente corrette, sostenuta da migliaia di cellule staminali che non mostrano segni di estinzione o, al contrario, espansione aberrante. L'analisi conferma che l'integrazione dei vettori lentivirali non ha perturbato la funzione delle cellule staminali e dovrebbe predire il mantenimento del beneficio a lungo termine.

L'eccezione ha fatto purtroppo comparsa in una sperimentazione di terapia genica per l'adrenoleucodistrofia: due dei 67 pazienti trattati hanno sviluppato una sindrome mielodisplastica, una condizione pre-leucemica che è stata attribuita a un'inserzione del vettore vicino a un oncogene. È probabile che l'attivazione dell'oncogene sia dipesa dalla presenza nel vettore di un elemen-

to regolatore molto forte, diversamente da quello che è stato usato nelle altre sperimentazioni. Questo caso dimostra come i rischi non possano essere azzerati del tutto, ma anche la maturità raggiunta da questa area di ricerca, che non solo ha permesso di cogliere precocemente lo sviluppo di un evento avverso, ma anche di chiarirne la probabile causa e suggerire interventi correttivi. D'altra parte, lo sviluppo di un nuovo farmaco comporta inevitabilmente il riscontro, prima o poi, con l'aumentare del numero di pazienti trattati e dei loro *follow-up*, di eventi avversi che vanno sempre bilanciati rispetto alle alternative disponibili, in questo caso una malattia fatale senza altre possibilità terapeutiche.

Per rendere queste terapie ancora più sicure, un altro ambito di studio importante è la ricerca di metodi alternativi al condizionamento chemioterapico, per esempio usando anticorpi diretti contro le staminali: in questo modo si può fare spazio alle cellule corrette e risparmiare quelle mature in grado di «tamponare» la situazione in attesa che si generino quelle nuove, oltre che evitare il rischio di danno ad altri organi. Più lontana ma trasformativa è la prospettiva di correggere le staminali direttamente in vivo, per cui però si dovranno ideare veicoli non solo super-efficienti, ma anche molto selettivi e capaci di raggiungere queste rare cellule nelle loro sedi remote e protette.

Il trapianto di staminali geneticamente corrette per rigenerare un tessuto può essere applicato anche al di fuori dell'emopoiesi, in particolare a tessuti ad alto tasso di ricambio e in cui possa essere «fatto spazio» per accogliere le cellule corrette. L'esempio più rilevante parla ancora italiano, ed è quello dell'Università di Modena relativo alla terapia genica dell'epidermolisi bollosa, rara ma devastante malattia cutanea dovuta al difetto di un gene coinvolto nell'ancoraggio dell'epidermide agli strati sottostanti. Il trattamento comporta il prelievo delle staminali dell'epidermide dal paziente, il trasferimento della copia funzionale del gene difettoso e la generazione in vitro di lembi di pelle che vengono poi adagiati su porzioni cutanee da cui l'originale copertura difettosa è stata rimossa chirurgicamente. Con un'eroica serie di interventi è stata pressoché interamente ricostruita un'epidermide funzionale in un giovane paziente.

CAR-T: armare i linfociti contro il tumore

La terapia genica ex vivo è già in clinica anche contro i tumori. L'ambito è l'immunoterapia, ormai tra i pilastri fondamentali dell'oncologia, che punta a potenziare la naturale capacità del sistema immunitario di attaccare i tumori. I linfociti T CD8 sono *serial killer* professionali che eliminano in modo selettivo e senza danni collaterali le cellule che espongono sulla loro superficie frammenti di particelle virali o di proteine mutate nel corso della trasformazione neoplastica (i cosiddetti antigeni). Il riconoscimento di questi antigeni avviene tramite recettori (*T cell receptor* o TCR) generati nel corso dello sviluppo in milioni di versioni diverse, ciascuno in una cellula T specifica. Queste cellule ci proteggono da virus e dall'insorgenza spontanea di tumori: quando un tumore diventa evidente è perché è riuscito a eludere la sorveglianza immunitaria. Si è allora pensato di introdurre con un vettore nei linfociti del paziente un nuovo TCR, capace di riconoscere il tumore in modo selettivo. Il recettore può essere isolato da cellule di altri pazienti o, più spesso, costruito artificialmente innestandovi un anticorpo che si lega ad antigeni (CAR, *chimeric antigen receptor*) presenti in modo specifico o in maggior misu-

ra sulla superficie delle cellule di quel tipo di tumore rispetto ai tessuti normali.

Una volta reinfuse nel paziente, le cellule T modificate (CAR-T) raggiungono il tumore e si dedicano al loro lavoro: secondo alcuni studi, nel caso della leucemia linfoblastica acuta una singola CAR-T può uccidere fino a 100.000 cellule tumorali. I risultati clinici di questa immunoterapia sono straordinari per alcuni tipi di neoplasie, soprattutto di tipo ematologico, con la maggior parte dei pazienti che risponde positivamente e oltre la metà che guarisce del tutto. Ma anche questo trattamento ha un costo in termini di morbilità e rischi. Una volta incontrato il tumore, le CAR-T proliferano e rilasciano segnali di allarme che possono causare alterazioni vascolari e neurotossicità già nelle settimane dopo l'infusione e che richiedono un trattamento intensivo d'urgenza.

Al momento sono autorizzate al commercio negli Stati Uniti e in Europa terapie CAR-T contro la leucemia linfoblastica acuta, il linfoma a grandi cellule B, il linfoma a cellule mantellari e il mieloma multiplo, mentre altre sono in avanzato stadio di sviluppo per altre indicazioni. Si stanno inoltre sviluppando strategie per controllare sempre meglio l'azione killer dei linfociti ingegnerizzati. All'Istituto San Raffaele di Milano, per esempio, è stata fornita la prima prova di riconversione completa su base genetica della specificità di una cellula T accoppiando al trasferimento di

La prima formulazione dell'idea di usare i geni come farmaci risale a una cinquantina di anni fa

un nuovo TCR l'eliminazione di quello naturale mediante editing genetico. In questo modo si evita che il recettore naturale preesistente «interferisca» con quello antitumorale inserito con la terapia: se contemporaneamente presenti, infatti, i due recettori non solo competono riducendo la propria efficienza, ma possono combinarsi e generare recettori ibridi dalla specificità non prevedibile e potenzialmente autoreattivi.

Una sfida ancora aperta è però riuscire a far funzionare i CAR-T anche contro i tumori solidi. Nel corso naturale dei rapporti tumore-ospite, il microambiente tumorale diventa presto ostile ai linfociti (sia naturali sia geneticamente modificati) e tende a «disarmarli» sfruttando i sistemi naturali che frenano la risposta immunitaria quando questa risposta ha compiuto il suo lavoro. Ci sono quindi studi su come eliminare i geni per questi «freni inibitori» dai linfociti ingegnerizzati, così da potenziarne l'azione nei confronti del tumore. Altri usano la terapia genica per riprogrammare il microambiente tumorale verso la promozione della risposta immunitaria, veicolandovi segnali opposti a quelli che la sopprimono. Uno di questi approcci, sviluppato nei laboratori del SR-TIGET, ha raggiunto la fase di sperimentazione clinica con la sponsorizzazione di Genenta Science, *spin-off* del San Raffaele, recentemente quotatosi al mercato azionario telematico NASDAQ degli Stati Uniti.

Le terapie in vivo

La prima pietra miliare di questo approccio è stata la terapia genica per alcune forme di distrofia della retina - condizione che provoca grave danneggiamento della vista fino a cecità - come quella causata da mutazioni del gene *RPE65*. La terapia, al cui sviluppo ha contribuito l'Istituto Telethon TIGEM di Napoli, usa un vettore di tipo AAV contenente una versione funzionale del



Ewen, in maglia a righe, ha ricevuto una terapia genica per curare la mucopolisaccaridosi di tipo I, una malattia rara. Qui è all'SR-TIGET con suo fratello per controlli successivi alla terapia.

gene che è inoculato sotto la retina, arrestando la degenerazione dei fotorecettori e permettendo un parziale recupero della capacità visiva. La modesta estensione del tessuto da correggere per un recupero funzionale, l'assenza di proliferazione cellulare e il «privilegio» fornito dalle barriere locali che proteggono almeno in parte l'occhio da risposte immunitarie ne hanno fatto un bersaglio di elezione per lo sviluppo della terapia genica in vivo. Numerose sperimentazioni cliniche sono in corso sia per aumentare entità e durata del beneficio, sia per estendere l'applicazione della terapia genica ad altre malattie retiniche.

Un altro bersaglio favorito della terapia genica in vivo è il fegato, centrale metabolica dell'organismo che riceve un'importante frazione del flusso sanguigno ed è la naturale destinazione di molti vettori dopo l'infusione endovenosa. Il trasferimento genico negli epatociti può correggere gravi difetti metabolici ereditari e funzionare come sorgente di proteine da distribuire a tutto il corpo attraverso il sangue. L'applicazione di questa strategia alla correzione dell'emofilia di tipo A e B, causate rispettivamente dal difetto del fattore della coagulazione VIII e IX, è stata tra gli obiettivi più a lungo perseguiti nella storia della terapia genica. Con la messa a punto dei vettori di tipo AAV e l'accorgimento di sopprimere in modo tempestivo un'eventuale risposta immunitaria contro le cellule trasdotte si è infine arrivati al successo terapeutico e alla prossima immissione sul mercato delle rispettive terapie geniche. Dopo una singola infusione endovenosa ben tollerata ed effettuata in ambulatorio, gran parte dei pazienti trattati ha ottenuto livelli plasmatici pienamente correttivi del fattore della coagulazione difettivo, senza più dover ricorrere a una sua somministrazione endovenosa continuativa in via profilattica o emergenziale per tutto il follow-up, che per i primi di loro arriva quasi a dieci anni.

Anche malattie neuromuscolari e neurodegenerative per cui la ricerca abbia identificato il gene responsabile possono essere affrontate con la terapia genica in vivo. È il caso dell'atrofia muscolare spinale, per la quale è disponibile dal 2020 in Europa un farmaco di terapia genica basato su vettori di tipo AAV con una copia funzionante del gene *SMN*, difettoso nella malattia. Si tratta di uno dei tre nuovi farmaci che negli ultimi anni hanno cambiato il decorso di questa gravissima malattia. La possibilità di affrontare con la terapia genica le malattie neurodegenerative dell'anziano, dilagante emergenza col progredire dell'età media, è invece ancora un miraggio. Se si stanno perfezionando le tecnologie per una efficace e sicura somministrazione intracerebrale di geni e vettori, il vero ostacolo è la conoscenza ancora parziale dei bagagli genici da privilegiare e dei meccanismi principali da contrastare. Qui l'attesa è dai risultati della ricerca di base, i soli che possono imprimere una svolta verso lo sviluppo di nuove terapie.

Anche per le distrofie muscolari e alcune malattie cardiache su base genetica la terapia genica può offrire speranze significative, come mostrato dai promettenti risultati in modelli animali. La sfida è raggiungere in modo efficace e sicuro una quota sufficiente della massa muscolare per ottenere un effetto terapeutico senza tossicità e risposte immuni avverse.

L'editing genetico

A cinquant'anni dalla prima formulazione dell'idea di usare i geni come farmaci, la terapia genica ha ormai raggiunto la sua maggiore età, almeno per quanto riguarda l'applicazione più classica, cioè l'aggiunta di un gene terapeutico. Altre tecnologie di sviluppo più recente, però, stanno permettendo approcci differenti e in particolare lo spegnimento di geni o la correzione di mutazioni editando direttamente la sequenza del gene affetto. Sono le tecnologie di editing genetico, diventate famose grazie al sistema CRISPR-Cas 9, il cui sviluppo ha portato Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier al premio Nobel per la chimica nel 2020. È il più versatile e di facile impiego tra i sistemi sviluppati per inter-

venire sul DNA, ma non è l'unico. Altri lo hanno preceduto sia nei laboratori di ricerca sia nelle prime sperimentazioni cliniche, in particolare le cosiddette nucleasi ZFN e nucleasi TALE. Sono tutte endonucleasi, cioè enzimi che tagliano la doppia elica del DNA in corrispondenza di una specifica sequenza programmata dallo sperimentatore. Di fatto sono enzimi artificiali, che si costruiscono avendo decifrato il meccanismo che la versione naturale usa per riconoscere le diverse basi del DNA e quindi manipolandolo per puntare la sequenza prescelta. Il grande vantaggio di Cas è che usa una sonda di RNA per cercare il suo bersaglio sul DNA: basta sintetizzare una versione di questa piccola molecola contenente la sequenza complementare a quella desiderata per indirizzare l'enzima dove voluto.

Il taglio del DNA è il primo passo dell'editing genetico: dopo interviene la cellula con i suoi meccanismi di riparazione, perché la rottura del DNA non può essere tollerata. Il meccanismo più comune e facile da sfruttare è quello con cui la cellula ricongiunge i due estremi del taglio. Così, però, vengono spesso lasciate fuori alcune basi: se il taglio è avvenuto nella porzione codificante di un gene, se ne altera il messaggio o la cornice di lettura, di fatto inattivandolo. La terapia genica ha dunque imparato non solo ad «aggiungere» ma anche a «togliere» un gene. Abbiamo citato alcune applicazioni di questo approccio per l'immunoterapia dei tumori con linfociti ingegnerizzati. Altre sono l'inattivazione del recettore di un virus, cioè la porta attraverso la quale entra nelle cellule, per esempio CCR5 per HIV, rendendole resistenti all'infezione.

Uno dei risultati clinici più promettenti è stato ottenuto spegnendo nelle cellule staminali emopoietiche il gene *BCL11A*, il cui prodotto è un fattore di trascrizione responsabile dell'inibizione della sintesi di emoglobina fetale, una forma di emoglobina presente soprattutto durante la vita fetale. Spegnendo *BCL11A* si riesce a «risvegliare» una forma funzionante di emoglobina in malattie in cui, per vari motivi, quella adulta funziona male, come l'anemia falciforme, o è del tutto assente, come nella beta-talassemia. Sperimentazioni cliniche di questo approccio, realizzato con CRISPR, sono già in corso e i pazienti finora trattati ne hanno avuto un sostanziale beneficio, anche se siamo ancora nei primi anni di follow-up e si dovrà verificare che il trattamento non abbia avuto effetti avversi sulle staminali, compromettendo la tenuta a lungo termine dell'emopoiesi corretta. CRISPR-Cas9 è arrivata anche alla prima sperimentazione clinica in vivo per la terapia dell'amiloidosi da accumulo di transtiretina con polineuropatia, altra malattia genetica rara e potenzialmente fatale. Nell'agosto 2021, un articolo pubblicato sul «New England Journal of Medicine» ha descritto i primi risultati positivi per sei pazienti che hanno ricevuto un'infusione endovenosa del «macchinario» di editing genetico incapsulato in nanoparticelle lipidiche che lo hanno veicolato negli epatociti, dove il gene responsabile è stato spento.

L'editing genetico può essere usato anche per la correzione diretta di mutazioni o per l'inserzione mirata di intere sequenze in un sito sicuro del genoma. Un risultato più ambizioso, che si può ottenere sfruttando la riparazione per ricombinazione omologa del taglio del DNA. Questo processo permette di ricostruire fedelmente la sequenza del DNA senza errori, sfruttando come stampo la copia omologa disponibile ogni volta che il DNA sia stato appena duplicato. Poiché il sistema identifica lo stampo giusto sfruttandone l'omologia alle sequenze interrotte dal

taglio, si introduce insieme alla nucleasi uno stampo artificiale che contiene la nuova sequenza che si vuole inserire nel sito in mezzo a un ampio tratto omologo. Così si riscrive il DNA.

È quello che si sta cercando di fare all'SR-TIGET per l'immunodeficienza con iper-IgM legata al cromosoma X, causata da un difetto genetico che impedisce ai linfociti T di interagire con altre cellule del sistema immunitario. I pazienti hanno purtroppo una speranza di vita media in genere inferiore ai 20 anni. I ricercatori hanno mostrato in modelli sperimentali l'efficacia di CRISPR-Cas9 nel correggere il gene difettoso proprio là dove si trova, in modo che possa rimanere sotto il controllo dei suoi meccanismi regolatori fisiologici. È il primo passo verso una prossima sperimentazione clinica.

Anche per questa recente frontiera della terapia genica l'entusiasmo è tanto, ma bisogna evitare la tentazione di sopravvalutarla o di bruciare le tappe perché – di nuovo – non mancano le sfide. Se l'efficienza con cui si può «rompere» un gene è già alta per molti bersagli cellulari, la correzione per ricombinazione omologa è ben più impegnativa da ottenere a livelli sufficienti per ambire a un risultato terapeutico. Soprattutto preoccupano le conseguenze indesiderate della rottura del DNA. Nonostante le versioni più avanzate di nucleasi abbiano un alto grado di precisione per il bersaglio programmato, esiste sempre la possibilità che, con frequenza inferiore, possano agire anche su

Metodi meno invasivi potranno modificare basi sul DNA senza dipendere dal doppio taglio del DNA

altre sequenze. Se questi eventi sono rari diventa però difficile evidenziarli, e poiché il numero di cellule che si usano in un tipico prodotto di terapia genica conta parecchi milioni non si può escludere la loro comparsa ed eventuale contributo a eventi avversi a lungo termine. Nei laboratori, intanto, si stanno sviluppando nuovi metodi meno invasivi che modificano alcune basi sul DNA senza dipendere dal doppio taglio del DNA. Questi *base editor* potrebbero rappresentare una svolta, anche se il loro impiego permette soltanto piccoli edit e si presta soprattutto alla correzione diretta di mutazioni puntiformi.

Fiducia nella scienza e rigore nelle applicazioni

Se la scienza che ha alimentato la nascita e lo sviluppo delle terapie avanzate continua a sorprenderci con l'avanzamento delle conoscenze su comportamento e manipolazione delle cellule staminali e la crescente versatilità e precisione delle piattaforme tecnologiche per la loro modifica genetica, non dobbiamo dimenticare la sfida epocale di rendere queste terapie economicamente sostenibili e disponibili al più ampio numero di pazienti. L'elevata complessità delle filiere di produzione e distribuzione dei farmaci che abbiamo descritto ne mettono a rischio lo sviluppo ulteriore, specie per malattie rare che non permettono un adeguato ritorno commerciale una volta raggiunto il mercato.

Non possiamo mancare la promessa a lungo attesa di un trattamento finalmente efficace per le migliaia di pazienti affetti da malattie finora neglette e orfane di terapie. Una sfida da affrontare insieme a tutti gli attori e portatori di interesse per fare un passo avanti verso una società più giusta, fiduciosi nel valore della scienza e guidati dal rigore nello sviluppo delle sue applicazioni cliniche. ■

Una sfida che va oltre la scienza

La ricerca sta superando molti ostacoli tecnici che avevano frenato a lungo lo sviluppo delle terapie avanzate, ma per portare queste terapie ai pazienti serviranno anche sforzi organizzativi, regolatori ed economici

di Francesca Pasinelli

Esiste un problema di accesso alla cura per le persone con malattie rare e riguarda in buona parte la terapia genica. Ciò deriva, in molti casi, dalla diffusa percezione che i costi delle terapie geniche siano troppo elevati. Vorrei provare ad affrontare il tema in modo più ampio. Fin dalla sua nascita, la terapia genica è stata individuata come la strategia d'elezione per curare le malattie che derivano da un difetto genetico.

Con la terapia genica si introduce un gene funzionante nelle cellule del paziente, arrivando così a compensare l'anomalia da cui derivano tutte le alterazioni responsabili della patologia. È un vero e proprio cambio di paradigma nella medicina: sviluppare terapie personalizzate che, invece di curare i sintomi, agiscono all'origine della malattia, con un effetto risolutivo o preventivo su tutte le sue manifestazioni.

Il primo e più naturale ambito di applicazione per la terapia genica è quello delle malattie genetiche, che rappresentano oltre l'80 per cento delle malattie rare. Parliamo di oltre 6000 malattie croniche e in gran parte invalidanti, in modo anche grave, il cui numero cresce di anno in anno a seguito della descrizione di patologie mai osservate prima; nuove malattie genetiche rare vengono infatti individuate al ritmo di circa 200 all'anno.

Come è noto, negli anni novanta un grande entusiasmo accompagnò lo sviluppo delle prime terapie geniche, messe a punto proprio su alcune malattie genetiche rare. Ma l'entusiasmo si scontrò drammaticamente con alcuni eventi gravi e fatali registrati nell'ambito di studi clinici, prima negli Stati Uniti (nel 1999) e poi in Francia (nel 2002).

Il contraccolpo fu enorme. Dopo un'iniziale ondata di entusiasmo - che forse non teneva pienamente conto della complessità

del percorso da compiere per trasformare una ricerca di base, seppure molto promettente, in terapie fruibili dai pazienti - gran parte degli investitori fece molti passi indietro e la terapia genica corse un rischio molto concreto di un declino precoce.

A impedirlo furono alcuni gruppi di ricerca, soprattutto nell'accademia, che dopo quella battuta d'arresto ripartirono dalla consapevolezza che la scienza alla base di quell'approccio terapeutico innovativo avesse ancora bisogno di essere perfezionata.

È del 2009 il contributo *A comeback for gene therapy*, firmato da Luigi Naldini per la rivista «Science», a commento dei significativi risultati ottenuti in quegli anni in ambito clinico. Questi successi dimostravano che i passi necessari per migliorare l'efficacia e la sicurezza della terapia genica erano stati compiuti e vi erano, finalmente, i presupposti per portare questa modalità di cura dall'ambito sperimentale alla pratica medica. Per questo il titolo annunciava, appunto, «un ritorno della terapia genica».

Come si è andati avanti da lì?

Oggi si stima che le malattie rare interessino complessivamente circa 30 milioni di cittadini dell'Unione Europea, e 300 milioni di persone in tutto il mondo, e per il 95 per cento di esse non è ancora disponibile una terapia. Tra le cure approvate finora il numero di terapie geniche è esiguo, e ulteriormente ridotto dal ritiro di

alcuni prodotti dopo che erano arrivati sul mercato (*si veda la tabella a p. 56*).

Eppure, come emerge anche dall'analisi di Luigi Naldini pubblicata in questo dossier (*si veda a p. 44*), la ricerca nel settore delle terapie avanzate – cioè terapie geniche e cellulari, editing genetico e immunoterapia oncologica – vive una fase di estrema vitalità.

Appare evidente che oggi l'accesso dei pazienti a queste terapie innovative è ostacolato non tanto, come era accaduto in passato, dai limiti della scienza, quanto dalla complessità economica, gestionale e di processo che le caratterizza. E, come vedremo più avanti, questa preoccupazione riguarda in modo particolare proprio quelle malattie genetiche rare che per molti anni hanno trainato lo sviluppo della tanto celebrata «medicina del futuro» e che, se non si intraprendono oggi azioni efficaci per favorire la sostenibilità delle terapie avanzate, nel futuro rischiano di rimanere, ancora, neglette.

Un settore molto vitale con sfide importanti da superare

Il rapporto per il 2020 della Alliance for Regenerative Medicine [una grande associazione internazionale di aziende, centri di ricerca e associazioni di pazienti nel campo delle medicina rigenerativa, N.d.R.] fotografa uno scenario di grande vitalità per il settore delle terapie avanzate. L'indagine censisce 1085 realtà che, nel mondo, si occupano di sviluppare terapie geniche, cellulari e tissutali, di cui 543 in Nord America, 295 in Asia e 209 in Europa.

Sul piano degli investimenti si registra una raccolta di capitali per questo settore che, nel 2020, raggiunge un volume di 19,9 miliardi di dollari, con un forte aumento rispetto al record precedente stabilito nel 2018 con 13,5 miliardi.

Per quanto riguarda la *performance* delle aziende quotate in borsa, si rileva nel 2020 un aumento di valore dell'82 per cento nell'ambito delle terapie cellulari immuno-oncologiche e del 70 per cento in quello delle terapie geniche.

Gli studi clinici attivi censiti nel 2020 sono 1220, di cui 152 in fase III. Questa crescita è legata in gran parte al fatto che le terapie avanzate stanno uscendo dall'ambito delle malattie monogeniche in cui erano state sviluppate inizialmente, per essere applicate con sempre più successo a patologie più comuni, *in primis* i tumori. Va notato, infatti, che circa metà degli studi di fase I sono dedicati a terapie cellulari immuno-oncologiche.

La vitalità del settore è dimostrata anche dal fatto che, sebbene nel 2021 si siano verificate significative battute d'arresto in diversi studi clinici (per il mancato raggiungimento degli obiettivi di efficacia e anche, tristemente, a causa di conseguenze avverse gravi legate ai trattamenti sperimentati), le terapie avanzate non rischiano oggi di essere pressoché abbandonate dagli investitori come era avvenuto vent'anni fa.

L'obiettivo ora perseguito dalla maggior parte degli sviluppatori sarebbe dunque, secondo alcuni osservatori del mercato, quello di mettere a punto terapie che abbiano minore tossicità, che si prestino a somministrazioni ripetute e che possano essere mirate, in sicurezza, verso i tessuti d'elezione.

Un'analisi recente del centro studi statunitense Biocentury, su 51 aziende *biotech* fondate negli ultimi cinque anni nel campo delle terapie geniche, rileva un preponderante orientamento della ricerca verso tecnologie di nuova generazione, e interpreta questa tendenza come l'intento di superare le principali criticità registrate dai prodotti attualmente in fase clinica tramite lo sviluppo di strategie alternative.

Francesca Pasinelli dal 2009 è direttore generale di Fondazione Telethon, dove, entrata nel 1997, ha creato un modello di gestione del portafoglio progetti che ha permesso di sviluppare terapie innovative, anche tramite programmi efficaci di trasferimento tecnologico.



Si osserva quindi che la ricerca di base tende ad allontanarsi dalle terapie *ex vivo* e dagli approcci *in vivo* con vettori adeno-associati che avevano dominato finora (*si veda l'articolo di Luigi Naldini a p. 44*), per orientarsi verso lo sviluppo di nuovi metodi di veicolazione, anche non virale, e di ingegnerizzazione del materiale genetico da trasferire.

In particolare, le terapie *ex vivo* – che all'epoca del cosiddetto «ritorno» della terapia genica rappresentavano un filone di sviluppo molto promettente per i comprovati vantaggi offerti sul piano della sicurezza, oltre che dell'efficacia – stanno adesso attraversando una fase di difficoltà, dal punto di vista delle aziende sviluppatrici, per la loro complessità logistica e produttiva. Difficoltà che sono emerse in modo significativo quando questa nuova categoria di farmaci ha raggiunto la fase registrativa e di accesso al mercato.

Sul piano regolatorio ci si è scontrati con un contesto di regole e processi ottimizzati per i prodotti farmaceutici tradizionali, che si è dovuto adattare per consentire un vaglio efficace di queste terapie, che rappresentano un vero e proprio cambio di paradigma in tema di sviluppo del farmaco.

Le agenzie regolatorie hanno risposto a questa esigenza intensificando il dialogo con gli sviluppatori, soprattutto per quel-

Un lavoro di ricerca e sviluppo di terapie geniche e cellulari che copra tutto il percorso dagli studi di laboratorio fino ai primi test clinici è l'approccio che caratterizza l'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (SR-TIGET) di Milano, un cui laboratorio è ritratto nella foto.



le terapie (la maggior parte) per cui non esistono valide opzioni alternative. A questo scopo sono anche stati attivati percorsi *ad hoc*, quali per esempio - per citare i due più recenti - le iniziative RMAT Designation della Food and Drug Administration statunitense (FDA), e PRIME Designation dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA, dal nome in inglese), pensate proprio per valutare al meglio queste terapie che hanno caratteristiche diverse rispetto ai farmaci tradizionali e facilitare l'iter per la loro approvazione.

Certo, in questa fase la messa in opera di nuove procedure richiede una curva di apprendimento, sia per le agenzie regolatorie sia per l'industria farmaceutica, e ciò ha determinato un allungamento dei tempi di approvazione, con conseguente aumento dei costi rispetto a quanto preventivato per molti prodotti in via di sviluppo. Tutto ciò si riflette, come vedremo più avanti, sul prezzo finale di queste terapie e sulle difficoltà che si stanno registrando nel loro accesso al mercato, soprattutto per le terapie dedicate a patologie rare e ultrarare, che si rivolgono a popolazioni di pazienti molto più piccole in confronto, per esempio, alle terapie oncologiche.

Non sfuggirà che anche la continua rincorsa a individuare tecnologie sempre nuove, rispetto a quelle che, pur con tutte le complessità del caso, hanno dimostrato di poter essere applicate con

successo sui pazienti, è destinata a incidere ulteriormente sul numero, sui tempi di sviluppo e sul prezzo finale dei prodotti che arrivano sul mercato e, in definitiva, sulla sostenibilità del settore.

Il rischio dell'effetto domino

Una quota rilevante della prima ondata di terapie avanzate arrivate all'approvazione è poi andata incontro a un fallimento per problemi di ordine commerciale. Delle 20 terapie avanzate approvate finora dall'EMA, sette sono state ritirate dal mercato o sono in fase di ritiro: tre terapie geniche, due terapie cellulari e due prodotti di ingegneria tissutale (si veda la tabella a p. 56).

Le vicende che hanno infine impedito ai pazienti di accedere a queste terapie sono indicative dei diversi livelli a cui si può incagliare il percorso verso una effettiva e stabile fruibilità delle cure. Può essere dunque utile riepilogare alcuni di questi casi.

La prima terapia genica approvata in Europa, Glybera, autorizzata nel 2012 per il trattamento del deficit di lipoproteina lipasi, arrivò sul mercato con un prezzo ritenuto troppo alto (un milione di dollari) e, dopo essere stata applicata per un solo paziente in cinque anni, fu ritirata nel 2017.

Un po' diversa è la vicenda che ha portato al ritiro dell'italiana Zalmonix, una terapia cellulare per il trattamento di pazienti con tumori del sangue ad alto rischio di recidiva. In quel caso a incidere sul destino del farmaco fu il suo lungo e travagliato percorso di sviluppo e poi di registrazione, che, a causa dei dati presentati, si concluse solo con un'approvazione condizionale da parte di EMA. Per di più, nel tempo intercorso per la registrazione erano sopraggiunti avanzamenti in ambito trapiantologico che avevano ridotto l'utilità della terapia.

Il caso più recente riguarda quanto si è verificato con l'azienda statunitense BlueBird Bio. Nell'agosto del 2021 l'azienda ha annunciato il ritiro dell'operatività da Unione Europea e Regno Unito per le terapie geniche per patologie rare. A motivare la decisione è stata la difficoltà a raggiungere accordi soddisfacenti con i sistemi sanitari di diversi paesi circa i prezzi della sua terapia genica per la beta-talassemia, approvata da EMA due anni prima. In base a quanto ha dichiarato nelle comunicazioni ufficiali, l'azienda ha constatato una sostanziale impossibilità di ottenere un adeguato apprezzamento del valore delle proprie terapie da parte degli enti pagatori, che avrebbero stabilito prezzi tali da rendere l'intera operazione non sostenibile.

La decisione ha comportato anche il ritiro dell'altra terapia genica sviluppata dalla stessa azienda, che era stata approvata da appena un mese per il trattamento dell'adrenoleucodistrofia: una malattia genetica rara molto grave per cui oggi l'unico trattamento possibile è il trapianto di midollo, a cui può accedere solo chi trovi un donatore compatibile.

Alcuni osservatori hanno parlato del rischio di un «effetto domino» che, per le difficoltà a convincere i pagatori dell'effettivo valore dei trattamenti, potrebbe indurre molte aziende al progressivo ritiro delle proprie terapie avanzate dal mercato, rendendole dunque indisponibili per i pazienti.

A determinare questo scenario è il fatto che i processi di Health Technology Assessment, ossia quei metodi utilizzati dai sistemi sanitari nazionali e dalle compagnie assicurative per determinare il prezzo e le modalità di rimborso dei farmaci, non sono stati aggiornati per andare incontro alle caratteristiche peculiari delle terapie avanzate.

Questi trattamenti, infatti, hanno processi di produzione e somministrazione molto complessi e onerosi; prevedono una spe-

Le terapie avanzate approvate dall'EMA

	Indicazione terapeutica	Autorizzazione al commercio ed eventuale ritiro
TERAPIE GENICHE		
Glybera®	Deficit di lipoproteina lipasi.	25/10/2012 Ritirata 10/2017
Imlygic®	Melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a).	16/12/2015
Strimvelis®	Immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID).	26/05/2016
Kymriah®	Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni con leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva; adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.	23/08/2018
Yescarta®	Adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.	23/08/2018
Luxturna®	Pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni del gene RPE65.	23/11/2018
Zynteglo®	Pazienti di almeno 12 anni con beta talassemia trasfusione-dipendente, che non hanno un genotipo β^0/β^0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche sia appropriato ma non sia disponibile un donatore compatibile.	03/06/2019 Ritiro annunciato nel 2021 (previsto per il 2022)
Zolgesma®	Atrofia muscolare spinale (SMA). In dettaglio: pazienti con mutazione nel gene SMN1 e diagnosi clinica di SMA tipo 1, o pazienti con mutazione nel gene SMN1 e fino a tre copie del gene SMN2.	20/05/2020
Libmeldy®	Leucodistrofia metacromatica. In dettaglio: bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia o con manifestazioni cliniche precoci, che conservano la capacità di camminare e prima dell'inizio del declino cognitivo.	17/12/2020
Tecartus®	Pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.	14/12/2020
Skysona®	Pazienti di età inferiore a 18 anni affetti da adrenoleucodistrofia cerebrale precoce, in assenza di donatore compatibile di cellule staminali ematopoietiche.	21/07/2021 Ritirata 04/2022
Abecma®	Mieloma multiplo recidivante e refrattario.	18/08/2021
TERAPIE CELLULARI		
Provenge®	Carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione.	06/09/2013 Ritirata 05/2015
Zalmoxis®	Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali ematopoietiche in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio.	18/08/2016 Ritirata 10/2019
Alofisel®	Fistole anali complesse in adulti con malattia di Crohn in cui un medicinale convenzionale o biologico non si sia dimostrato sufficientemente efficace.	23/03/2018
INGEGNERIA TISSUTALE		
Chondrocelect®	Riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio (grado III o IV) negli adulti.	05/10/2009 Ritirata 01/2017
MACI®	Difetti sintomatici della cartilagine del ginocchio negli adulti.	27/06/2013 Ritirata 09/2014
Holoclar®	Deficit da moderato a grave di cellule staminali limbari dell'occhio causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici.	17/02/2015
Spherox®	Riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV).	10/07/2017
Carvykti®	Mieloma multiplo recidivato refrattario.	Parere favorevole Ema 24/03/2022

rimentazione clinica che, per tipologia e quantità di dati raccolti, non può essere assimilata a quella dei farmaci tradizionali; sono somministrati (quasi sempre) una sola volta nella vita del paziente e molto spesso sono risolutivi della patologia.

Per adeguare i metodi di valutazione, e assegnare dunque un prezzo congruo alle terapie avanzate, occorrerà ricorrere a strumenti operativi quali, per esempio, la raccolta continuativa di dati di vita reale che consentano di apprezzare appieno l'impatto dei trattamenti sulla vita del paziente nel lungo periodo, e bisognerà mettere a punto modelli innovativi per stimare i benefici di terapie simili che hanno una valenza trasformativa. Così ci si metterà nelle condizioni di valutare tutti i benefici della terapia sul piano economico e sociale.

Tuttavia, quand'anche si riuscisse a stimare meglio l'effettivo valore delle terapie avanzate, resta l'esigenza di rendere il sistema in grado di assorbire l'impatto economico dei tanti trattamenti che arriveranno sul mercato nei prossimi anni, e trovare il modo di consentirne l'accesso a tutti i potenziali beneficiari. Va notato che, secondo le stime di una proiezione condotta sul panorama statunitense, entro il 2030 circa 350.000 pazienti potrebbero essere trattabili con terapie avanzate a seguito della registrazione di 30-60 nuovi prodotti.

Anche su questo fronte si stanno esplorando modelli di gestione innovativi. Il sistema sanitario italiano, per esempio, ha realizzato meccanismi di allocazione dei fondi e di rimborso delle cure che tengono conto delle caratteristiche tipiche delle terapie avanzate quali l'innovatività, l'elevato beneficio clinico e la risposta a esigenze di cura non soddisfatte. In parallelo, per le terapie geniche arrivate finora a fruizione nel nostro paese sono stati applicati modelli di pagamento tramite accordi ad hoc che, con modalità diverse in base alle caratteristiche della terapia, sostanzialmente consentono al sistema sanitario di distribuire la spesa nel tempo e di porre il pagamento in relazione ai tempi e all'efficacia del trattamento.

Ciononostante, anche il nostro sistema, in prospettiva, potrebbe non essere in grado di assorbire l'arrivo sul mercato di nuove terapie per mancanza di fondi dedicati.

Per il momento, considerando lo scenario globale, possiamo affermare che il sistema sia abbastanza lontano da una condizione di stabilità: le terapie arrivano sul mercato a prezzi che al contempo sono troppo alti per chi deve acquistarle, ma sono considerati poco remunerativi, al limite della sostenibilità, da chi le produce. E a pagare lo scotto più alto sono i pazienti, che sono raggiunti troppo lentamente, e solo nei paesi più ricchi, da un numero esiguo di terapie dal destino incerto.

Raggiungere un'economia di scala

Come abbiamo visto c'è un evidente problema di sostenibilità delle terapie avanzate, che ovviamente rende ancora più difficile portare a fruizione cure per malattie che, singolarmente, riguardano piccole popolazioni di pazienti.

Col ritmo attuale di arrivo sul mercato di nuovi prodotti terapeutici per queste patologie, infatti, la prospettiva è di riuscire a rispondere soltanto ai bisogni di una frazione molto limitata della popolazione affetta dalle migliaia di malattie rare esistenti. In altre parole per moltissime patologie rare, sebbene sul piano della conoscenza scientifica ci siano già i presupposti per lo sviluppo di una cura, in pratica questo traguardo potrebbe essere raggiunto solo tra decine di anni, o peggio non esserlo mai.

Il ruolo delle istituzioni sarà determinante per superare i limi-

ti raggiunti dal sistema in questa fase. Per imprimere un cambio di passo sarà necessario innovare per ridurre i costi di sviluppo, aumentando nel contempo il numero di ricerche innovative da portare avanti e facendo sì che il settore possa beneficiare di un'economia di scala.

Quando parliamo di economia di scala, infatti, non ci riferiamo solo alla produzione - dove è evidente che i costi delle infrastrutture sono ammortizzati dalla possibilità di gestire più prodotti che richiedano la stessa filiera - ma anche alle fasi di sviluppo, in cui le malattie genetiche potrebbero beneficiare del superamento del cosiddetto modello «one disease at a time», una malattia alla volta.

Un'opportunità di crescita deriverebbe infatti da piattaforme tecnologiche che si rivolgono a più patologie. In questo modo non si avanza verso la cura per una malattia alla volta, ma si ottimizzano processi e costi lavorando in parallelo su più malattie che possano beneficiare della stessa operazione di sviluppo, risparmiando tempo e denaro.

Sarebbe, insomma, una vera e propria rivoluzione di sistema, per la quale un grande potenziale ancora poco espresso risiede nella ricerca accademica.

Infatti, nonostante il contributo fondamentale apportato dall'accademia alla nascita e al consolidamento delle terapie avanzate, con un ruolo molto rilevante svolto anche dalla ricerca italiana, la sua produttività si esprime soprattutto nella ricerca di base e preclinica. In proporzione risulta decisamente impoverito il passaggio successivo, ossia la traduzione dei risultati della ricerca in avanzamenti clinici. In altre parole, a fronte di importanti pubblicazioni scientifiche che dimostrano la validità di un gran numero di strategie di cura, solo una piccola frazione di queste arriva a essere sperimentata sui pazienti e a produrre la documentazione necessaria per ottenere la registrazione da parte delle autorità regolatorie.

Il collo di bottiglia è dovuto al fatto che l'accademia ha una limitata capacità di attuare processi di sviluppo dagli studi preclinici, condotti secondo le cosiddette buone pratiche di laboratorio (GLP, *good laboratory practices*), per realizzare l'incremento di scala e la produzione di terapie avanzate secondo le *good manufacturing practices* (GMP), cioè con gli standard di qualità produttiva richiesti dalle autorità regolatorie, e tipicamente adottati dall'industria, necessari per produrre terapie fruibili e sicure per i pazienti.

In definitiva, per rafforzare il contributo della ricerca accademica alla sostenibilità delle terapie avanzate è necessario dotarla delle infrastrutture e delle competenze necessarie a compiere un vero e proprio salto sul piano qualitativo e quantitativo. A questa visione si possono ricondurre, al di là delle relative impostazioni operative, iniziative quali la Cell and Gene Therapy Catapult e il Bespoke Gene Therapy Consortium, avviate in questi anni rispettivamente dai governi del Regno Unito e degli Stati Uniti.

Conclusioni

In questo *excursus* sulle terapie geniche ci siamo concentrati principalmente sulle malattie rare e sui più importanti fattori che limitano lo sviluppo di cure per queste patologie. Le azioni qui individuate consentirebbero, tra l'altro, di valorizzare il grande patrimonio di competenze presente nella ricerca italiana e di aumentare le opportunità di accesso alle terapie avanzate.

A questo proposito, può essere utile segnalare che le risorse e le strategie messe in campo dal Piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) potrebbero costituire una prima significativa risposta in tal senso.