



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Terapie Avanzate, valore, opportunità e criticità di sistema



Maria Luisa Noli

**Coordinatrice Gruppo di Lavoro Terapie Avanzate e
Componente Consiglio Direttivo
Assobiotec-Federchimica**



Terapie Avanzate, valore e opportunità



Una vera e propria **RIVOLUZIONE in ambito biomedico**



Nuovi modelli resi possibili dalle Terapie Avanzate:

- A differenza delle piccole molecole di sintesi chimica e delle macromolecole come gli anticorpi e le proteine, **sono costituiti da cellule, ingegnerizzate o meno**
- Quando approvati da EMA sono **a tutti gli effetti farmaci**, con le relative unicità brevettuali, e non dei generici 'procedimenti'
- Aprono la strada **verso la frontiera della medicina personalizzata**: offrono **soluzioni paziente-specifico o per nicchie di pazienti**
- **Intervengono direttamente sulle cause della malattia**, non per mitigarne i sintomi

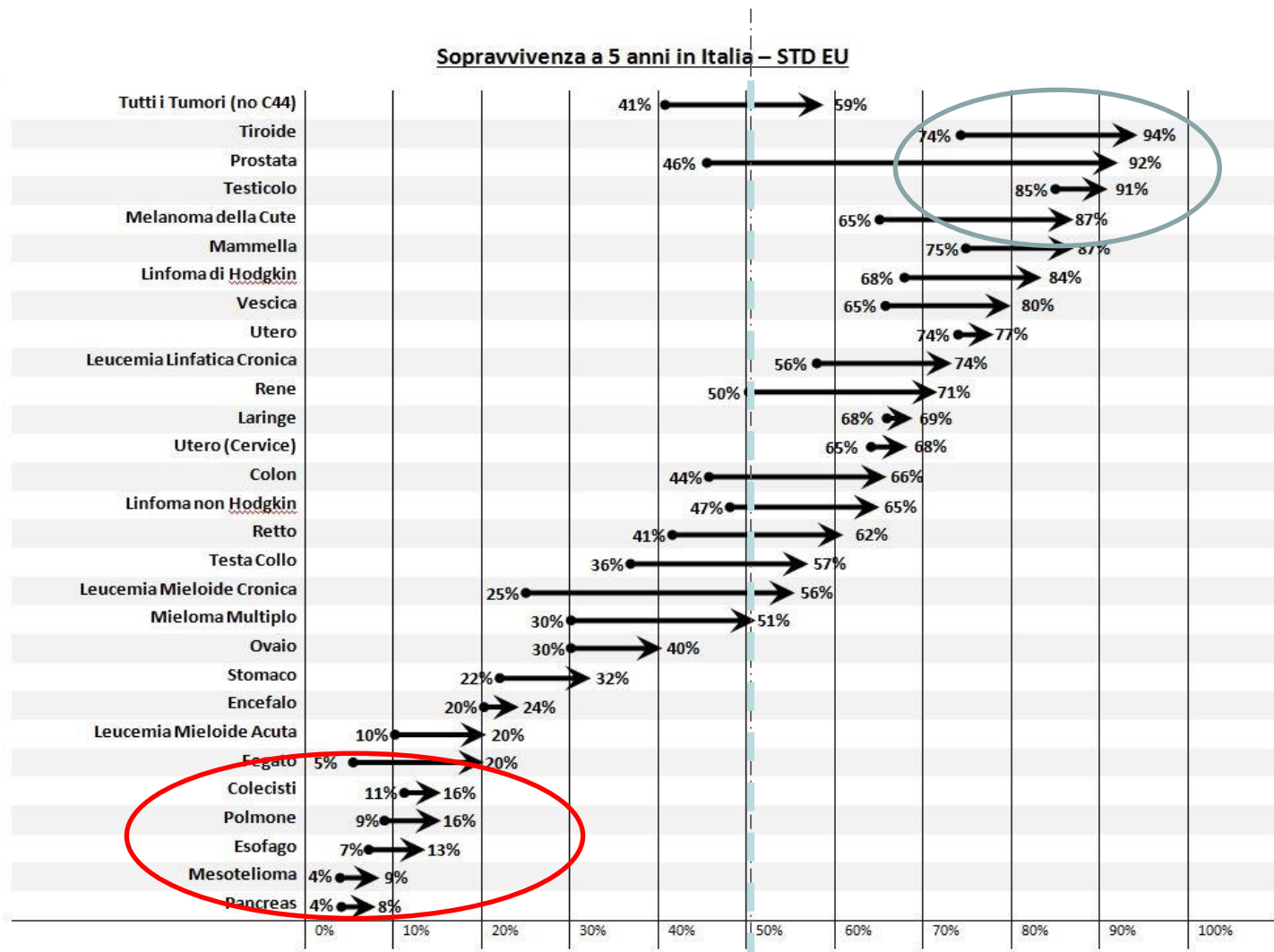


Terapie Avanzate, valore e opportunità

- Offrono **nuove prospettive di guarigione** per patologie che ad oggi non avevano soluzione terapeutica
- Sono caratterizzate da **un unico trattamento/somministrazione**
- Hanno un **valore economicamente elevato ma costo-efficace**, se valutato dal punto di vista farmaco-economico (misurato in QALYs – Quality Adjusted Life Years), considerando i potenziali risparmi diretti e indiretti successivi
- Necessitano di un **nuovo modello di definizione del valore e, quindi, del prezzo** che sommi il valore terapeutico a quello dei costi evitati e che, di conseguenza, valuti il medio-lungo termine



Sopravvivenza a 5 anni in Italia: confronto tra 1986-1989 e 2005-2009





Ricerca	Pre-clinica	Manufacturing	Trial Clinici			Registrazione
R&D	Sviluppo	Produzione	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Market



FASE I > farmacologia clinica e tollerabilità

FASE II > paziente; verifica preliminare della efficacia terapeutica; studi-pilota

FASE III > paziente (fase allargata); valutazione confirmatoria e comparativa della efficacia e tollerabilità; confronti

FASE IV > fase post-registrazione



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Un settore altamente regolato



Istituto Superiore della Sanità

- Sperimentazione clinica fase I



Agenzia Italiana del Farmaco

- Autorizzazione produzione
- Sperimentazione clinica fase II-III
- Immissione in commercio



European Medicines Agency

European Medicines Agency (EU)

- Immissione in commercio terapie avanzate



Food and Drug Administration (USA)

- Sperimentazione clinica
- Immissione in commercio



BIOFARMACI – Biodrugs

«...è una sostanza prodotta da organismi viventi o a partire da un loro prodotto. Vengono usati per prevenzione, diagnosi, o trattamento di patologie. Farmaci biologici comprendono tra gli altri anticorpi, interleuchine e vaccini ...»

US National Cancer Institute for Health

TERAPIE AVANZATE - Advanced Therapy Medicinal Product

«... si intendono qualunque dei seguenti prodotti medicinali per uso umano:

- Medicinali di Terapia Cellulare Somatica
- Medicinali di Terapia Genica
- Prodotti di ingegneria tessutale»

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT

BUONE NORME DI FABBRICAZIONE – GMP (Good Manufacturing Practice)

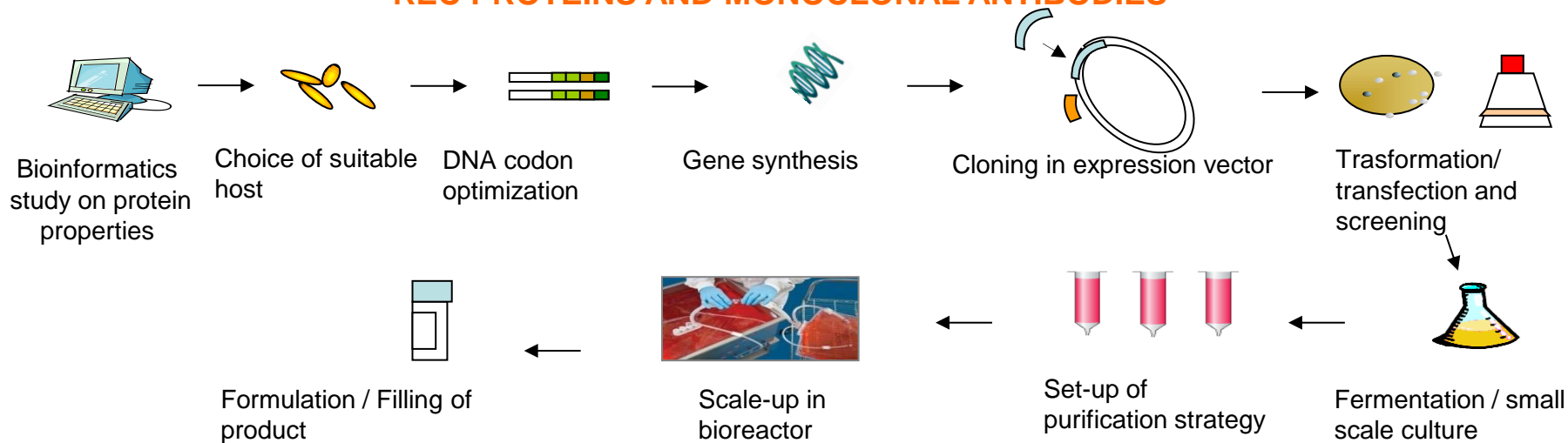
Definite come “la parte della Quality Assurance che assicura che i prodotti siano prodotti in modo consistente e controllati secondo gli standard di qualità appropriate per il loro uso”. La compliance con questi principi e linee guida è “mandatory” nell’EU.

Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice

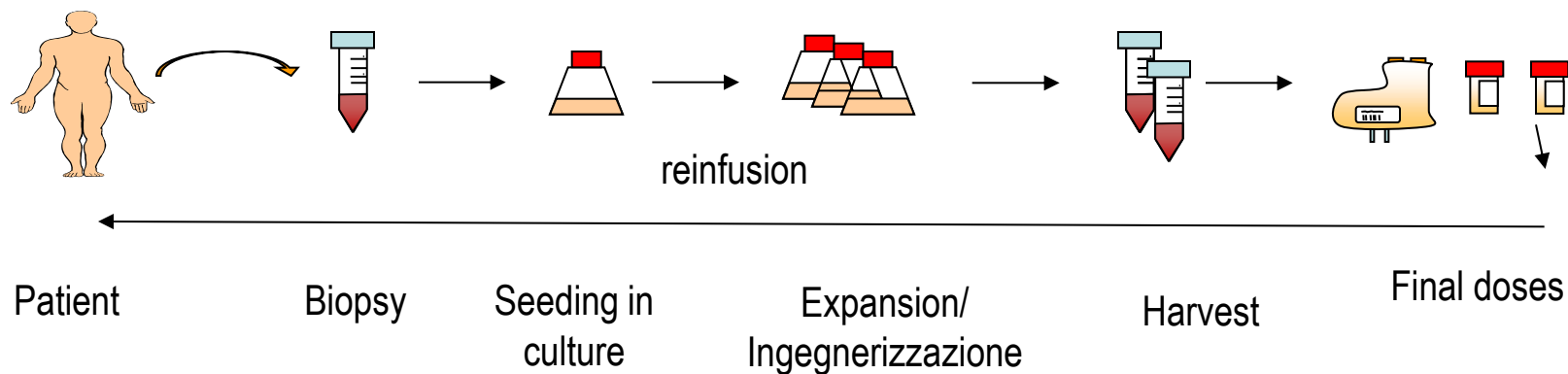


Il processo produttivo

REC PROTEINS AND MONOCLONAL ANTIBODIES



ADVANCED THERAPIES

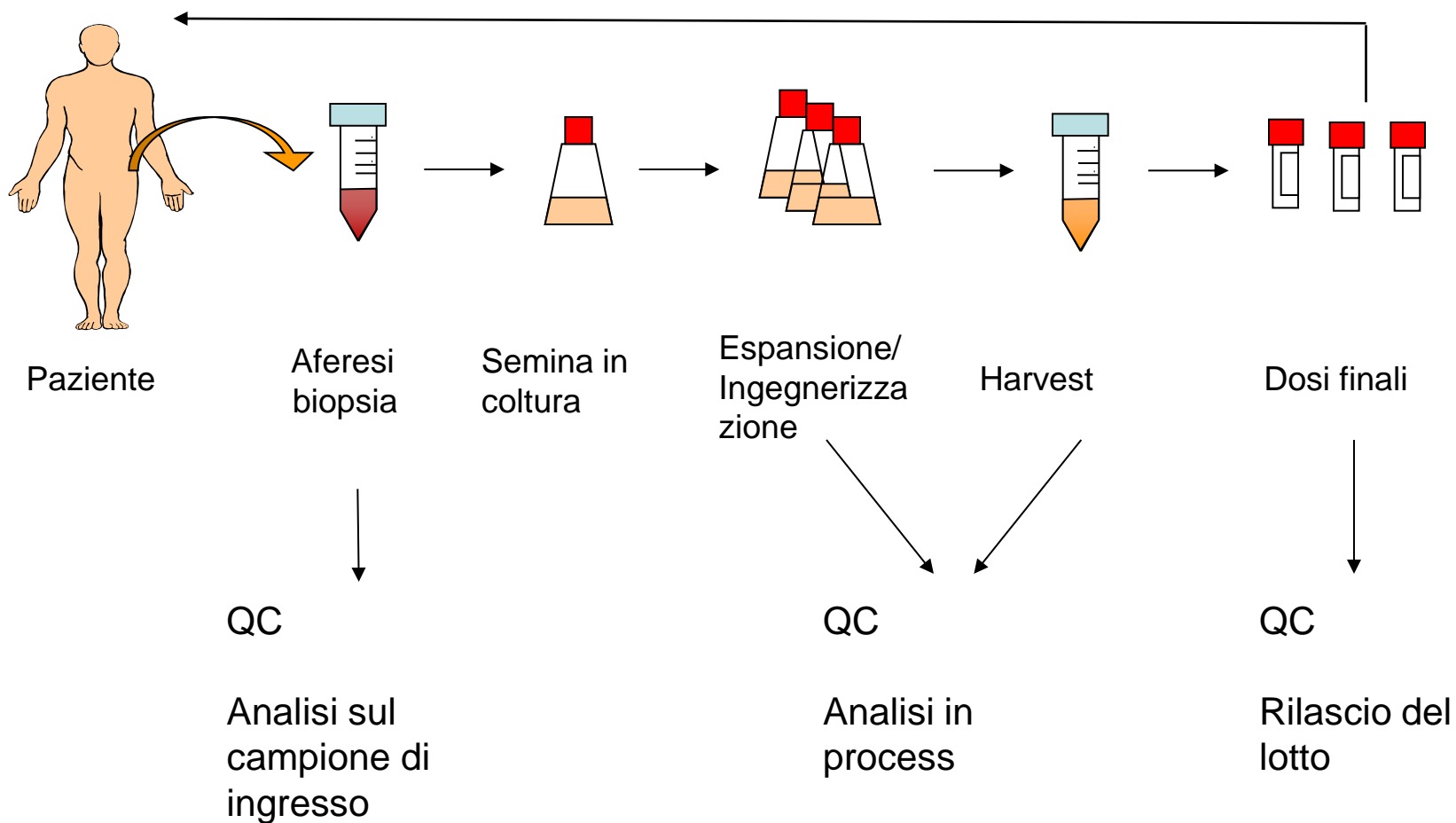




FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Il processo produttivo





FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Lo scenario globale

Una nuova era per la medicina, in costante accelerazione

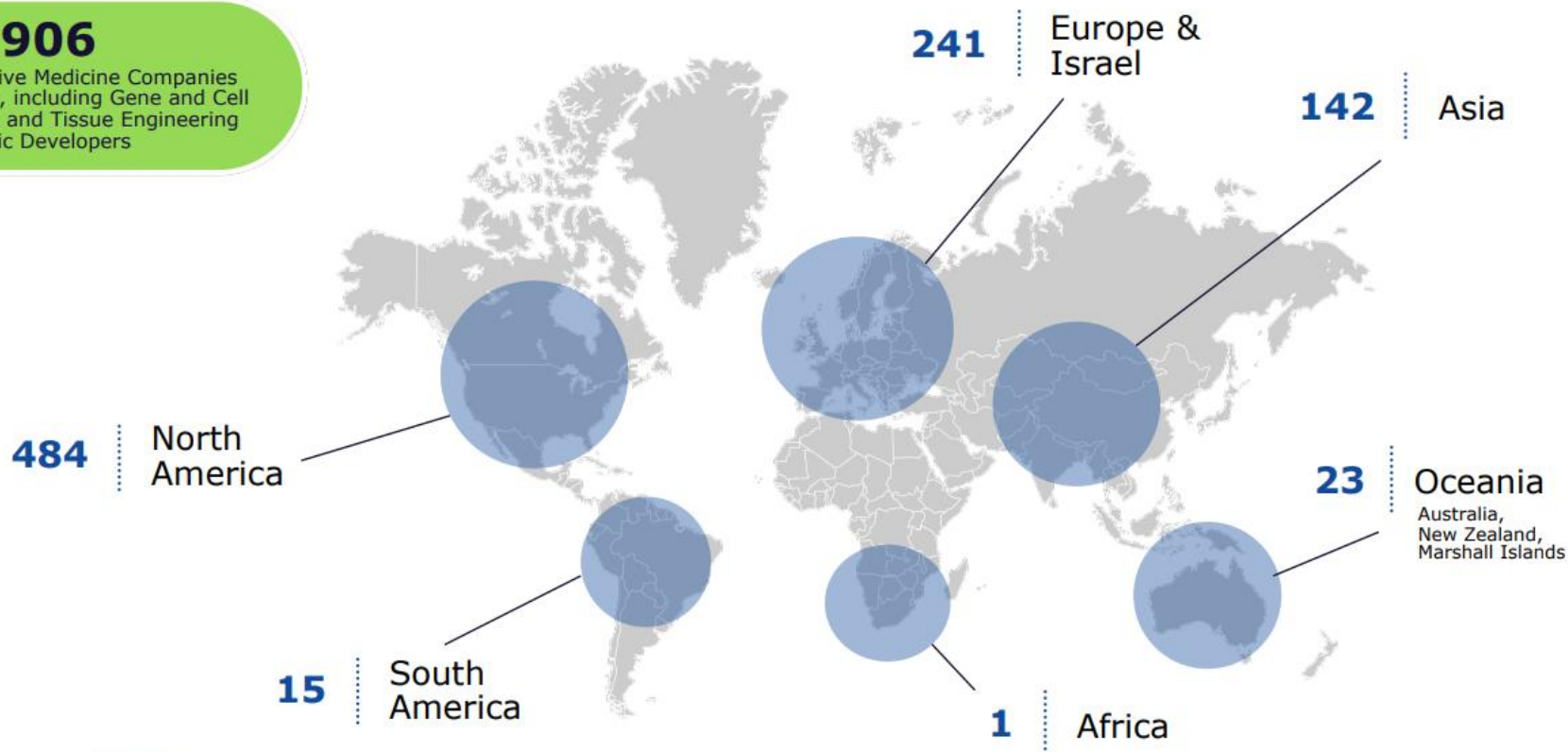
Crescente interesse delle imprese biotech verso le terapie avanzate

Current Global Sector Landscape



906

Regenerative Medicine Companies
Worldwide, including Gene and Cell
Therapies, and Tissue Engineering
Therapeutic Developers



Source data provided by: **informa**



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Lo scenario globale

Global Financings



\$13.3B
2018

Total Global Financings
All Technologies & Indications

+73%
increase from 2017



\$9.7B
2018

Total Global Financings
All Technologies, Companies
Active in Rare Disease

+48%
increase from 2017



\$9.7B
2018

**Total Global Gene-Based
Therapies Financings**
All Indications

+64%
increase from 2017



\$8.2B
2018

**Total Global Gene-Based
Therapies Financings**
Companies Active in Rare Disease

+39%
increase from 2017



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Lo scenario europeo

Total Financings: Europe & Israel Q1 2019



€488.3M

**Total Q1 2019
Financings**

▲ 143%
from Q1 2018



€451.4M

**Gene-Based Therapies
Q1 2019 Financings**

▲ 198%
from Q1 2018



€291.1M

**Cell Therapy
Q1 2019 Financings**

▲ 1020%
from Q1 2018



€12.8M

**Tissue Engineering
Q1 2019 Financings**

▼ 46%
from Q1 2018

Source data provided by: **informa**

**both Gene-Based Therapies & Cell Therapy categories include financings from companies active in developing gene-modified cell therapies*



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Lo scenario europeo

ATMP Therapeutic Developers



233

Regenerative Medicine Companies in
Europe and Israel, of 904 Companies
Worldwide



Source data provided by: **informa**



Europe: Cell-Based Immuno-Oncology 

Major companies and research institutions in this space in Europe & Israel:

CAR-T

- Autolous Ltd. (U.K.)
- Cellectis (France)
- Celyad (Belgium)
- Immatics (Germany)
- Juno Therapeutics (Germany)
- MediGene (Germany)
- Novartis / UPenn / Oxford BioMedica
- University College London (U.K.)

Gamma Delta Cells

- Gamma Delta Therapeutics (U.K.)
- TC BioPharm (U.K.)

TCRs and Modified T Cells

- AmBTU (Netherlands)
- Adaptimmune (U.K.)
- Immatics (Germany)
- Immunocore (U.K.)
- Juno Therapeutics (Germany)
- Kiadis Pharma (Netherlands)
- PDC*Line (France)
- Zelluna Immunotherapy (Norway)

TILs and MILs

- AmBTU (Netherlands)
- Tilt Biotherapeutics (Finland)

NK cells

- Celyad (Belgium)
- Gamida Cell Ltd. (Israel)
- Glycostem (Netherlands)
- Lokon Pharma (Sweden)
- Orbsen Therapeutics (Ireland)





Europe: Gene Therapy & Genome Editing

Major companies in this space in Europe & Israel:

AAV Vectors

- Allergan (Ireland)
- ArthroGen (Netherlands)
- CEVEC (Germany)
- CombiGene (Sweden)
- Esteve (Spain)
- Genethon (France)
- Gensight Biologics (France)
- HORAMA (France)
- Lysogene (France)
- NightstaRx (U.K.)
- Quethera (U.K.)
- Shire (Ireland)
- Spark Therapeutics Ireland (Ireland)
- Treeway (Netherlands)
- uniQure (Netherlands)
- Viralgen (Spain)
- Vivet Therapeutics (France)

Lenti/Retroviral Vectors

- Adaptimmune (U.K.)
- Collectis (France)
- Celyad (Belgium)
- CEVEC (Germany)
- EMD Serono (Germany)
- Finvector (U.K.)
- Genenta Science (Italy)
- GSK (U.K.)
- Immunocore (U.K.)
- Juno Therapeutics (Germany)
- Medigene (Germany)
- MolMed (Italy)
- Novartis (Switzerland)
- Orchard Therapeutics (U.K.)
- Oxford BioMedica (U.K.)
- VIVEbioTECH (Spain)

Adenoviral Vectors

- Cell Medica (U.K.)
- CEVEC (Germany)
- Finvector (U.K.)

Genome Editing

- Collectis (France)
- CRISPR Therapeutics (Switzerland)
- Hphar (Belgium)
- LogicBio (Israel)

Enabling Platforms




- Novasep (France)
- PharmaCell (Netherlands)
- Synpromics (U.K.)





Eccellenza della ricerca italiana

Insieme con le malattie rare, le Terapie Avanzate sono **tra i settori di eccellenza del biotech italiano**. L'Italia vanta attualmente il maggior numero di Terapie Avanzate approvate in EU (3 su 9 totali)

ATMP	AIC EU	Azienda	Paese	Indicazione
HOLOCLAR	Febbraio 2015	Chiesi		Trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave (definito dalla presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea in almeno due quadranti, con coinvolgimento della parte centrale della cornea e grave compromissione dell'acuità visiva), unilaterale o bilaterale, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici. Per la biopsia sono necessari almeno 1-2 mm ² di tessuto limbare non danneggiato.
STRIMVELIS	Maggio 2016	GSK- Telethon		Trattamento di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano) -compatibili
ZALMOXIS	Agosto 2016	MolMed		Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio



Per l'area delle Terapie Avanzate il 2017 è stato un punto di svolta

- > **Gli investimenti globali** nel solo settore Cell&Gene sono cresciuti del 78%, arrivando a 7,5 miliardi di dollari
- > Alcune delle più grandi multinazionali biofarmaceutiche hanno operato **acquisizioni** per cifre tra i 9 e i 12 miliardi di dollari
- > Dal 2017 le terapie avanzate **introdotte sul mercato europeo** hanno subito un'accelerazione, portando nel 2018 a 9 il numero di trattamenti disponibili



Molti Paesi si stanno muovendo con **azioni concrete** per sostenere l'innovazione. Un ESEMPIO su tutti è la recente iniziativa '**Catapult Cell& Gene Therapy**' **costituita nel Regno Unito**, una infrastruttura di ricerca che copre anche tutti gli aspetti dall'industrializzazione alla produzione e dall'ambito regolatorio fino all'accesso al mercato. Progettata per trasformare la capacità di innovazione del Regno Unito nell'area delle Terapie Avanzate, questa iniziativa contribuirà a guidare la leadership del Paese in quest'area scientifica e la futura crescita economica del Paese.



Select Corporate Partnerships / Collaborations & Public Financings: 2017

Corporate Partnerships / Collaborations

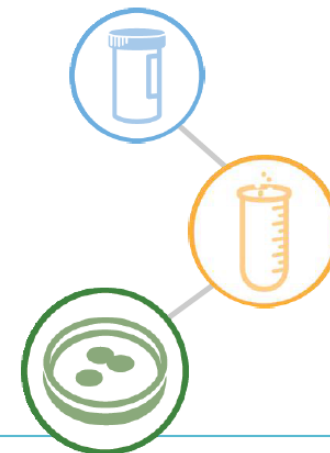
- Sangamo signs \$545M hemophilia A gene therapy collaboration with Pfizer, incl \$70M upfront – May 10
- Janssen Biotech signs \$350M agreement with Legend Biotech USA & Legend Biotech Ireland – Dec 21
- Kite Pharma signs \$250M agreement with Daiichi Sankyo, incl \$50M upfront – Jan 9
- Oxford BioMedica signs \$100M agreement with Novartis, incl \$10M upfront – July 6
- Takeda signs \$100M agreement with GammaDelta Therapeutics – May 9
- Histogenics signs \$97M agreement with MEDINET for NeoCart, incl \$10M upfront – Dec 21

Follow-On Financings

- Bluebird bio \$460M – July 30
- Kite Pharma \$409.7M – March 8
- Spark Therapeutics \$402.5M – August 9
- AveXis \$287.8M – June 26
- Juno Therapeutics \$287.6M – Sept 26
- Intellia Therapeutics \$150M – Nov 6

Venture Financings:

- Rubius Therapeutics \$120M – June 21
- Semma Therapeutics \$114M – Nov 30
- Orchard Therapeutics \$110M – Dec 20
- Homology Medicines \$83.5M – Aug 1
- Tessa Therapeutics \$80M – Dec 20





FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Terapie Avanzate, una sfida da affrontare subito

Le Terapie Avanzate derivanti dalla ricerca italiana e approvate da EMA sono passate da 3 su 5 nel 2017 alle 3 su 9 nel 2018. Questi numeri sono il simbolo della **velocità degli altri attori internazionali che corrono, mentre noi rischiamo di rimanere al palo.**



Necessario favorire un ambiente che sia pronto a recepire questa ondata di novità che è in arrivo anche in Italia.

Gestire queste terapie con le vecchie regole sarebbe un problema e un ostacolo tanto per i pazienti che potrebbero usufruirne, quanto per il ritorno dell'investimento per le aziende di ricerca che hanno creduto in questa frontiera della medicina.



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Terapie Avanzate, una sfida da affrontare subito



Siamo di fronte a una **RIVOLUZIONE STRAORDINARIA** che porta con sé anche un inevitabile e rilevante cambiamento di tutto il sistema.

I nuovi approcci terapeutici innescano il **CAMBIAMENTO DEI PRINCIPALI PARADIGMI** su cui si basano i prodotti farmaceutici tradizionali, portando con sé una serie di nuove complessità da gestire e sfide legate ai processi autorizzativi nell'intero percorso di sviluppo.

Per rendere accessibile questa grande innovazione ai pazienti, diventa urgente immaginare e costruire, in sinergia tra accademia, imprese, istituzioni, rete ospedaliera **NUOVI MODELLI DI GESTIONE** che superino l'attuale sistema basato sulle patologie acute e ricorrenti.



- 👍 Il **mondo accademico** rappresenta un generatore di innovazione, sviluppando la ricerca di base e preclinica. Le **terapie 'sperimentali'** sviluppate in ambito **accademico** con finanziamenti pubblici sono finalizzate a utilizzi sperimentali, testano una ipotesi
- 👍 Tale innovazione richiede un ingente impegno economico per poter essere traslata su larga scala. Ha bisogno di un **network industriale** per poter rendere accessibili questi prodotti, con la stessa **qualità, sicurezza ed efficacia** a un numero elevato di pazienti.
- 👍 Gestire il **processo di immissione in commercio delle terapie e l'ottenimento di un'autorizzazione** da parte di una autorità regolatoria è un percorso lungo e complesso, che implica l'impiego di ingenti risorse tecniche, procedurali ed economiche, tipiche di un'organizzazione industriale.
- 👍 Solo una volta raggiunto un adeguato livello di studi registrativi, le terapie sperimentali possono diventare **terapie approvate** e, quindi, essere utilizzate per la specifica indicazione terapeutica rispetto alla quale abbiano comprovate evidenze scientifiche (proof of concept).



Ricerca	Pre-clinica	Manufacturing	Trial Clinici			Registrazione
R&D	Sviluppo	Produzione	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Market



FASE I > farmacologia clinica e tollerabilità

FASE II > paziente; verifica preliminare della efficacia terapeutica; studi-pilota

FASE III > paziente (fase allargata); valutazione confirmatoria e comparativa della efficacia e tollerabilità; confronti

FASE IV > fase post-registrazione



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Proposte di Assobiotec-Federchimica



Discovery, preclinica e sviluppo

Integrazione con la normativa GLP (Good Laboratories Practices) in presenza di modelli preclinici non convenzionali (topi transgenici)

Gestione delle Out of Specification con prodotti autologhi sulla base del rischio/beneficio clinico

Procedura di pre-valutazione per l'attivazione e il mantenimento delle GMP facilities

Razionalizzare test di controllo qualità richiesti

Apertura ad approcci di convalida concorrente ai processi produttivi

Criteri di accettazione che possano essere ridefiniti durante lo sviluppo clinico



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Proposte di Assobiotech-Federchimica

Sperimentazione clinica

Collaborazione tra aziende e istituzioni per favorire un approccio aperto a disegni adattativi

Implementazione da parte di AIFA di una procedura di pre-valutazione della documentazione autorizzativa per velocizzazione del rilascio dell'autorizzazione

Produzione e Somministrazione

Individuazione di una rete ospedaliera di centri di riferimento con personale adeguatamente specializzato

Training del personale dedicato e certificazione della formazione in collaborazione con le Società Scientifiche

Razionalizzare i test di controllo qualità e validazione ad oggi richiesti che incidono pesantemente sui costi di produzione

Collaborazione tra aziende, GMP facilities e Ministero della Salute per favorire lo svolgimento del processo di produzione e somministrazione delle terapie avanzate, adeguando il quadro normativo



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Proposte di Assobiotec-Federchimica



Accesso alle terapie

Creare linee guida per l'individuazione dei centri di riferimento regionali in collaborazione con AIFA, ISS e Società Scientifiche coinvolte, identificando i criteri minimi per la certificazione dei centri

Adottare nuovi schemi di pagamento e valutazione dei costi evitati alla luce dei cospicui risparmi generati su altri capitoli di spesa, sanitari e non

Ripensare ai criteri di innovazione e suddivisione del budget (es. Attribuzione di un capitolo dedicato alla categoria «terapie con intento di guarigione» all'interno del budget dei farmaci innovativi oncologici)

Individuare un apposito LEA/DRG (diagnosis-related group)
Gli schemi di rimborso e allocazione dei budget tradizionali risultano inadeguati



FEDERCHIMICA
ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo
delle biotecnologie

Grazie per l'attenzione!

Assobiotec - Federchimica

<http://assobiotec.it>

assobiotec@federchimica.it

