



È ora di agire:

una dichiarazione di consenso globale focalizzata sul paziente per migliorare le cure del linfoma cutaneo a cellule T (CTCL)

Questo documento è frutto di un progetto di collaborazione e di sensibilizzazione sulla malattia co-promosso, organizzato e finanziato da Kyowa Kirin.

1

È ora di agire: una dichiarazione di consenso globale focalizzata sul paziente per migliorare le cure del CTCL

Siamo il **CTCL Global Care Collaborative** e, insieme, ci occupiamo del linfoma cutaneo a cellule T (CTCL), un tumore raro che potrebbe mettere in pericolo la vita.¹

Il nostro obiettivo è affrontare le problematiche tuttora irrisolte che affliggono le persone affette dal CTCL e da due dei suoi principali sottotipi: la micosi fungoide (MF) e la sindrome di Sézary (SS). I pazienti possono trovarsi ad affrontare **debilitanti criticità fisiche, emotive e sociali**, come sintomi dolorosi, malattie cutanee estese, carichi emotivi estenuanti, insicurezze persistenti e una grave compromissione della qualità di vita.² Queste sfide devastanti, come se non bastasse, sono ulteriormente aggravate da potenziali ritardi nella diagnosi e dall'impatto che ha la malattia sui loro cari.

Il CTCL comprende diversi tipi di **tumori ematologici rari**, che si manifestano principalmente a livello cutaneo.^{3,4} La MF è la forma meglio studiata di CTCL, ed è **spesso confusa con malattie più comuni e benigne come l'eczema e la psoriasi**.^{1,5} La rarità della malattia complica la situazione e, di conseguenza, gli errori diagnostici sono un evento frequente. Nella MF, in particolare, il **tempo medio alla diagnosi è di 3-4 anni**.^{5,6}

Riconoscendo la necessità di un cambiamento, abbiamo deciso di unirci e collaborare per stilare questa dichiarazione di consenso globale.

Abbiamo quindi stilato **12 raccomandazioni** con cui intendiamo contribuire a supportare i sistemi sanitari di tutto il mondo al fine di migliorare la diagnosi e le cure per il CTCL. Le raccomandazioni sono:

Auspichiamo che le autorità sanitarie:

- Forniscano a clinici locali che gestiscono casi di CTCL un accesso ininterrotto a riferimenti esperti e a risorse.
- Forniscano supporto ai clinici affinché possano creare dei team multidisciplinari (MDT) (o entrare in contatto con quelli esistenti).
- Aumentino le risorse disponibili nei paesi che non dispongono di risorse sufficienti.
- Investano in nuove tecnologie per la diagnosi e la condivisione delle risorse sanitarie.
- Stabiliscano delle modalità per finanziare la formazione locale sulle malattie rare.
- Promuovano la sensibilizzazione e favoriscano la creazione di un consensus inerente alla stadiazione della malattia nelle linee guida cliniche.
- Supportino i clinici nei loro sforzi per migliorare la conoscenza del CTCL.

Auspichiamo che gli ospedali o le cliniche:

- Agevolino la creazione o il collegamento con i team MDT dedicati al CTCL.
- Stabiliscano solidi canali di comunicazione tra le istituzioni nella gestione dei casi di CTCL.

Auspichiamo che gli operatori sanitari che si occupano di CTCL:

- Garantiscano chiare comunicazioni all'interno del team di gestione dei casi di CTCL.
- Interagiscano proattivamente con i medici non specialisti e clinici in merito al CTCL.
- Collaborino con le società scientifiche e le associazioni pazienti per promuovere l'educazione sul CTCL.

Riteniamo che l'attuazione di queste raccomandazioni avrà un impatto significativo e positivo per le persone affette da CTCL, offrendo speranza e sostegno a coloro che convivono con questa malattia.

Con il nostro progetto di collaborazione globale, dialogheremo con autorità sanitarie, ospedali, operatori sanitari e altri interlocutori interessati in tutto il mondo per promuovere l'attuazione di queste raccomandazioni. **Insieme, possiamo unire le nostre competenze, conoscenze e risorse per rispondere ai bisogni insoddisfatti che tuttora sussistono a livello di conoscenza, di diagnosi e cura del CTCL.**

2

Autori e contenuti

I firmatari di "È ora di agire: una dichiarazione di consenso globale focalizzata sul paziente per migliorare le cure del CTCL".



LINFOMA · MIELOMA · LEUCEMIA

Spagna



Portogallo



Globale



Germania



TOGETHER! FIGHT LYMPHOMA!
让淋巴瘤不再
成为生命的羁绊!

Cina



사단법인 한국혈액암협회
Corea



Azienda farmaceutica specializzata globale con sede in Giappone



Regno Unito



Globale



Germania



Paesi Bassi

Indice

La dichiarazione di consenso "È ora di agire"	2
Autori e contenuti.....	3
Sintesi generale	4
Cos'è il CTCL?.....	5
L'impatto del CTCL	6
I bisogni insoddisfatti nel CTCL.....	7
Raccomandazioni di cambiamenti.....	8
Bibliografia	9

3

Sintesi generale

Questa dichiarazione di consenso delinea una visione volta a migliorare la diagnosi e le cure per le persone affette da CTCL, un raro tumore dei globuli bianchi che si manifesta principalmente nella cute.^{1,3,4} Questo documento **è frutto di una collaborazione internazionale intercomunitaria di associazioni pazienti.**

Problema

Il CTCL spesso provoca disagio, dolore, manifestazioni cutanee estese e affaticamento.² A livello mentale può causare depressione, frustrazione e vergogna.² I pazienti che manifestano questi sintomi convivono quotidianamente con queste difficoltà.

Ma il carico è inutilmente aggravato dalle **criticità connesse alla diagnosi, agli esami e alle cure.** Ad esempio:

- **I sintomi della micosi fungoide (MF) vengono scambiati per patologie più comuni**, in particolare psoriasi o eczema.
- **Ritardi nelle diagnosi** (che vanno da tre anni a oltre dieci per la MF), che possono influire negativamente sulla prognosi.
- **Stadiazione imprecisa della malattia**, che indica una comprensione potenzialmente limitata della malattia.
- **Disparità di accesso e di disponibilità delle cure** in tutto il mondo.

Alla luce di tutto ciò, è assolutamente necessario aumentare la conoscenza del CTCL e mettere in atto dei cambiamenti nei sistemi sanitari di tutto il mondo per risolvere queste difficoltà.

Soluzione

12 raccomandazioni per migliorare la conoscenza, la diagnosi e le cure nei sistemi sanitari, ossia:

Auspichiamo che le autorità sanitarie:

- Forniscano a clinici locali che gestiscono casi di CTCL un accesso ininterrotto a riferimenti esperti e a risorse.
- Forniscano supporto ai clinici affinché possano creare dei team multidisciplinari (MDT) (o entrare in contatto con quelli esistenti).
- Aumentino le risorse disponibili nei paesi che non dispongono di risorse sufficienti.
- Investano in nuove tecnologie per la diagnosi e la condivisione delle risorse sanitarie.
- Stabiliscano delle modalità per finanziare la formazione locale sulle malattie rare.
- Promuovano la sensibilizzazione e favoriscano la creazione di un consensus inerente alla stadiazione della malattia nelle linee guida cliniche.
- Supportino i clinici nei loro sforzi per migliorare la conoscenza del CTCL.

Auspichiamo che gli ospedali o le cliniche:

- Agevolino la creazione o il collegamento con i team MDT dedicati al CTCL.
- Stabiliscano solidi canali di comunicazione tra le istituzioni nella gestione dei casi di CTCL.

Auspichiamo che gli operatori sanitari che si occupano di CTCL:

- Garantiscano chiare comunicazioni all'interno del team di gestione dei casi di CTCL.
- Interagiscano proattivamente con i medici non specialisti e clinici in merito al CTCL.
- Collaborino con le società scientifiche e le associazioni pazienti per promuovere l'educazione sul CTCL.

Valore

Mettendo in pratica queste raccomandazioni, i sistemi sanitari riusciranno a identificare e gestire in modo più incisivo i casi di CTCL, con un conseguente miglioramento dell'assistenza prestata ai pazienti che convivono con la malattia e, quindi, anche della loro qualità di vita, soprattutto nel caso di problematiche prolungate.

4

Cos'è il CTCL?

Panoramica

I linfomi primitivi cutanei sono un gruppo di rari linfomi non-Hodgkin e, tra questi, i linfomi che hanno origine dalle cellule T sono le forme più comuni.^{5,7}

Le cellule T sono un tipo di globuli bianchi che aiutano il sistema immunitario a combattere germi e batteri.⁸ Tuttavia, nei linfomi a cellule T, **le cellule T subiscono delle alterazioni e nel CTCL le cellule anomale si accumulano nella cute.**⁸ Queste cellule T anomale possono anche essere presenti nel sangue, nei linfonodi e negli organi interni.⁹

Il CTCL può manifestarsi con chiazze cutanee persistenti e/o placche squamose in rilievo, spesso con prurito costante.^{2,10} Possono anche presentarsi lesioni più pronunciate.¹¹ Spesso, nelle prime fasi della sua forma più diffusa, questi **sintomi vengono confusi con malattie** più comuni e benigne come psoriasi o eczema.⁵

Sottotipi

I sottotipi di CTCL meglio studiati sono la micosi fungoide (MF) e la sindrome di Sézary (SS). **Insieme costituiscono circa i due terzi di tutti i casi; la MF rappresenta il 60% dei casi e la SS il 5%.**⁷

La MF è più comune e si manifesta con arrossamenti ed eruzioni cutanee, chiazze o placche secche e squamose e, in alcuni casi, tumori cutanei.^{2,12} Non sempre progredisce verso la malattia in stadio avanzato, ma se lo fa, l'evoluzione avviene lentamente.¹² **Nella fase iniziale è anche difficile da diagnosticare.**¹²

La SS è una forma più rara e aggressiva di CTCL rispetto alla MF. **Può causare arrossamento diffuso in tutto il corpo, prurito intenso e desquamazione della cute.**^{2,7} Colpisce anche il sangue e potenzialmente altre aree del corpo, come i linfonodi.

Oltre alla MF e alla SS, esistono vari altri sottotipi di CTCL, tra cui la papulosa linfomatoide, il linfoma anaplastico cutaneo primitivo a grandi cellule e la reticulosi pagetoide.¹

Distribuzione demografica

Anche se non si conoscono le cause del CTCL, sappiamo chi ha maggiori probabilità di esserne affetto:

- **Adulti in età avanzata:** in Cina potenzialmente ci si ammala intorno ai 45 anni,¹³ mentre negli Stati Uniti e in Europa l'età media di esordio è compresa tra i 55 e i 65 anni.^{14,15,16}
- **Uomini:** il CTCL è due volte più diffuso negli uomini che nelle donne.¹⁷
- **Persone con tonalità della pelle più scure,** in particolare la popolazione afroamericana, che ha il doppio di probabilità di sviluppare il CTCL.¹⁸

5

L'impatto del CTCL

Il CTCL può compromettere gravemente la qualità di vita dei pazienti, poiché li condiziona sul piano fisico, emotivo e sociale.

Sul piano fisico, i sintomi cutanei debilitanti della malattia in stadio avanzato possono causare disagio, dolore, disturbi del sonno e affaticamento.² Possono **compromettere gravemente la capacità di svolgere le attività quotidiane che molti di noi danno per scontate.**²

"Ciò che mi tormenta di più è la natura ricorrente di questa malattia: non riesco mai a guarire completamente e la mia vita sembra ruotare attorno alle visite ospedaliere".

Liang, che convive con il CTCL in Cina.

Alcuni **provano un forte senso di vergogna** a causa della manifestazione fisica dei sintomi cutanei, il che può anche condurre all'isolamento.²

"L'aspetto più insopportabile di questa malattia è il fatto che appaia su parti visibili del corpo come il viso o le mani, per cui evito il più possibile di uscire. Non sopporto il modo in cui mi guarda la gente, come se avessi fatto qualcosa di sbagliato."

Dong, che convive con il CTCL in Cina.

L'impatto del CTCL va ben oltre la diagnosi medica. Ogni giorno la malattia, con i suoi sintomi fisici debilitanti e il peso dei problemi emotivi e sociali, **incide pesantemente** sia sulla vita delle persone che ne soffrono sia su quella dei loro cari.

"Con il CTCL, mi si è formato un grosso tumore sul collo. Era come avere un mattone attaccato al corpo."

Michael, paziente con CTCL del Regno Unito.

Può interferire con la vita sociale e le relazioni familiari e rendere difficile mantenere un lavoro o frequentare la scuola.²

Gli effetti sul piano **emotivo e sociale** sono altrettanto pesanti. Alcuni pazienti con CTCL cadono in depressione, provano insicurezza, sentimenti di frustrazione e rabbia.²

"Ho smesso di lavorare di giorno. Ho iniziato a fare lavori notturni perché non volevo che nessuno vedesse la mia pelle. E poi non volevo lottare con il prurito."

Carole, paziente con CTCL negli Stati Uniti.

Poiché il CTCL è una malattia rara, **può essere difficile conoscere altre persone con esperienze simili o accedere a gruppi di supporto e risorse educative**, il che acuisce ancora di più il loro senso di isolamento.

"Il pavimento attorno a me si ricopre di frammenti di pelle morta che si staccano da tutto il corpo, come zucchero che esce da un sacchetto che perde. Ho le mani e i piedi tutti screpolati e lacerati." -

Lee, paziente con CTCL della Corea del Sud.

6

I bisogni insoddisfatti dei pazienti con CTCL

Diagnosi

Forse il principale bisogno insoddisfatto per chi soffre di CTCL è il fatto di ricevere una **diagnosi accurata e tempestiva**.

La diagnosi di CTCL è complessa, poiché si tratta di una malattia rara e con sottotipi come la MF che si presenta in modo simile alla psoriasi e all'eczema.⁵ Inoltre, i medici tendono a pensare al CTCL solo dopo che i pazienti non rispondono alle terapie per malattie benigne più comuni.¹⁹ Anche il fatto di risiedere a una distanza percorribile da un centro specialistico incide molto, poiché i pazienti hanno maggiori probabilità di ricevere una diagnosi corretta se possono accedere più facilmente agli specialisti.

Il tempo medio per avere una diagnosi di MF è di 3-4 anni.^{5,6} Alcune persone aspettano più di dieci anni.²⁰ In molti casi, i pazienti vengono rinviiati a più specialisti.

I pazienti con MF in stadio iniziale in genere hanno una sopravvivenza maggiore rispetto a quelli con malattia in stadio avanzato.²¹ Tuttavia, quando si verificano ritardi nella diagnosi e successivamente nell'avvio delle terapie, le persone che convivono con la malattia possono essere colpite in maniera significativa e non necessaria.

Stadiazione

Oltre alla diagnosi, vi è anche la necessità di stabilire con precisione lo stadio della malattia. La stadiazione della malattia nella MF e nella SS richiede valutazioni relative a quattro aree: cute, linfonodi, sangue e visceri, eseguite mediante un esame clinico e varie tecniche di indagine.⁴ La stadiazione accurata della malattia è fondamentale per stabilirne la gravità per formulare una prognosi e per impostare il trattamento e la gestione della malattia.²² Tuttavia, **su alcuni aspetti come il coinvolgimento ematico, non vi è un consenso generale da parte dei clinici sul modo migliore per valutarlo.**²³ Inoltre, per agevolare una diagnosi più precoce è necessario il sequenziamento genico dei recettori delle cellule T dei linfomi cutanei.²²

Cura

Data la complessità della diagnosi, possono volerci anni prima che un paziente sia indirizzato a un medico specializzato in CTCL.²⁰ Tuttavia, una volta ottenuta una diagnosi, esistono ancora dei bisogni insoddisfatti. Le interazioni tra i pazienti con CTCL e i medici potrebbero generare incertezza o malintesi sulla prognosi, dunque esiste ancora un margine di miglioramento nelle comunicazioni.

Analogamente, gli approcci multidisciplinari alla cura all'interno dei sistemi sanitari non sono applicati o utilizzati ovunque, nonostante gli evidenti benefici di **un approccio basato sui team multidisciplinari** nella gestione dei singoli casi.

Infine, in tutti i paesi **si riscontrano disomogeneità di accesso alle cure e a servizi di supporto ai pazienti, oltre alla necessità che i pazienti possano rivolgersi con maggiore tempestività a medici esperti** per assicurare che tutti possano beneficiare dei vantaggi derivanti dall'assistenza di medici esperti e cure specialistiche.

7

È ora di agire

Raccomandazioni di cambiamenti

Per migliorare le cure ed elevare la qualità di vita è essenziale che le diagnosi di CTCL siano accurate e tempestive. Affinché questa trasformazione sia possibile, è fondamentale accrescere la conoscenza del CTCL e mettere in atto dei cambiamenti nei sistemi sanitari di tutto il mondo.

A questo scopo sono necessari interventi da parte delle autorità sanitarie, degli ospedali o delle cliniche e dei singoli medici che si occupano di CTCL; pertanto, chiediamo l'attuazione delle seguenti **12 raccomandazioni**:

Le autorità sanitarie dovrebbero:

- **Indirizzare i medici locali che si occupano di CTCL affinché abbiano accesso a referenti ed esperti**, sia all'interno che all'esterno dei loro paesi, utilizzando metodi come gruppi di collaborazione locali.
- **Fornire supporto finanziario e amministrativo ai medici affinché possano creare dei team multidisciplinari (TMD) (o entrare in contatto con quelli esistenti)**, promuovendone l'ampliamento nelle loro regioni.
- **Aumentare gli aiuti ai paesi che non dispongono di risorse sufficienti**, inclusa la fornitura di dispositivi per l'esecuzione di scansioni e biopsie, se necessario.
- **Investire in nuove tecnologie e strumenti digitali** per la diagnosi e la condivisione rapida della documentazione.
- **Stabilire dei modi per finanziare la formazione in materia di malattie rare a livello locale**, supportando i sistemi sanitari che non versano in buone condizioni finanziarie per aiutare i medici ad accedere a corsi e certificazioni.
- **Promuovere la sensibilizzazione e il consenso in materia di stadiazione della malattia nelle linee guida cliniche** e facilitare il consenso clinico sui metodi di indagine migliori da utilizzare nelle parti del corpo colpite dal CTCL.
- **Supportare i medici nei loro sforzi per migliorare la conoscenza del CTCL** all'interno dei sistemi sanitari e delle società professionali, favorendo l'istruzione e la formazione.

Gli ospedali e le cliniche dovrebbero:

- **Facilitare la creazione di, o il collegamento con i TMD dedicati al CTCL**, in modo che un maggior numero di pazienti con CTCL possa beneficiare di cure mirate offerte da medici e infermieri specializzati.
- **Dialogare tra loro in modo continuo nella gestione dei casi di CTCL**, assicurando la condivisione e l'attuazione delle principali nozioni apprese per garantire ai pazienti un percorso di cura ottimale.

I medici che si occupano di CTCL dovrebbero:

- **Garantire una comunicazione chiara all'interno delle équipe cliniche**, imparando dalle pratiche attuali e dai casi passati, in modo che i pazienti non ricevano informazioni incoerenti.
- **Interagire proattivamente con i medici non specialisti e locali nei loro sistemi sanitari**, promuovendo una maggiore educazione in merito alle caratteristiche specifiche del CTCL per favorire la diagnosi precoce.
- **Collaborare con le società mediche e le associazioni di pazienti per promuovere la formazione sul CTCL** destinata rispettivamente ai clinici e ai pazienti nelle pubblicazioni e conferenze.

Con il nostro progetto di collaborazione globale tra organizzazioni e medici che si occupano di CTCL, ci auguriamo di collaborare con autorità sanitarie, strutture ospedaliere e altri medici di tutto il mondo per promuovere il cambiamento.

Unendo le nostre competenze, conoscenze e risorse possiamo rendere possibili importanti progressi e dare finalmente una risposta a bisogni che sono rimasti insoddisfatti per troppo tempo, a livello di conoscenza della malattia, di diagnosi e cura del CTCL.



Bibliografia

1. Girardi M, et al. The Pathogenesis of Mycosis Fungoides. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1978-88.
2. Demierre M-F, et al. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life. *Cancer*. 2006;107(10):2504-2511.
3. Willemze R, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.
4. Cleveland Clinic. Cutaneous T-Cell Lymphoma. Disponibile alla pagina <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17940-cutaneous-t-cell-lymphoma>. Ultimo accesso: maggio 2024.
5. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2016;91(1):151-65.
6. Scarisbrick J, et al. The PROCLIP international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(2):350-357.
7. Trautinger F, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *European Journal of Cancer*. 2017;77:57-74.
8. Mayo Clinic. Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2023. Disponibile alla pagina <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cutaneous-t-cell-lymphoma/symptoms-causes/syc-20351056>. Ultimo accesso: maggio 2024.
9. Olsen E, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-22.
10. Ni X, et al. Reduction of regulatory T cells by Mogamulizumab, a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with aggressive/refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Clinical Cancer Research*. 2014;21(2):274-85.
11. Bagherani N, et al. An Overview of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *F1000 Research*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1882.
12. Cleveland Clinic. Mycosis Fungoides. Disponibile alla pagina <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21827-mycosis-fungoides>. Ultimo accesso: maggio 2024.
13. Chen Z, et al. Prognostic Factors and Survival Outcomes among Patients with Mycosis Fungoides in China - A 12-Year Review. *JAMA Dermatology*. 2023;159(10):1059-1067.
14. Wilson L, et al. Age, Race, Gender, Stage and the Incidence of Cutaneous Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2012;12(5): 291-296.
15. Nenonen J, et al. Overall survival and registration of cutaneous T-cell lymphoma patients in Sweden: a multi-center cohort and validation study *Acta Oncologica*. 2022;61(5):597-601.
16. Agar N, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4730-4739.
17. Leukemia & Lymphoma Society. Cutaneous T-Cell Lymphoma Facts. 2014. Disponibile alla pagina https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cutaneoustcelllymphoma.pdf. Ultimo accesso: maggio 2024.
18. Wiese D, et al. Disparities in Cutaneous T-Cell Lymphoma Incidence by Race/Ethnicity and Area-Based Socioeconomic Status. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(4):3578.
19. Boh E, et al. Healthcare Provider Experience in Diagnosis and Treating Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatology and Therapy*. 2023;13(3):835-842.
20. CL Foundation. Mycosis Fungoides. 2018. Disponibile alla pagina <https://www.clfoundation.org/mycosis-fungoides>. Ultimo accesso: maggio 2024.
21. Scarisbrick J. Survival in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. How can we predict outcome? *Journal of Investigative Dermatology*. 2020;140(2):281-283.
22. Olsen E, et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood*. 2022;140(5):419-437.
23. Vermeer M, et al. Flow cytometry for the assessment of blood tumour burden in cutaneous T-cell lymphoma: towards a standardized approach. *British Journal of Dermatology*. 2022;187(1):21-28.

Questo documento è frutto di un progetto collaborativo di sensibilizzazione sulla malattia co-promosso, organizzato e finanziato da Kyowa Kirin.