



SECONDO
REPORT ITALIANO
sulle **ADVANCED THERAPY**
MEDICINAL PRODUCT

INDICE

PREFAZIONE	PAG.1
1. LE VALUTAZIONI DI HTA PER LE TERAPIE AVANZATE	PAG.2
2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	PAG.4
2.1. LE ATMP IN GERMANIA	PAG.5
2.2. LE ATMP NEL REGNO UNITO	PAG.10
2.3. LE ATMP IN FRANCIA	PAG.17
2.4. LE ATMP IN SPAGNA	PAG.22
3. LE ATMP IN ITALIA	PAG.33
4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI	PAG.43
5. PATENT PROTECTION E HOSPITAL EXEMPTION	PAG.52
6. FONDI INNOVATIVI E TETTI DI SPESA: QUALE RUOLO PER LE ATMP	PAG.57
7. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 6 ANNI	PAG.61
8. CONCLUSIONI E PROPOSTE	PAG.77
9. BIBLIOGRAFIA	PAG.78



Prefazione a cura del Professor Pierpaolo Sileri, Viceministro della Salute

Autori (in ordine alfabetico)

Prof. Pier Luigi Canonico
Dr.ssa Myriam Di Lecce
Prof. Claudio Jommi
Dr.ssa Elena Lanati
Prof.ssa Paola Minghetti
Dr.ssa Virginia Ronco
Avv. Sonia Selletti

E con il contributo di

Dr. Xavier Badia
Dr. Francis Fagnani
Dr.ssa Ulrike Kuchenbecker
Dr. Paul Miller

PREFAZIONE

A cura del Professor Pierpaolo Sileri, Viceministro della Salute

Come medico e chirurgo, ritengo che tutto ciò che può rappresentare una risoluzione definitiva per malattie spesso incurabili, rappresenti una grande innovazione della ricerca. Le ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products), o terapie avanzate, quindi costituiscono una pietra miliare della medicina.

Le strutture italiane di ricerca di base e clinica sono state le prime a scoprire e testare le terapie avanzate su patologie "ultra-rare" e molto gravi, grazie alla qualità dei nostri ricercatori.

Il Governo ha visto in questo tipo di innovazione una grande opportunità per il Paese di eccellere in tale ambito, investendo diversi milioni di euro nella creazione e nell'implementazione di centri specifici, oltre che di un network costituito dalle migliori eccellenze.

I Centri identificati sono quelli in cui il livello di conoscenza e preparazione nella gestione di terapie avanzate è più sviluppato, anche grazie all'esperienza acquisita e al coinvolgimento diretto in studi clinici, profit e no profit.

Le terapie avanzate sono una fondamentale e concreta opportunità per il Paese, non solo per curare i pazienti, ma anche di eccellere a livello internazionale, facendo diventare l'Italia un reale hub di riferimento, anche a livello internazionale, grazie all'altissimo livello raggiunto dai nostri clinici.

Il "Secondo Report italiano sulle ATMP", redatto dall'ATMP Forum è, attualmente, il solo documento ufficiale sullo stato dell'arte e, peraltro, consente un confronto diretto con gli altri Paesi, mettendo in luce anche le opportunità di miglioramento, nel breve e medio termine.

Il mio impegno, dopo aver già partecipato alla presentazione della prima edizione, è di continuare, anche nel mio nuovo ruolo di Governo, a supportare tutte le attività scientifiche e di ricerca che analizzino in modo oggettivo le potenziali soluzioni per migliorare ulteriormente il nostro SSN, mantenendo il suo carattere di universalismo e uniformità in tutto il Paese.

1. LE VALUTAZIONI DI HTA PER LE TERAPIE AVANZATE

Attualmente sono dieci le ATMP approvate dalla European Medicines Agency (EMA) e disponibili sul mercato. Ben tre delle prime 4 ATMP attualmente disponibili sono state scoperte in Italia, grazie alla collaborazione virtuosa tra centri di ricerca, imprese e soggetti pubblici e/o organizzazioni non profit, volta a trasformare il risultato della ricerca scientifica in progetti di interesse per lo sviluppo industriale (il cosiddetto “trasferimento tecnologico”) e, successivamente, in soluzione terapeutica per i pazienti.

Approvazione di una ATMP non significa necessariamente accesso del paziente alla terapia, accesso che comporta un complesso processo di valutazione ai fini del rimborso, della determinazione del prezzo, della definizione dei centri destinati alla gestione di tali terapie e della disponibilità effettiva delle risorse. A tutt’oggi quattro delle ATMP approvate hanno ottenuto un rimborso in Italia: tre non sono rimborsate e tre sono in attesa di chiusura della negoziazione di prezzo e rimborso con l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Diversi contributi scientifici hanno indagato se e come le ATMP [1] o, più specificamente le terapie geniche [2-5] rappresentino un caso specifico nella valutazione dei farmaci e delle tecnologie sanitarie (ovvero dell’Health Technology Assessment, HTA) ai fini delle decisioni (appraisal) di accesso.

Per diversi aspetti le ATMP non hanno specificità tali da giustificare un processo di valutazione differente, se non per il fatto di essere state, almeno fino ad adesso, lanciate sul mercato per target (patologie gravi, con effetti sociali rilevanti, spesso orfane di trattamento e rare) tali da dover ricorrere a procedure accelerate di approvazione, con conseguenti evidenze piuttosto limitate al lancio dei prodotti. Studi su numeri esigui di pazienti, di breve periodo e a braccio singolo, sono in genere valutati criticamente da chi svolge valutazioni di HTA per la presenza di potenziali bias e di una maggiore incertezza sull’entità e la durabilità degli effetti (efficacia e rischi).

Un elemento distintivo (almeno rispetto alla maggior parte delle terapie) è che le ATMP sono terapie one-shot, con costi molto rilevanti nel breve periodo e benefici (e costi evitati) che si estendono in un lungo orizzonte temporale, una volta ottenuta la risposta nel paziente (e sempre che tale risposta sia duratura). Esiste quindi un disallineamento temporale tra costi e benefici maggiore rispetto a terapie croniche, ma anche a farmaci che prevedono cicli di trattamento e che comunque non producono una remissione della patologia.

Il terzo elemento è che alcune ATMP sono state lanciate con prezzi (e costi unitari) molto elevati, giustificati dalle imprese sia per il loro valore intrinseco, sia per la numerosità bassa della popolazione. Il lancio di un farmaco a prezzo molto elevato ha un effetto-annuncio molto più sentito rispetto a terapie a basso costo e a target ampio di popolazione. Alti costi unitari possono produrre perplessità anche sul principio di solidarietà redistributiva, essendo per i cittadini più accettabile investire soldi per malattie diffuse che spendere tanto per pochi pazienti.

In definitiva, le ATMP non sono terapie “peculiari” sui singoli aspetti, ma è singolare che le ATMP presentino tutte queste specificità.

La gravità delle patologie target e la rilevanza del loro impatto sociale, l’incertezza sugli effetti delle terapie, il disallineamento tra costi unitari elevati one-shot e benefici/costi evitati nel tempo hanno portato ad un quesito specifico sulle valutazioni economiche delle ATMP. Il quesito è se le ATMP rappresentino un caso talmente peculiare da dover applicare metodologie / modelli di analisi specifici o se invece richiedano accorgimenti particolari, pur non rappresentando un reference case nuovo. La conclusione è che le analisi costo-efficacia abbiano un valore informativo anche per le terapie avanzate [1, 2] purché:

- si tenga conto del forte disallineamento temporale tra costi attuali e benefici futuri, prevedendo quindi dei tassi di attualizzazione dei benefici (futuri) minori rispetto a quelli dei costi sostenuti;
- si adotti, ancor più di quanto andrebbe fatto per gli altri farmaci, una prospettiva sociale nella valutazione dei costi;
- vengano considerati, nella valutazione dei benefici, fattori che vanno al di là degli effetti specifici

in termini di guadagni di salute (ad esempio, maggiore accettabilità di una terapia one-shot, rispetto ad una somministrazione di diversi cicli nel tempo): in altri termini la qualità della vita non dovrebbe essere misurata solo per gli effetti correlati alla salute (Health-related Quality of Life, HRQoL) ma anche per l'impatto che tali terapie hanno sulla qualità della vita in una prospettiva più ampia di quella generata dallo stato di salute.

Un ultimo aspetto distintivo rilevante per l'accesso è che le ATMP sono complesse da somministrare e richiedono un investimento importante nei centri di erogazione, nonché un expertise specifico. Questo richiede:

- la definizione ex ante di centri accreditati;
- sistemi adeguati (i) di rendicontazione della spesa per il farmaco, che dovrebbe essere scorporata dal costo della prestazione collegata; (ii) di finanziamento della prestazione;
- un disegno strutturato della gestione della mobilità dei pazienti.

Diverse sono le soluzioni prospettate da tali studi per incorporare le specificità delle ATMP nel processo di assessment e appraisal. Oltre al richiamo generico a produrre evidenze il più possibile robuste, a favorire tutte le iniziative finalizzate ad aumentare la conoscenza (e superare pregiudizi o eccessi di ottimismo non giustificati) di tali terapie ed applicare, laddove utile, dei fattori correttivi agli standard di riferimento per le valutazioni di HTA e, in particolare, per le analisi di costo-efficacia, vengono richiamati:

- sistemi strutturati di dialogo anticipato tra valutatori per l'accesso e pagatori, che vedano un coinvolgimento di diversi stakeholder (inclusi i rappresentanti dei pazienti);
- valutazioni post-marketing per ridurre le incertezze su profilo di efficacia / rischio delle ATMP, attraverso registri / studi osservazionali;
- disponibilità a stipulare accordi di rimborso parzialmente condizionato agli effetti del farmaco nella pratica clinica (Managed Entry Agreement, MEA - outcome-based);
- prevedere, superando anche i vincoli delle normative contabili, la possibilità di frazionare nel tempo il costo delle terapie: questo porterebbe non solo ad una maggiore distribuzione dell'onere finanziario nel tempo, ma ad un riequilibrio nella manifestazione temporale di costi e benefici;
- definire ed applicare criteri per l'identificazione dei centri deputati alla gestione di tali terapie;
- allargare la prospettiva di analisi alla società nel momento in cui si stimano i costi evitati grazie alle ATMP.

2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Il capitolo è strutturato in due parti: nella prima vengono introdotte alcune riflessioni sulla specificità della valutazione delle ATMP ai fini delle decisioni di accesso (Par. 2) e sullo stato attuale della rimborsabilità nei principali Paesi europei (Par. 3); nella seconda viene descritto nel dettaglio il sistema di accesso in Germania, Regno Unito, Francia e Spagna (Par. 4).

La definizione di ATMP segue la Direttiva 2001/83/EC, successivamente modificata dal Regolamento 1394/2007, e include terapie geniche, terapie cellulari e prodotti di ingegneria tissutale. Ad oggi sono state approvate 14 terapie avanzate in EU: 5 terapie geniche, 5 terapie cellulari e 4 prodotti di ingegneria tissutale (Tabella 1).

Ben 3 delle prime 14 ATMP sono state scoperte in Italia, grazie alla collaborazione virtuosa tra centri di ricerca, imprese e soggetti pubblici e/o organizzazioni non profit, volta a trasformare il risultato della ricerca scientifica in progetti di interesse per lo sviluppo industriale (il cosiddetto "trasferimento tecnologico") e, successivamente, in soluzione terapeutica per i pazienti.

Le due terapie cellulari CAR-T, Kymriah® e Yescarta®, sono state le prime ATMP immesse sul mercato attraverso lo schema dell'EMA per i medicinali prioritari (PRIME) [6].

Va segnalato che, delle 14 ATMP approvate, per 10 la Marketing Authorisation (MA) è attiva, mentre 4 sono già state ritirate dal mercato per motivi commerciali (ChondroCelect, GLYBERA®, PROVENGE® e MACI) (Tabella 2). Anche MolMed ha annunciato l'intenzione di ritirare Zalmoxis® dal mercato per motivi commerciali [7].

Nel presente report, si farà riferimento unicamente alle 10 ATMP con MA attiva

Tabella 1: Approvazione ATMP per anno (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

TIPOLOGIA DI ATMP	Pre-2015	2015	2016	2017	2018	2019
TOTALE	4	2	2	1	4	1
TERAPIA GENICA	1	1	1	-	1	1
TERAPIA CELLULARE	1	-	1	-	3	-
TERAPIA TESSUTALE	2	2	-	1	-	-

Tabella 2: ATMP approvate in EU e Paese in cui sono state sviluppate (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

ATMP	STATUS MA	MA EU	AZIENDA	PAESE	INDICAZIONE
CHONDROCELECT	×	Ottobre 2009	TiGenix N.V.		Riparazione dei difetti singoli sintomatici della cartilagine del condilo femorale del ginocchio nell'adulto (ICRS di grado III o IV) [8]
GLYBERA	×	Ottobre 2012	uniQure biopharma B.V.		Deficit di lipasi lipoproteica (lipoprotein lipase deficiency, LPLD) familiare e attacchi di pancreatite severa o multipli nonostante la dieta con restrizione dei grassi [9]
MACI	×	Giugno 2013	Vericel		Riparazione dei difetti asintomatici a tutto spessore del ginocchio (grado III o IV della Modified Outerbridge Scale) di 3-20 cm2 in pazienti adulti scheletricamente maturi [10]

2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

ATMP	STATUS MA	MA EU	AZIENDA	PAESE	INDICAZIONE
PROVENGE	✗	Settembre 2013	Dendreon		Trattamento del carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico (non viscerale) della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata [11]
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 mm2 di tessuto limbare non danneggiato [12]
IMLYGIC	✓	Dicembre 2015	Amgen		Trattamento di adulti affetti da melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIB, IIC e IVM1a) senza coinvolgimento dell'osso, del cervello, del polmone o altro coinvolgimento viscerale [13]
STRIMVELIS	✓	Maggio 2016	GSK-Telethon		Trattamento di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency, ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano) –compatibili [14]
ZALMOXIS	✓ annunciato ritiro	Agosto 2016	MolMed		Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio [15]
SPHEROX	✓	Luglio 2017	Co.Don		Riparazione di difetti della cartilagine articolare sintomatici del condilo femorale o della patella del ginocchio (International Cartilage Repair Society [ICRS] grado III o IV) con dimensione del danno fino a 10 cm2 negli adulti [16]
ALOFISEL	✓	Marzo 2018	Takeda Pharma A/S		Trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale lievemente attiva, quando le fistole mostrano una risposta inadeguata ad almeno un trattamento convenzionale o con farmaci biologici [17]
KYMRIAH	✓	Agosto 2018	Novartis		Trattamento di: <ul style="list-style-type: none"> Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukemia, ALL) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica [18]
YESCARTA	✓	Agosto 2018	Gilead		Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica [19]
LUXTURNA	✓	Novembre 2018	Spark Ther.		Trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali [20]
ZYNTEGLO	✓	Maggio 2019	bluebird bio		Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β^0/β^0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cells, HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA)-compatibile [21]

✓ RIMBORSATA ✗ NON RIMBORSATA

2.1. LE ATMP IN GERMANIA

2.1.1. IL PROCESSO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP IN GERMANIA

In Germania le ATMP possono essere valutate come medicinale o come metodo di trattamento. Il Comitato federale congiunto (Federal Joint Committee, G-BA) classifica l'ATMP come farmaco se presenta proprietà farmacologiche e l'esito della terapia non dipende generalmente dalle competenze del personale sanitario. Al contrario, se la somministrazione dell'ATMP o la competenza richiesta risultano complesse e fondamentali ai fini dell'effetto del trattamento, il G-BA classifica l'ATMP come metodo di trattamento. Solamente le ATMP classificate come farmaci devono sottoporsi alla procedura di valutazione del beneficio secondo l'AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, atto sulla riforma del mercato per i medicinali) [22, 23].

Valutazione AMNOG

In accordo con la Legge Sociale (§35a SGB V), il G-BA valuta il beneficio medico aggiunto di ogni medicinale di nuova autorizzazione in base alle dimensioni del beneficio su mortalità, morbilità e qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e pesando le informazioni sui dati disponibili di sicurezza e/o possibili effetti collaterali della nuova tecnologia. L'esito della valutazione del beneficio, per il quale l'azienda è tenuta a inviare un fascicolo contenente tutti i dati clinici rilevanti, serve come base per le negoziazioni del prezzo tra il produttore e l'Associazione Nazionale dei Fondi di Assicurazione Sanitaria Statale (GKV-Spitzenverband, GKV-SV). Per medicinali non orfani, questi dati devono presentare un confronto con un comparatore appropriato precedentemente stabilito dal G-BA. Per medicinali orfani, il beneficio aggiuntivo è già stabilito dalla legge e il G-BA ne decide solamente l'entità o la rilevanza. Quando, in seguito al lancio, il totale annuo mobile sulle vendite del medicinale valutato supera i 50 milioni di Euro, l'azienda farmaceutica deve inviare un nuovo fascicolo con i dati clinici comparativi [24]. La portata del beneficio aggiuntivo viene definita secondo le seguenti categorie: maggiore, considerevole, minore, non quantificabile, nessun beneficio aggiuntivo o beneficio scarso. La quantità, qualità e le caratteristiche degli studi forniti, l'affidabilità dei risultati e gli effetti osservati determinano la classificazione del G-BA delle prove presentate ("prova", "indicazione" o "indizio") [25].

La maggior parte delle ATMP approvate sono medicinali orfani e, a causa del numero esiguo di pazienti e dell'autorizzazione frequentemente accelerata, la disponibilità di prove è limitata per poterne dare una valutazione del valore a lungo termine. Tali circostanze costituiscono spesso il motivo per il quale il beneficio aggiuntivo viene classificato come "non quantificabile". Per ridurre l'incertezza sul valore clinico a lungo termine, il G-BA può fissare un periodo prestabilito per una rivalutazione obbligatoria, generalmente da 1 a 3 anni, durante il quale il produttore è tenuto a raccogliere ulteriori dati per la rivalutazione.

Il massimo prezzo rimborsabile viene negoziato con la GKV-SV ai sensi del §130b SGB V, sulla base dei risultati della valutazione AMNOG del beneficio, entro le 4 settimane successive alla pubblicazione della delibera e per un periodo di 6 mesi [26]. Qualora il G-BA concluda che le prove fornite non hanno dimostrato alcun beneficio aggiuntivo, è molto probabile che il prezzo rimborsato non sia molto superiore ai costi terapeutici annui della terapia comparativa stabilita durante il processo da parte del G-BA (o a quella più conveniente, se sono stati selezionati più comparatori). In alternativa, il medicinale può essere soggetto a prezzi di riferimento, a condizione che esista un gruppo di riferimento adeguato. Al contrario, in caso di beneficio aggiuntivo, le negoziazioni si concentreranno sull'entità del sovrapprezzo rispetto ai comparatori selezionati [26]. Nel caso in cui non sia possibile raggiungere un comune accordo nelle negoziazioni entro 6 mesi, un collegio arbitrale determinerà, in ultima istanza e in un periodo di 3 mesi, il prezzo finale con validità retroattiva di 12 mesi successivi all'immissione sul mercato [26]. Si precisa che il prezzo iniziale al momento dell'immissione sul mercato può essere stabilito liberamente dal produttore e le assicurazioni sanitarie dovranno pagare tale prezzo, se il paziente è trattato on label. Ad oggi, nessuna ATMP è stata oggetto di una procedura del collegio arbitrale.

La legge prevede (§130a SGB V e §130c SGB V) ulteriori negoziazioni da parte di singole assicurazioni sanitarie o gruppi assicurativi. Tali accordi (§130a-c SGB V) non implicano necessariamente semplici contratti di sconto, in quanto possono anche essere correlati a considerazioni basate sul valore. In base alla situazione del mercato, tali accordi volontari possono essere negoziati prima e/o dopo la negoziazione obbligatoria del prezzo.

2.1.1.1. Rimborso economico supplementare: NUB status

Per l'impiego ospedaliero, come per il caso delle ATMP, è possibile richiedere un ulteriore rimborso economico, ossia il NUB (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, Nuovo metodo diagnostico e terapeutico), se il farmaco non è sufficientemente rimborsato o coperto dal G-DRG (German Diagnosis

Related Groups, Raggruppamenti omogenei di diagnosi tedeschi). Gli enti ospedalieri possono richiedere un NUB ogni anno per l'anno successivo da settembre fino al 31 ottobre all'InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, Istituto tedesco per il sistema tariffale ospedaliero). La domanda deve essere rinnovata di anno in anno fino a quando il costo del nuovo medicinale viene introdotto nel sistema G-DRG (almeno per due anni). A ciascuna richiesta sarà assegnato un NUB status, che stabilisce se la negoziazione per il rimborso sia consentita o meno [27, 28]:

- Status 1: l'innovazione soddisfa tutti i criteri dell'InEK (nuovo, innovativo, numero ridotto di pazienti che comporta una grande varianza del costo nell'attuale DRG, uso delle risorse [medio] superiore come già coperto dal DRG) e gli enti ospedalieri hanno la possibilità di negoziare un budget distinto per la tecnologia.
- Status 2: l'esito è negativo, in quanto il farmaco non soddisfa i criteri dell'InEK. Non è possibile negoziare un budget distinto per la tecnologia.
- Status 3: la domanda è stata presentata successivamente alla data di scadenza (31 ottobre). Gli enti ospedalieri hanno la possibilità di negoziare un budget distinto anche senza la decisione dell'InEK, tuttavia questo stato non è rilevante nella pratica.
- Status 4: le informazioni sono valutate come inverosimili e/o non verificabili o l'innovazione non è disponibile al momento della decisione finale. In casi eccezionali, gli enti ospedalieri possono inoltre negoziare un pagamento supplementare del NUB su base individuale.

Se lo status del NUB è 1, 3 o 4, l'ospedale ha la possibilità di negoziare un rimborso supplementare con le assicurazioni sanitarie.

2.1.2. STATO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP IN GERMANIA

In Germania, 8 delle 10 ATMP con MA europea hanno ottenuto il rimborso. Per Strimvelis®, non è stato valutato poiché il prodotto è disponibile unicamente in Italia [29], mentre su Zynteglo® non sono ancora disponibili informazioni (Tabella 3, Tabella 4).

Alle ATMP approvate per via centralizzata si aggiungono 8 ATMP, 7 prodotti di ingegneria tessutale e 1 vaccino antitumorale, autorizzate dell'agenzia regolatoria tedesca, il Paul-Ehrlich-Institute (PEI) [30] (Tabella 5). Per questi prodotti sono previste norme speciali in base al §4b della Legge sui farmaci (AMG) in Germania [30]. I produttori sono tenuti a segnalare l'eventuale disponibilità di nuovi dati sull'efficacia e sulla sicurezza per la valutazione del prodotto. Il PEI può offrire un'approvazione condizionale, qualora i dati non siano sufficienti per una valutazione approfondita del prodotto. La durata massima dell'approvazione è stabilita caso per caso e può essere revocata, se viene meno la conformità ai requisiti di legge [31]. Le ATMP approvate per via nazionale verranno analizzate nei singoli Paesi in cui sono state registrate.

Lo status del NUB ha visto un'evoluzione temporale, per le ATMP, da 4/2 a 1 in funzione delle evidenze raccolte.

Tabella 3: Quadro complessivo delle ATMP in Germania (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

STATUS	n°	ATMP
RIMBORSATE	8	HOLOCLAR, IMLYGIC, ZALMOXIS*, SPHEROX, ALOFISEL, KYMRIAHA, YESCARTA, LUXTURNA
NON RIMBORSATE	0	-
NON VALUTATO	1	STRIMVELIS
IN VALUTAZIONE/DATO NON DISPONIBILE	1	ZYNTEGLO
RIMBORSO ECONOMICO SUPPLEMENTARE (NUB)	6	IMLYGIC, ZALMOXIS, ALOFISEL, KYMRIAHA, YESCARTA, LUXTURNA

*L'azienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali.

Tabella 4: Stato di rimborso in Germania delle ATMP con MA europea attiva (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

ATMP	Avvio della procedura AMNOG / data di immissione sul mercato [32]	Chiusura procedura AMNOG	ESITO DELLA VALUTAZIONE AMNOG	Periodo stabilito dal G-BA (durata) [32]	Prezzo (€) secondo Lauteraxe al momento del lancio [33]	Prezzo (€) in seguito alle negoziazioni del prezzo secondo Lauteraxe [33]	NUB status				N. di pazienti stimati in base alla valutazione del G-BA [32]
							2016	2017	2018	2019	
HOLOCLAR	05.03.15	-	-	-	DRG	DRG	-	-	-	-	-
IMLYGIC	15.06.16	N/A	Nessun beneficio aggiuntivo	No	2.398,50	1.220,52	4	4	4	1	-
STRIMVELIS	-	-	Non valutato	-	-	-	-	-	-	-	100 - 140
ZALMOXIS*	15.01.18	05.07.18	Non quantificabile	3 anni	163.900	130.000	Non valutato	Non valutato	4	1	90 - 230
SPHEROX	06.07.17	N/A	-	-	DRG	DRG	-	-	-	-	-
ALOFISEL	01.06.18	22.11.18	Non quantificabile	No	-	Non noto	Non valutato	Non valutato	2	1	475 - 709
KYMRIAH ^b	15.09.18	07.03.19	Non quantificabile [34, 35]	1 anno	320.000 ^a	Negoziazione in corso	2	4	4	1	375 - 670
YESCARTA ^b	01.11.18	02.05.19	Non quantificabile [36]	3 anni	327.000 [37]	Negoziazione in corso	2	4	4	1	-
LUXTURNA	15.04.19	In corso	In corso	-	345.000 ^a	Negoziazione ancora da avviare	Non valutato	Non valutato	Non valutato	1	440 - 700
ZYNTEGLO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Prezzo di acquisto della farmacia ospedaliera: prezzi ex-factory, salvo diversa indicazione

^b Procedura di applicazione del NUB: Gabe von CAR (Chimärer-Antigen-Rezeptoren)T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen (Ifd. Nr. 114)

*L'azienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali

Tabella 5: ATMP approvate in Germania dal PEI (aggiornamento ad agosto 2019) [30]

ATMP	Data dell'autorizzazione	Titolare dell'autorizzazione	INDICAZIONE
CO.DON CHONDROSPHERE	12.12.2013	co.don AG, Teltow	Prodotto di ingegneria tissutale
MUKOCELL	23.12.2013	MukoCell GmbH	Prodotto di ingegneria tissutale
T2C001	31.03.2014	t2cure, Francoforte	Prodotto di ingegneria tissutale
BIOSEED-C	04.06.2014	BioTissue Technologies	Prodotto di ingegneria tissutale
CELLULE CIK	13.06.2014	Croce Rossa tedesca, servizio di donazione del sangue a Baden-Wuerttemberg ed Hesse	Vaccino antitumorale
NOVOCART 3D	29.08.2014	TETEC AG	Prodotto di ingegneria tissutale
CELLULE STROMALI MESENCHIMALI ALLOGENICHE UMANE	24.08.2016	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Prodotto di ingegneria tissutale
NOVOCART INJECT	27.06.2016	TETEC AG	Prodotto di ingegneria tissutale

2.1.3. MODELLO TEDESCO PER L'ACCESSO ALLE TERAPIE CAR-T

Per entrambi i prodotti CAR-T, Yescarta® e Kymriah®, la valutazione del beneficio si è basata su studi non comparativi, a singolo braccio con un numero ridotto di partecipanti [37, 38]. Il beneficio aggiunto è stato valutato come "non quantificabile" e il G-BA ha stabilito un termine per la rivalutazione obbligatoria. Con la Legge per una maggiore sicurezza nella fornitura di medicinali (Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, GSAV), entrata in vigore ad agosto 2019, il G-BA è autorizzato a richiedere la raccolta di dati aggiuntivi post-autorizzazione all'azienda farmaceutica. La documentazione e segnalazione degli eventi avversi, che non sono soggetti ad approvazione, sarà obbligatoria [39-41].

Sono stati richiesti controlli di qualità e attività di monitoraggio da parte dell'Azienda per garantire la qualità della produzione e della somministrazione. I pazienti sottoposti a terapia cellulare CAR-T saranno quindi costantemente monitorati per raccogliere dati riguardanti i trattamenti precedenti, eventi avversi del medicinale, tempo e durata della risposta al trattamento, follow-up del trattamento e sopravvivenza globale. È stato avviato uno studio di sicurezza post-autorizzazione come regolare follow-up non interventistico fino a dicembre 2038 [42]. Questi dati saranno raccolti mediante appositi registri: Il Registro tedesco per il trapianto di cellule staminali (German Registry for Stem Cell Transplantation, DRST), il Registro pediatrico per il trapianto di cellule staminali (Paediatric Registry for Stem Cell Transplantation, PRST) o il registro della Società europea per i trapianti di midollo osseo (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) [37, 38].

Per Kymriah®, Novartis ha stipulato, a marzo 2019, un accordo con varie assicurazioni sanitarie statali per mezzo della Società per l'economica e la qualità delle casse malati (Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen, GWQ) Service Plus GmbH, prima che venisse annunciata la valutazione finale del G-BA. Si tratta di un contratto basato sull'esito del trattamento: qualora entro un determinato lasso di tempo si verifici il decesso del paziente, è richiesto a Novartis rimborso parziale per i costi nei casi di fallimento terapeutico [43].

Analogamente, le assicurazioni sanitarie tedesche e Gilead hanno sottoscritto un contratto di sconto per Yescarta® [44], anch'esso basato sull'esito del trattamento. I contratti per tali modelli di rimborso, così come le relative negoziazioni, sono strettamente confidenziali e non si conoscono altre informazioni. Ciononostante, tali contratti rappresentano un modello di rimborso per i prodotti medicinali costosi esistenti e futuri.

Le CAR-T hanno ottenuto il NUB status 1, che rispecchia perfettamente la rotta verso il mercato per un medicinale di uso ospedaliero altamente specializzato. Come un nuovo, innovativo trattamento ospedaliero, l'applicazione comprende anche le componenti o le fasi del trattamento necessarie, come l'aferesi per la preparazione del materiale. Si tratta di servizi supplementari che rappresentano un ulteriore sforzo per l'ospedale e si riferiscono solo al nuovo trattamento. Per tali servizi, gli ospedali potrebbero trovarsi ad affrontare un gap di rimborso [37, 38], in quanto generalmente non esiste un codice di rimborso e il rimborso ospedaliero diventa molto limitato. Pertanto, sono state avviate discussioni su come finanziare in misura sufficiente questi ulteriori sforzi per l'applicazione di CAR-T [45] e probabilmente per altre terapie geniche e cellulari.

2.1.4. ACCREDITAMENTO DEI CENTRI CAR-T

Ad oggi non sono stati definiti requisiti nazionali, se non quelli richiesti da EMA. Gli ospedali che desiderano impiegare il prodotto devono soddisfare requisiti specifici riguardanti la propria competenza in merito all'indicazione del medicinale e alla terapia cellulare, nonché alla sussistenza delle speciali qualifiche del personale addetto al trattamento. Inoltre, i produttori sono tenuti a fornire materiale informativo per il personale sanitario e per i pazienti per informare loro sugli eventi avversi [18, 19, 37, 38].

Un elenco definitivo dei centri accreditati per l'utilizzo di prodotti CAR-T sarà reso disponibile entro la fine del 2019 [46].

2.2. LE ATMP NEL REGNO UNITO

2.2.1. IL PROCESSO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP NEL REGNO UNITO

Nel Regno Unito sono quattro le agenzie regolatorie: il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Inghilterra, lo Scottish Medicines Consortium (SMC) in Scozia, l'All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) nel Galles e il NI Health Board nell'Irlanda del Nord. Le raccomandazioni più rilevanti sono comunque quelle del NICE.

Nel Regno Unito, i prezzi, i rimborsi e l'accesso al mercato per le ATMP, sono stati stabiliti tramite due programmi di HTA del NICE: il TAP (Technology Appraisal Programme) e l'HSTP (Highly Specialised Technologies Programme). Il TAP valuta le STA (Single Technology Appraisal, Valutazione della singola tecnologia) destinate a patologie comuni, mentre l'HSTP le tecnologie altamente specializzate destinate alle condizioni rare. Il TAP effettua sempre un'analisi di costo-efficacia e se il rapporto incrementale costo-efficacia (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) calcolato supera i £20,000–£30,000/QALY (Quality Adjusted Life Years, Anni di vita con qualità normalizzata), la tecnologia non viene considerata costo-efficace. Al contrario, l'HSTP non effettua una valutazione economica formale, in quanto le tecnologie che valuta sono sicuramente non costo-efficaci per i prezzi elevati che le aziende applicano considerando il limitato mercato delle malattie rare; l'unica analisi che effettua l'HSTP è quella di budget impact [47].

Anche l'SMC ha raccomandato l'accesso alle ATMP tramite il SSN. Questi farmaci sono stati valutati tramite il processo Patient and Clinician Engagement (PACE) dell'SMC, applicato ai farmaci utilizzati per il trattamento di condizioni terminali e molto rare. Nel Galles (AWMSG) e nell'Irlanda del Nord vengono adottate le raccomandazioni delle valutazioni della tecnologia condotte dal NICE, se disponibili, mentre le valutazioni autonome vengono condotte solo quando non sono disponibili quelle del NICE.

La durata media dei processi di valutazione è di 38 settimane, con una grande variabilità e casi di valutazioni positive che hanno richiesto tempi lunghi. Per l'ultima ATMP che ha ottenuto la raccomandazione del NICE (Luxturna®) sono state sufficienti solamente 20 settimane, nell'ambito del programma HST. Il NICE stesso sta cercando di ridurre i tempi di valutazione e di aumentare la propria produttività.

Il NICE ha la possibilità di raccomandare farmaci che presentano un potenziale plausibile di soddisfare i criteri per il commissioning di routine, ma per i quali rimane un'importante incertezza clinica che richiede ulteriori indagini attraverso una raccolta di dati nell'ambito di studi clinici o da parte del SSN, per "l'uso nell'ambito del CDF". Il CDF (Cancer Drugs Fund) è una fonte di finanziamento per i farmaci antitumorali che:

- fornisce ai pazienti un accesso più rapido ai trattamenti per il cancro più nuovi e promettenti;
- garantisce una maggiore convenienza economica per i contribuenti;
- offre alle compagnie farmaceutiche (che applicano prezzi responsabili ai propri prodotti) un percorso rapido per l'accesso ai finanziamenti SSN.

Per evitare lunghi ritardi, il CDF finanzia quindi il farmaco, ma sono necessarie ulteriori informazioni di efficacia prima che possa essere considerato per il commissioning di routine (che corrisponde alla revisione delle indicazioni). Di fatto, è un'approvazione condizionale del rimborso, con un accordo di Managed Access a tempo limitato (requisito di raccolta delle prove), solitamente di 24 mesi. L'accordo di Managed Access con il CDF include accordi commerciali (riservati) che definiscono un prezzo provvisorio, oltre a limitazioni relative ad accesso e volume.

Se il Regno Unito dovesse lasciare l'Unione Europea senza un accordo, le ATMP verrebbero regolamentate a livello nazionale dall'agenzia di regolamentazione per i medicinali e i prodotti sanitari (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), seguendo gli stessi principi applicati in precedenza, coperti dal Regolamento 4 dei regolamenti The Human Medicines (EU Exit) Regulations 2019 e relative modifiche, e dal Regolamento 2A dei regolamenti The Human Medicines Regulations 2012 e relative modifiche. Questo significa che le richieste di autorizzazione alla commercializzazione per le ATMP verranno valutate secondo le disposizioni generali in vigore per le licenze sui farmaci, tenendo conto dei requisiti specifici

di questo gruppo di medicinali. Rimarranno invariati rispetto agli attuali requisiti dell'Unione Europea e verranno trasposti nella legge britannica, i requisiti relativi a dati, tracciabilità, esenzioni dalla licenza, confezione e post-autorizzazione. Analogamente, resteranno invariate le definizioni delle singole classi di ATMP (prodotti medicinali di terapia genica, prodotti medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tissutale). La classificazione verrà affidata alla MHRA, conformemente alle normative e alle indicazioni correnti.

2.2.2. STATO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP NEL REGNO UNITO

Tutte le ATMP approvate per via centralizzata dall'EMA, ad esclusione di Zalmoxis®, nel Regno Unito sono state valutate o sono in fase di valutazione, ai fini della rimborsabilità e con esito positivo per quasi tutti i casi (Tabella 6, Tabella 7).

Le più recenti ATMP che hanno ottenuto la raccomandazione del NICE sono:

- **Strimvelis®**, valutato tramite una procedura HST (HST7) pubblicata nel febbraio 2018 [48]. Il prezzo ex-factory (iva esclusa) è € 594.000 (a un tasso di cambio di € 1=£ 0,85, corrisponde a £ 505.000). Nonostante le incertezze sulla qualità delle prove e il costo elevato, il NICE ha raccomandato il farmaco, in quanto presenta buone probabilità di offrire importanti benefici ai pazienti affetti da ADA-SCID, a un costo che risulta molto conveniente nel contesto di un servizio altamente specializzato. Questo è stato il primo caso in cui NICE abbia applicato i limiti massimi del rapporto costo-efficacia per il trattamento delle condizioni molto rare.
- **Luxturna®**, valutato tramite una procedura HST (HST25) pubblicata a settembre 2019 [49]. Nonostante le incertezze su alcune ipotesi utilizzate nel modello economico, soprattutto in relazione ai valori di utilità e alla durata degli effetti del trattamento, il farmaco presenta buone probabilità di offrire importanti benefici clinici per l'indicazione approvata ed è considerato un uso appropriato delle risorse del SSN nel contesto di un servizio altamente specializzato. Il prezzo ex-factory è di £ 613.410 per paziente. Poiché il costo totale stimato per il SSN è superiore a 20 milioni di sterline in uno dei primi tre anni dopo l'introduzione, il farmaco non ha superato il test di impatto sul budget (Budget Impact Test). L'azienda ha preso accordi commerciali con il servizio sanitario nazionale inglese per offrire il trattamento al SSN a un prezzo scontato di entità confidenziale.
- **Kymriah®**, valutato con procedura STA sia per il trattamento del DLBCL che della LLA (STA - TA567 per DLBCL e TA554 per LLA) [50, 51]. È stato inserito nel Fondo per i farmaci antitumorali (CDF) per entrambe le indicazioni. Il prezzo ex-factory è di £ 282.000 per infusione e sono stati negoziati sconti confidenziali. Il comitato di valutazione del NICE ha fornito una raccomandazione positiva nel contesto di un accordo di Managed Access per la raccolta di ulteriori dati e informazioni dettagliate da fornire in via riservata. Per la valutazione TA567, si prevede che il periodo di raccolta dei dati terminerà entro il febbraio 2023, in base ai dati più maturi forniti dallo studio JULIET. Per la valutazione TA554, si prevede che il periodo di raccolta dei dati terminerà entro il giugno 2023, in base a prove più mature fornite dallo studio ELIANA. Oltre agli accordi sul prezzo, questi Managed Access prevedono anche restrizioni sui volumi, al fine di garantire la gestione del budget nell'ambito del CDF. Al termine del periodo di raccolta dei dati, verrà avviato il processo per l'uscita dal CDF e inizierà una nuova revisione delle indicazioni del NICE per il tisagenlecleucel.
- **Yescarta®**, valutato con procedura STA [52], è raccomandato dal NICE e inserito nel CDF. Il prezzo è stato comunicato come informazione commerciale riservata, così come gli sconti negoziati. La decisione è frutto del processo NICE TA559, pubblicato nel gennaio 2019. Si prevede che il periodo di raccolta dei dati termini nel febbraio 2022, quando saranno disponibili gli esiti del follow-up a 5 anni dello studio ZUMA-1 e ulteriori prove sull'utilizzo delle immunoglobuline per via endovenosa. Al termine del periodo di raccolta dei dati, verrà avviato il processo per l'uscita dal CDF e inizierà una nuova revisione delle indicazioni del NICE per l'axicabtagene ciloleucel.

2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Zynteglo® [53] e **Zolgensma®** [54] sono in fase di valutazione da parte del comitato per le tecnologie altamente specializzate del NICE. Si prevede la pubblicazione di entrambe le raccomandazioni a giugno 2020. Nel caso di Zolgensma®, l'indagine finale del NICE include come comparatori la terapia di supporto ottimale e nusinersen, attualmente in corso di valutazione da parte del NICE.

Alofisel® non è stato raccomandato dal NICE, nell'ambito della sua autorizzazione alla commercializzazione, per le fistole perianali complesse sottoposte a trattamento precedente negli adulti affetti da malattia di Crohn luminale non attivo o lievemente attivo [55].

2.2.2.1. Rimborso economico supplementare

Il NICE ha stabilito un rimborso supplementare per Strimvelis®. L'unico centro autorizzato alla produzione del farmaco si trova a Milano e poiché la shelf-life è di sole 6 ore, non è possibile somministrare il trattamento al di fuori dell'Istituto Telethon per la terapia genica dell'ospedale San Raffaele di Milano. Per sottoporsi a un trattamento con Strimvelis®, i pazienti che risiedono nel Regno Unito devono pertanto recarsi al San Raffaele. L'NHS si prende carico non soltanto del costo del farmaco, ma anche dei costi di viaggio e ospedalizzazione dei pazienti e delle famiglie. Tali accordi per il finanziamento devono essere confermati dal servizio sanitario nazionale inglese.

Tabella 6: Quadro complessivo delle ATMP nel Regno Unito (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

STATUS	n°	ATMP
RIMBORSATE	7	HOLOCLAR, STRIMVELIS, IMLYGIC, SPHEROX, KYMRIAH, YESCARTA, LUXTURNA
NON RIMBORSATE	1	ALOFISEL
DOMANDA NON SOTTOMESSA	-	-
IN VALUTAZIONE/DATO NON DISPONIBILE	1	ZALMOXIS*, ZYNTEGLO
RIMBORSO ECONOMICO SUPPLEMENTARE	1	STRIMVELIS

*L'azienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali.

Tabella 7: Stato di rimborso nel Regno Unito delle ATMP con MA europea (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

ATMP	STATUS	Prezzo/ trattamento ex-factory	Accordi negoziali	DATA APPROVAZIONE DEL NICE	N. DI PAZIENTI STIMATI
HOLOCLAR [56]	Rimborsato	£80.000/occhio (€88.993)	Sconto confidenziale	NICE final appraisal document 07.07.17 Data di pubblicazione: 16.08.17	-
IMLYGIC [57]	Rimborsato	£1,670/flacone (€ 1.858)	Sconto confidenziale	NICE Final appraisal document 09.08.16 Data di pubblicazione: 28.09.16	10-15% dei pazienti con melanoma non operabile
STRIMVELIS [48]	Rimborsato	€ 594.000 NHS rimborso anche il ricovero e trattamento in Italia	-	NICE Final appraisal document 28.12.17 Data di pubblicazione: 07.02.18	3/anno

2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

ATMP	STATUS	Prezzo/ trattamento ex-factory	Accordi negoziali	DATA APPROVAZIONE DEL NICE	N. DI PAZIENTI STIMATI
ZALMOXIS*	-	-	-	-	-
SPHEROX [58]	Rimborsato	£10,000/ paziente (€ 11.124)	-	NICE Final appraisal document 12.01.18 Data di pubblicazione: 07.03.18	-
ALOFISEL [55]	Non rimborsato	Prezzo sottomesso: £54,000/ trattamento (€ 60.083)	-	NICE Final appraisal document 01.11.18 Data di pubblicazione: 09.01.19	-
KYMRIAH [50, 51]	Rimborsato	£ 282.000 (€ 313.766)	Sconto confidenziale. Restrizione sui volumi	NICE Final appraisal document ALL [TA554]: 16.11.18 DLBCL [TA567]: 01.02.19 Data di pubblicazione ALL: 21.12.18 DLBCL: 13.03.19	DLBCL: Fino a 200 pazienti/anno ALL: 25-30 pazienti/ anno
YESCARTA [52]	Rimborsato	Confidenziale. Stati Uniti: \$373.000 (prezzo atteso)	Sconto confidenziale	NICE Final appraisal document 07.12.18 Data di pubblicazione: 23.01.19	200 pazienti/anno
LUXTURNA [49]	Rimborsato	£613,410 (€ 682.673)	Sconto confidenziale	NICE Final appraisal document: 04.09.19 Data di pubblicazione: 9.10.19	86
ZYNTEGLO [53]	In valutazione NICE	Stati Uniti: 1,58 milioni di dollari (prezzo atteso)	-	Prevista per giugno 2020 (NICE)	996 pazienti β-talassemia major (Registro nazionale delle emoglobinopatie)
ZOLGENSMA [54]	In valutazione NICE	Stati Uniti: 2,1 milioni di dollari (prezzo atteso)	-	Prevista per giugno 2020 (NICE)	65 nati/anno con SMA. Circa il 60% delle nuove diagnosi di SMA è di tipo 1

1 GBP=1,11€ tasso di cambio 08.10.19

*Lazienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali

2.2.3. MODELLO BRITANNICO PER L'ACCESSO ALLE TERAPIE CAR-T

Il trattamento con le CAR-T raccomandate sarà disponibile ai pazienti di tutto il Paese. L'idoneità dei pazienti verrà decisa da un comitato di medici esperti su richiesta di uno specialista. Il SSN ha sviluppato, per ciascuna indicazione e CAR-T, specifiche di servizio provvisorie da aggiornare nel tempo e problemi rilevanti per la determinazione del numero potenziale di pazienti idonei.

Complessivamente, il sistema sanitario nazionale inglese stima che i pazienti con DLBCL o PMBCL idonei al trattamento con Yescarta® siano circa 190-210 l'anno [59]. Per Kymriah® invece, i pazienti con DLBCL candidabili sarebbero 135-150, 15-30 per l'ALL (150-180 pazienti totali per Kymriah®) [60].

2.2.4. ACCREDITAMENTO DEI CENTRI CAR-T

Il sistema sanitario nazionale inglese collabora da tempo con la Joint Accreditation Committee ISCT-Europe and EBMT (JACIE) e le Aziende farmaceutiche per predisporre i centri appositi, scelti in base a tre criteri specifici:

- accreditamento JACIE per la terapia basata sulle cellule immunoeffettrici (Immune Effector Cell, ICE);
- controllo qualità eseguito dai produttori, in linea con la relativa autorizzazione alla commercializzazione;
- rispetto dei requisiti delle specifiche di servizio del sistema sanitario nazionale inglese.

Nel Regno Unito, al momento sono stati identificati 10 centri, di cui 7 per DLBCL e 9 per ALL, con una media di circa 9,6 milioni di abitanti per centro nel DLBCL e di circa 7,4 milioni per ALL (Tabella 8).

Tabella 8: Centri per il trattamento con le terapie CAR-T nel Regno Unito

CENTRI CAR-T	PATOLOGIA TRATTATA
GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, LONDRA	SOLO ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ
UNIVERSITY COLLEGE LONDON HOSPITAL, LONDRA	ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ E DLBCL NEI PAZIENTI ADULTI
KING'S COLLEGE HOSPITAL, LONDRA	ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ E DLBCL NEI PAZIENTI ADULTI
UNIVERSITY HOSPITALS BRISTOL NHS TRUST, BRISTOL	ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ E DLBCL NEI PAZIENTI ADULTI
THE CHRISTIE NHS FOUNDATION TRUST, MANCHESTER	ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ E DLBCL NEI PAZIENTI ADULTI
MANCHESTER ROYAL INFIRMARY, MANCHESTER	ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ E DLBCL NEI PAZIENTI ADULTI
ROYAL MANCHESTER CHILDREN'S HOSPITAL, MANCHESTER	SOLO ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ
QUEEN ELIZABETH HOSPITAL, BIRMINGHAM	ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ E DLBCL NEI PAZIENTI ADULTI
GREAT NORTHERN CHILDREN'S HOSPITAL, NEWCASTLE	SOLO ALL NEI PAZIENTI FINO A 25 ANNI DI ETÀ
NEWCASTLE HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST, NEWCASTLE	SOLO DLBCL NEI PAZIENTI ADULTI
NUMERO CENTRI TOTALI	DLBCL: 7 ALL: 9
ABITANTI/CENTRO	DLBCL: 9.552.428,571 ABITANTI/CENTRO ALL: 7.429.666,667 ABITANTI/CENTRO

Nota: popolazione residente in UK al Q2 2019 [61]

2.2.5. PROGETTI NAZIONALI DI RICERCA A SUPPORTO DELLE ATMP

Nel Regno Unito, tutte le richieste normative sulle terapie di medicina rigenerativa devono essere gestite dall'MHRA Innovation Office, che funge da punto di contatto per tutte le autorità competenti in materia, ovvero:

- l'Human Tissue Authority (HTA), l'autorità competente per il controllo dei tessuti umani
- l'Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), l'autorità competente per la fecondazione umana e l'embriologia
- l'Health Research Authority (HRA), l'autorità competente per la ricerca sanitaria
- l'MHRA, l'autorità competente per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche, la produzione e l'importazione di ATMP.

Nell'ottobre 2018, il governo britannico tramite il Dept for International Trade, Life Science Organisation ha pubblicato una guida intitolata: "Cell and gene therapy: develop new treatments in the UK", in cui vengono

illustrati i motivi per cui il Regno Unito è uno dei migliori paesi al mondo per lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione delle terapie cellulari e geniche, affermando che quasi 1 su 3 delle oltre 400 piccole e medie imprese (PMI) europee attive nel settore delle ATMP abbia sede nel Regno Unito [62].

Il sistema sanitario nazionale offre una vasta piattaforma per sperimentazioni cliniche e test-bed, è disponibile un servizio di supporto agli studi per sponsor e organizzazioni di ricerca su contratto (Contract Research Organisation, CRO) e sono attualmente in corso 60 sperimentazioni sulle terapie cellulari e geniche.

La "UK Regenerative Medicine Platform" gestisce 5 hub di ricerca interdisciplinari e inter-istituzionali e 5 progetti allineati incentrati sulle malattie, con l'obiettivo di colmare le distanze fra scoperta scientifica e iniziative per l'introduzione di prodotti terapeutici in ambiente clinico. Questa piattaforma fornisce alla comunità nuovi strumenti, protocolli, soluzioni ingegneristiche e conoscenze.

Nel 2012, Innovate UK ha istituito la "Cell Therapy Catapult" come centro di eccellenza per l'innovazione, con l'obiettivo di sviluppare nel Regno Unito un settore all'avanguardia mondiale nel campo delle terapie cellulari e geniche. Il centro si propone di promuovere la crescita del settore aiutando le organizzazioni di tutto il mondo che si occupano di terapie cellulari e geniche a trasformare le loro ricerche iniziali in terapie commercializzabili. La Cell Therapy Catapult mette a disposizione degli sviluppatori di terapie avanzate e della supply chain in generale, competenze in sperimentazioni cliniche, tecnologie, produzione, normative e accesso al mercato. La Cell Therapy Catapult:

- punta a costruire un settore da 10 miliardi di sterline;
- ha investito 125 milioni di sterline in una struttura di sviluppo a Londra, in cui lavorano 120 persone e in un centro di produzione su vasta scala a Stevenage;
- collabora con 200 partner commerciali e accademici di 24 paesi.

2.2.5.1. Progetto NICE per la medicina rigenerativa

In seguito all'inchiesta sulla medicina rigenerativa commissionata dalla Camera dei Lord, il Dipartimento della Sanità (Department of Health, DH) ha fondato un gruppo di esperti (Regenerative Medicine Expert Group, RMEG) che, per tutto il 2014, ha lavorato a una strategia per l'introduzione della medicina rigenerativa nel SSN e ha valutato l'effetto della normativa sullo sviluppo delle medicine rigenerative nel Regno Unito [63]. Sia l'RMEG che il sottogruppo per la valutazione e il commissioning includevano anche rappresentanti del NICE. Il sottogruppo era formato da rappresentanti del NICE, del sistema sanitario nazionale inglese, delle società di medicina rigenerativa, medici, associazioni di pazienti, docenti e rappresentanti della Cell and Gene Therapy Catapult. Nell'ambito del sottogruppo sono state manifestate opinioni discordanti sull'adeguatezza dei framework decisionali e dei metodi del NICE per la valutazione e la classificazione delle medicine rigenerative. Nonostante tutti concordassero sul fatto che gli attuali metodi di valutazione del NICE sono in grado di determinare le caratteristiche e i vantaggi delle medicine rigenerative, sono sorti seri dubbi in merito alla difficoltà di valutazione intrinseca delle medicine rigenerative, al problema di determinare la soglia di costo-efficacia, a causa del costo elevato dei prodotti e al fatto che la valutazione NICE potesse ostacolare l'accesso ai pazienti e l'adozione in ambiente clinico. Il sottogruppo dell'RMEG ha, pertanto, consigliato di condurre uno studio esplorativo su una valutazione di prodotti test di medicina rigenerativa, che avrebbe dovuto essere commissionato e pubblicato dal NICE, al fine di evidenziare i problemi chiave nella valutazione delle medicine rigenerative e analizzare l'idoneità (o viceversa) dei metodi attuali.

Per testare l'applicazione della metodologia di valutazione NICE alle medicine rigenerative e alle terapie cellulari, sono stati predisposti uno speciale studio NICE e un comitato di esperti con lo scopo di valutare la terapia CAR-T nei bambini e nei giovani adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta dei linfociti B, recidivante o refrattaria. La University of York ha fornito un report di valutazione utilizzando un set di dati ipotetico più avanzato, ma realistico, per la terapia CAR-T sia come bridge per il trapianto di cellule staminali, sia con intento curativo [48, 62]. Inoltre, ha determinato due prezzi teorici per la tecnologia, da utilizzare nell'analisi economica sanitaria, portando la valutazione sperimentale a un limite che avrebbe indotto il NICE a rifiutare le tecnologie. I prezzi e i benefici esaminati erano di £ 350.000 e 7,5 QALY nel

2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

caso del bridge e oltre £ 500.000 con 10 QALY per l'intento curativo. Il team di York ha fornito anche set di dati ipotetici più maturi e metodi alternativi di calcolo dei prezzi, per l'analisi da parte del comitato di esperti.

Nel complesso, lo studio ha concluso quanto segue:

- Il framework decisionale e i metodi di valutazione del NICE sono applicabili alle medicine rigenerative e alle terapie cellulari, ovvero, i prodotti CAR-T NON dovrebbero essere valutati con altri metodi).
- La quantificazione e la presentazione dei risultati clinici e dell'incertezza decisionale hanno svolto un ruolo determinante per la valutazione dei prodotti di esempio ipotetici da parte del comitato di esperti.
- Ove sussista una combinazione di notevole incertezza e benefici potenzialmente notevoli per il paziente, devono essere sviluppate metodologie di pagamento innovative per gestire e condividere il rischio, al fine di promuovere l'accesso tempestivo dei pazienti anche quando le prove non sono definitive.
- È stato rilevato che la percentuale di sconto applicata ai costi e benefici produce un impatto estremamente significativo sull'analisi di questo tipo di tecnologie.

Il team di consulenza scientifica (Scientific Advice) del NICE ha successivamente condotto una ricerca per stabilire se i problemi metodologici nella valutazione delle ATMP, identificati dalla valutazione simulata della tecnologia condotta dall'RMEG, siano coerenti con le esperienze del team di consulenza scientifica NICE (NICE SA). Il team ha condotto una revisione qualitativa e quantitativa delle consulenze richieste dalle aziende in materia di ATMP, fra il 2011 a il 2018, utilizzando il database dei progetti NICE. Sono stati estratti dati tematici basati sulle domande delle aziende, che sono stati quindi confrontati con i problemi identificati dalla valutazione simulata dell'RMEG condotta dal NICE e dalla University of York (2015). La ricerca ha individuato 25 progetti del team SA NICE su ATMP, di cui 15 terapie geniche e 10 terapie cellulari. Nel report della valutazione simulata dell'RMEG sono stati riscontrati i seguenti problemi metodologici chiave: quantificazione e presentazione dei risultati clinici, incertezza decisionale dovuta a dati immaturi, metodologia basata su percentuali di sconto e meccanismi di pagamento innovativi. Tutti i progetti di consulenza NICE SA rispondevano a domande sulla quantificazione e la presentazione dei risultati clinici. Su 25 progetti, 9 richiedevano una consulenza sui risultati surrogati e 19 richiedevano una consulenza sulla misurazione e la presentazione dei problemi di qualità della vita legati alla salute o delle misure degli esiti segnalati dai pazienti. Era evidente che le aziende si preoccupavano dell'immatùrità dei dati sui risultati, perché in 21 progetti sono state richieste consulenze in merito alla durata della sperimentazione, all'estrapolazione, agli orizzonti temporali dei modelli o alle prove osservative e reali, allo scopo di dedurre i risultati a lungo termine. Come evidenziato nella "valutazione simulata", in molti progetti NICE SA venivano fornite consulenze relative a sperimentazioni a braccio singolo, controlli storici e sperimentazioni in cui il controllo veniva effettuato dai pazienti stessi (n=16). In 10 progetti è stata analizzata la metodologia di sintesi delle prove, incluso l'utilizzo di singoli pazienti e dati aggregati forniti da sperimentazioni a braccio singolo e comparative. Molti progetti miravano a una chiarezza metodologica per l'illustrazione e la costituzione di modelli per queste terapie potenzialmente curative. Solo alcuni progetti riguardavano le percentuali di sconto, i meccanismi di pagamento innovativi o gli accordi di Managed Access. In conclusione, le esperienze di NICE SA sulle ATMP hanno fornito una conferma basata su dati reali della maggior parte dei problemi identificati nella valutazione simulata dell'RMEG.

Lo schema Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access, accettato dal governo, e l'associazione del settore farmaceutico britannico (Association of the British Pharmaceutical Industry, ABPI) nel 2018 hanno incaricato il NICE di circoscrivere e avviare una revisione dei propri metodi sia per la valutazione delle singole tecnologie (STA), sia per le tecnologie altamente specializzate (HST), inclusa la revisione del processo di redazione delle indicazioni per il programma HST. Poiché la decisione di procedere alla revisione è stata in parte dovuta alla diffusione delle terapie di medicina rigenerativa, anche se lo studio

aveva concluso che non era necessaria alcuna modifica ai metodi NICE (“i metodi attuali sono applicabili”), nella revisione verranno considerati anche tutti i risultati della valutazione simulata condotta dall’RMEG.

Le tempistiche previste per tale revisione sono le seguenti:

- luglio 2019-gennaio 2020: ricerca della commissione su aree specifiche dei metodi e collaborazione con le parti interessate come richiesto durante tutta la revisione;
- gennaio 2020-giugno 2020: revisione dei risultati e preparazione della bozza del manuale del programma per la consultazione;
- estate 2020: inizio di una consultazione pubblica di 6 settimane sulle modifiche proposte;
- dicembre 2020: pubblicazione del manuale definitivo del programma;
- dal 2021: implementazione delle modifiche.

Il NICE intende rivedere i criteri utilizzati per decidere se una nuova tecnologia dovrebbe essere valutata tramite il programma HST o tramite il programma TA. La revisione ha lo scopo di definire criteri più chiari e più specifici, con risultati più facili da interpretare e più prevedibili per le parti interessate e potrebbe produrre effetti importanti sulle indicazioni future per le terapie CAR-T.

2.3. LE ATMP IN FRANCIA

2.3.1. IL PROCESSO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP IN FRANCIA

Nel framework attualmente utilizzato in Francia per le decisioni relative a prezzi e rimborsi, non viene fatta alcuna differenza formale fra ATMP, farmaci orfani e altre categorie di prodotti medicinali. Il processo è centralizzato, dunque la decisione spetta al ministero per la salute e la previdenza sociale e si applica all’intero paese, senza ulteriori negoziazioni a livello locale o regionale.

Il processo si svolge in varie fasi dopo l’autorizzazione alla commercializzazione e richiede l’iscrizione del farmaco agli elenchi dei rimborsi (uno per le farmacie ospedaliere e uno per le farmacie comuni). Questa richiesta impone una valutazione della tecnologia sanitaria, che conduce alla formulazione di un’opinione sul rimborso e a una conclusione sul valore aggiunto clinico del farmaco. L’opinione fornisce il presupposto per la negoziazione del prezzo, è basata su criteri clinici e include una revisione dei dati contenuti nel dossier presentato dall’azienda farmaceutica e di tutti gli altri dati disponibili, comprese le raccomandazioni per le pratiche cliniche. Tale opinione viene fornita dal Comitato per la trasparenza (Transparency Committee, TC), che fa parte dell’Alta autorità di salute (Haute Autorité de Sante, HAS), l’organismo HTA della Francia. La principale conclusione del TC prende il nome di SMR (Service Médical Rendu, Servizio medico reso) e costituisce una raccomandazione per le decisioni di rimborso. Se la valutazione è insufficiente, la raccomandazione è negativa per l’inserimento in elenco, qualunque esso sia. Altrimenti la valutazione SMR sufficiente può essere Importante, Moderato o Discreto, e in tutti i casi costituisce una raccomandazione positiva per i rimborsi e al tempo stesso indica il livello di co-pagamento. Il TC può raccomandare il rimborso nelle indicazioni complete per la MA o nell’ambito di una parte più limitata dell’indicazione.

Se la valutazione SMR è sufficiente, il TC valuta il valore clinico aggiunto del farmaco, l’ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu, Miglioramento del servizio medico reso). L’ASMR costituisce uno dei driver per la negoziazione dei prezzi fra il produttore e il comitato per i prodotti di assistenza sanitaria (Committee For Health Care Products, CEPS). La valutazione è su una scala da 1 a 5, in cui il massimo livello è I (maggiore) e il minimo è V. I rari farmaci con ASMR I vengono considerati terapie rivoluzionarie, mentre ASMR II e III offrono rispettivamente progressi terapeutici importanti o moderati. Questi livelli danno diritto a un prezzo europeo. La valutazione ASMR IV viene assegnata in caso di progressi terapeutici minimi, mentre se il farmaco non dimostra di fornire alcun progresso, ottiene una valutazione ASMR di V (non inferiorità rispetto alla Standard of Care, SoC). Tali raccomandazioni costituiscono esclusivamente l’opinione del TC, che il ministero può decidere di seguire o meno al momento della decisione.

All’interno dell’indicazione autorizzata da EMA, la TC può limitare la rimborsabilità indicando parametri più restrittivi. I farmaci riservati all’uso ospedaliero, ma senza rimborsi in aggiunta ai finanziamenti DRG, hanno

2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

prezzo libero (non negoziato con CEPS) e vengono acquistati dagli ospedali tramite gare di appalto. In tale caso il prezzo al pubblico non è disponibile.

Per la negoziazione dei prezzi non viene considerata solo la valutazione medica. Se il produttore richiede una valutazione ASMR pari a I, II o III, oppure se quest'ultima è stata ottenuta e si presuppone che il farmaco produca un impatto significativo sulla spesa sanitaria, definito come:

- un ricavo previsto sulle vendite annue di almeno 20 milioni di euro (IVA inclusa) durante il secondo anno completo di commercializzazione tra tutte le indicazioni

oppure

- un impatto sull'organizzazione della cura, sulle pratiche professionali o sulle condizioni di assistenza ai pazienti

Il produttore deve presentare in parallelo un rapporto medico-economico che include un'analisi dell'efficienza e dell'impatto sul budget. Tali modelli vengono rivisti da un apposito comitato di HAS, la commissione di valutazione economica sanitaria pubblica (Commission Evaluation Economique et de santé Publique, CEESP). Poiché non esiste una soglia formale per l'ICER, l'utilizzo dei risultati di tali modelli è attualmente piuttosto limitato nell'ambito della negoziazione dei prezzi. Durante l'analisi del modello medico-economico fornito dal produttore, il CEESP può fornire l'opinione "riserve metodologiche maggiori", che influisce sulla negoziazione dei prezzi e può abbattere il prezzo del farmaco per il corridoio europeo.

2.3.2. STATO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP IN FRANCIA

In Francia, tutte le ATMP ricevono la MA dall'EMA e non è possibile una MA a livello nazionale. A ottobre 2019, delle 10 ATMP con MA attiva in Europa, 5 hanno ottenuto la rimborsabilità, mentre per 3 (Spherox, Imlygic® e Strimvelis®) l'azienda non ha sottomesso il dossier al TC e, pertanto, non sono state valutate e incluse negli elenchi. Una ATMP non è stata rimborsata e una è in fase di valutazione (Tabella 9, Tabella 10). Solo per Zalmoxis® la TC ha espresso parere negativo sulla rimborsabilità (SMR insufficiente). La Tabella 10 riporta anche la dimensione stimata dei gruppi di pazienti target in Francia, nelle indicazioni sul rimborso.

Tabella 9: Quadro complessivo delle ATMP in Francia (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

STATUS	n°	ATMP
RIMBORSATE	5	HOLOCLAR, ALOFISEL, KYMRIAH, YESCARTA, LUXTURNA
NON RIMBORSATE	1	ZALMOXIS*
DOMANDA NON SOTTOMESSA	3	IMLYGIC, STRIMVELIS, SPHEROX
IN VALUTAZIONE/DATO NON DISPONIBILE	1	ZYNTEGLO
RIMBORSO ECONOMICO SUPPLEMENTARE (SUPPLEMENTO 15.000€ AL DRG)	1	KYMRIAH, YESCARTA

*L'azienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali

ATMP	STATUS	AUT	SMR	ASMR	LIMITAZIONI DELL'INDICAZIONE RIMBORSATA	PREZZO EX-FACTORY (IVA ESCLUSA)	ACCORDI NEGOZIALI	DATA OPINIONE TC	N. DI PAZIENTI STIMATI
HOLOCLAR [64]	Rimborsato	No	Importante	IV	Presenza di neovascolarizzazione corneale superficiale negli ultimi due quadranti della cornea in almeno uno degli occhi, coinvolgimento della cornea centrale e acuità visiva gravemente alterata	Nessun prezzo al pubblico (farmaco ospedaliero finanziato nell'ambito di DRG)	-	20.07.16	80
IMLYGIC	Non sottomesso								
STRIMVELIS	Non sottomesso								
ZALMOXIS* [65]	Non rimborsato	-	Insufficiente	-	Non rimborsato	-	-	09.01.19	-
SPHEROX	Non sottomesso								
ALOFISEL [66]	Rimborsato	NO	Importante	IV	Trattamento in combinazione con terapia biologica	Negoziazione in corso	-	06.02.19	650
KYMRIAH [67-69]	Rimborsato	17.07.18	Importante	IV per DLBCL III per LLA	-	Negoziazione in corso	-	12.12.18	DLBCL 650 ALL 50
YESCARTA [70, 71]	Rimborsato	17.07.18	Importante	III	-	€ 327.000	Prezzo netto confidenziale	05.12.18	DLBCL + PBML 650
LUXTURN A [72, 73]	Rimborsato	19.10.18	Importante	II	NO	Negoziazione in corso	-	03.04.19	34-171
ZYNTEGLO	In valutazione	NO	-	-	-	-	-	-	-

*Lazienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali

2.3.3. MODELLO FRANCESE PER L'ACCESSO ALLE TERAPIE CAR-T

Per le autorità sanitarie francesi, l'accesso rapido, sicuro ed economicamente sostenibile a terapie innovative per pazienti affetti da gravi malattie e privi di trattamenti alternativi è una priorità.

In Francia l'accesso alle CAR-T Kymriah® e Yescarta® è stato possibile da luglio 2018 [69, 71], prima della MA europea, grazie all'Autorizzazione temporanea di utilizzo (Authorization for Temporary Use, ATU) per un gruppo di pazienti, scaduta dopo la commercializzazione e il rimborso dei medicinali [69, 71].

Fino a marzo 2019, erano autorizzate a utilizzare questi prodotti sei strutture: ospedali di Lille, Nantes, Marsiglia, Montpellier, Lione, Saint-Louis e Robert Debré. Tale accesso veniva garantito in seguito alla certificazione dei due produttori stessi, in attesa della normativa promulgata dalla autorità francesi.

Durante la fase ATU i prezzi sono stati decisi dai produttori, in attesa di una tariffa finale negoziata con il CEPS. I prezzi unitari provvisori erano di € 350.000 per paziente per Yescarta® e di € 320.000

per Kymriah®, invece di € 327.000 in seguito alla negoziazione del prezzo definitivo di Yescarta® (la negoziazione del prezzo di Kymriah® è in corso). Le aziende dovranno restituire la differenza tra il prezzo ATU e il prezzo netto definitivo stabilito. Sia per Kymriah® che Yescarta®, il TC ha espresso un'opinione favorevole per l'inclusione nell'elenco dei rimborsi in tempi molto rapidi, solamente 80 giorni (dicembre 2018) [74-76]. Nell'ambito di tale opinione, il TC ha sottolineato l'incertezza relativa all'efficienza dei prodotti e alla necessità di prestare attenzione ai dati reali, in mancanza di dati a medio e lungo termine su efficacia e sicurezza (i risultati clinici sono attualmente disponibili solo con un breve periodo di follow-up di circa 12 mesi). Come affermato dal TC "Attualmente questi trattamenti vengono convalidati con una singola iniezione, ma la mancanza di prospettiva, soprattutto in merito alla persistenza delle cellule geneticamente modificate e le conoscenze attuali, sono insufficienti a determinare se sarà necessaria una seconda iniezione. Tutti questi fattori hanno determinato una valutazione ASMR pari a III per Yescarta® e pari a IV per Kymriah®, nell'indicazione per i linfomi dei linfociti B diffusi a grandi cellule ⁽²⁾, e a una valutazione ASMR pari a III per Kymriah® nell'indicazione per la leucemia linfoblastica acuta dei linfociti B nei bambini e nei giovani adulti" [77].

Nel caso di Yescarta® e in base all'analisi di riferimento accettata dal CEESP utilizzando un orizzonte temporale di 20 anni, il prezzo dichiarato dall'azienda, le ipotesi e le scelte metodologiche, è stato associato un costo aggiuntivo di € 353.836, rispetto ai protocolli di chemioterapia adottati per un aumento di 3,09 anni di vita con un ICER di € 114,509/QALY [78]. È stato negoziato un prezzo ex-factory di € 327.000, il cui valore netto è, tuttavia, riservato, come da accordi negoziali.

Nel caso di Kymriah®, il CEESP ha rilevato che il modello di efficienza presenta importanti riserve metodologiche e le trattative per il prezzo sono ancora in corso.

Al fine di ridurre le incertezze relative all'efficacia e alla sicurezza, il TC ha annunciato l'intenzione di ripetere la valutazione delle terapie CAR-T e ha richiesto la fornitura di ulteriori dati su base annuale. Tali dati reali verranno raccolti da un registro condiviso tra i fornitori di terapie CAR-T, che consentirà di verificare l'efficacia, la tolleranza e la qualità della vita a medio e lungo termine per questi trattamenti. I dati dovrebbero consentire di valutare anche l'efficienza e l'impatto organizzativo in condizioni reali di utilizzo di entrambi i trattamenti, che costituiscono una questione importante per la determinazione o la nuova valutazione del prezzo. Le popolazioni target stimate per l'uso di Yescarta® nei pazienti adulti affetti da DLBCL + PBML e di Kymriah® nei pazienti adulti affetti da DLBCL dopo almeno due linee di terapia sistemica sono di circa 650 pazienti l'anno, di cui circa 400 avrebbero uno stato di salute e un'aspettativa di vita compatibile con quelli della procedura per la produzione e la somministrazione di una CAR-T.

La popolazione target stimata per Kymriah® nella ALL refrattaria e recidivante dopo il trapianto o dopo la seconda recidiva e oltre nei pazienti di età fino a 25 anni è di 50 pazienti l'anno.

2.3.4. ACCREDITAMENTO DEI CENTRI CAR-T E FINANZIAMENTI DI DRG AGGIUNTIVO

La certificazione dei centri CAR-T è funzione dei programmi specifici istituiti dalle Aziende e dal framework fornito dalle autorità pubbliche francesi, in considerazione del fatto che solo un numero ristretto di ospedali, tra quelli candidabili, è in grado di offrire il trattamento con CAR-T. Le strutture sanitarie devono dimostrare sia la propria capacità di conservare e manipolare le cellule geneticamente modificate, che di

² Valore aggiunto clinico (ASMR) IV (minimo) considerando:

- dati sull'efficacia a breve termine per la risposta completa (circa il 24% della popolazione ITT) e sopravvivenza complessiva con un follow-up mediano di circa 7 mesi, in situazioni cliniche potenzialmente letali per cui le opzioni di trattamento sono limitate e non consentono di considerare la remissione,

- incertezze sull'entità dell'effetto dovute alla mancanza di un confronto diretto con la gestione standard e sul mantenimento a lungo termine dell'efficacia clinica,

- significativa tossicità a breve termine e mancanza di dati sulla tolleranza a lungo termine,

Il Comitato conclude che, sulla base dei dati attuali il Kymriah® fornisce un ASMR pari a IV in termini di efficacia, rispetto al trattamento storico del linfoma dei linfociti B diffuso a grandi cellule, recidivante o refrattario dopo almeno due linee di terapia sistemica basata su vari tipi di chemioterapia.

gestire i pazienti trattati che possono sviluppare gravi reazioni avverse ad alcuni giorni di distanza dalla somministrazione.

Le modalità di certificazione dettagliate sono descritte nell'Articolo 1 del decreto ministeriale del 28 marzo 2019 [79]. Il campionamento dei linfociti dei pazienti idonei per le terapie CAR-T autologhe può essere eseguito esclusivamente nelle strutture sanitarie o nelle strutture che soddisfano i criteri seguenti:

- Autorizzazione a eseguire trapianti di cellule staminali ematopoietiche conformemente all'Articolo 8 R. 6122-25 del Codice sanitario pubblico.
- Disporre, eventualmente in virtù di un accordo con un'altra struttura, di un'unità autorizzata conformemente all'Articolo 8 R. 1242 del Codice sanitario pubblico al campionamento delle cellule per aferesi a scopo terapeutico.

La somministrazione delle terapie CAR-T può avvenire esclusivamente in strutture che soddisfano tutti i criteri seguenti:

- Disporre di un team multidisciplinare in grado di organizzare incontri interni di consulenza oncoematologica allo scopo di verificare l'idoneità del paziente per le terapie CAR-T.
- Autorizzazione all'uso controllato di organismi geneticamente modificati di Classe 1 e 2 dal Ministero della ricerca, dopo aver consultato l'Alto Consiglio per le biotecnologie.
- Disporre di una farmacia interna (Pharmacie à usage intérieur, PUI) responsabile della fornitura, della gestione, della preparazione, del controllo, della conservazione e dell'erogazione dei prodotti medicinali di terapia avanzata. Tale farmacia deve organizzare, al suo interno, la ricezione, la conservazione e la preparazione in vista della somministrazione ai pazienti, prima della fornitura e del trasporto alle condizioni specificate nell'autorizzazione alla commercializzazione. Se necessario, e se non dispone di tutti i locali, il personale e le attrezzature richiesti, la PUI può affidare la conservazione o la preparazione per la somministrazione ai pazienti a un'unità di terapia cellulare (Cell Therapy Unit, UTC) autorizzata dall'Agenzia nazionale per la sicurezza dei farmaci, nell'ambito di un accordo che definisce in dettaglio le responsabilità delle parti.
- Disporre di team medici, farmaceutici, paramedici e tecnici specializzati nella ricezione, nella conservazione, nella manipolazione, nel trasporto e nella somministrazione di terapie CAR-T e organismi geneticamente modificati, oltre che nel monitoraggio dei pazienti.
- Disporre di un'unità di terapia intensiva oncoematologica interna. In caso di necessità, tale unità di terapia intensiva deve avere accesso a un'unità o area protetta.
- Organizzazione delle proprie attività cliniche in modo da consentire l'accesso permanente in loco alle attività mediche di terapia intensiva.
- Disporre di un reparto neurologia.
- Disporre in loco di piattaforme tecniche per la risonanza magnetica.
- Disporre di un protocollo per l'esecuzione in loco della risonanza magnetica sul cervello. La struttura di assistenza sanitaria organizza le proprie attività cliniche in modo da consentire a un radiologo in servizio o reperibile di interpretare tempestivamente le immagini di una risonanza magnetica.
- Organizzazione delle proprie attività cliniche in modo da consentire il coordinamento immediato e continuo fra oncoematologi, internisti e neurologi specializzati nella somministrazione delle terapie CAR-T. Il personale medico del reparto di oncoematologia deve essere sufficiente a garantire la presenza di un medico in ogni circostanza. I medici di emergenza devono essere abituati a intervenire su pazienti affetti da condizioni ematologiche maligne. Le procedure per la valutazione periodica dei pazienti e del relativo trasferimento immediato nell'unità di terapia intensiva in caso di evento avverso sono state definite e sono note ai servizi di oncoematologia e terapia intensiva. La struttura o l'unità specializzata di oncoematologia identifica i consulenti neurologici e le relative modalità di intervento.

Per le degenze identificate dalla presenza di uno dei codici delle due molecole all'interno del sistema informativo ospedaliero, le autorità francesi hanno deciso di fornire, in aggiunta alla quota del DRG attuale, un supplemento fisso di € 15.000 per coprire i costi aggiuntivi. Tale supplemento fisso si applica esclusivamente alla somministrazione di Kymriah® e Yescarta® nelle indicazioni dell'autorizzazione alla commercializzazione e verrà corrisposto esclusivamente agli ospedali dotati di una certificazione rilasciata dalle autorità francesi, entro i limiti della popolazione target globale di 400 pazienti (opinione del TC del 12 dicembre 2018).

Gli ospedali autorizzati a utilizzare terapie CAR-T autologhe (legge L1151-1 CSP) sono, inoltre, tenuti a presentare i dati relativi al monitoraggio reale su un modulo online prestabilito, oltre ai dati sui costi effettivi associati al trattamento.

2.4. LE ATMP IN SPAGNA

2.4.1. IL PROCESSO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP IN SPAGNA

La legislazione relativa alle ATMP in Spagna è una trasposizione delle direttive europee che riguarda tutti gli aspetti normativi, ad eccezione delle terapie avanzate non di produzione industriale, che sono specifiche di ogni stato membro [80]. Sono, invece, regolate dal Decreto Reale (RD) 477/2014 [81] le ATMP preparate occasionalmente, di volta in volta, per un singolo paziente, con standard qualitativi specifici e utilizzati in un istituto ospedaliero, sotto la responsabilità professionale di un medico.

Per le ATMP vale lo stesso processo approvativo dei farmaci "tradizionali" con la definizione del prezzo nazionale e le successive negoziazioni a livello regionale. Il sistema sanitario spagnolo è, infatti, decentralizzato e ogni regione è responsabile del finanziamento e della fornitura dei servizi sanitari.

Dopo la MA europea, l'Agenzia spagnola dei farmaci (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) attribuisce al farmaco la MA e il codice nazionale.

Il processo di P&R in Spagna (Figura 1) ha inizio con la valutazione del posizionamento clinico e di valore del farmaco per sicurezza ed efficacia rispetto allo standard di cura, l'Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT), stilato dall'AEMPS e pubblicato in collaborazione con il Ministero della Salute (MoH), le regioni autonome, le associazioni mediche e le associazioni di pazienti [82]. Una volta definito l'IPT, la Direzione Generale dei Farmaci (Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, DGCSF), all'interno del Ministero della Salute, rilascia una proposta alla Commissione Interministeriale sui Prezzi dei Farmaci (Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y Productos Sanitarios, CIPM) che negozia con l'azienda il prezzo massimo rimborsato a livello nazionale [83] sulla base del:

- rapporto di posizionamento terapeutico pubblicato dall'AEMPS;
- applicazione del prezzo, conosciuta come "Escandallo" presentata dal produttore, che delinea il prezzo proposto, le previsioni di vendita, l'incidenza triennale stimata sul bilancio, i costi di R&D per il trattamento e il contributo al PIL;
- dossier sul valore presentato dal produttore, che illustra in dettaglio la proposta di valore economico sanitario e clinico.

Figura 1: Processo di P&R dei farmaci in Spagna



CIPM: Commissione interministeriale sui prezzi dei farmaci; CE: Commissione europea.

Possono essere utilizzati come riferimento di prezzo sia farmaci nazionali che i prezzi rimborsati in Europa [41]. L'opzione terapeutica più economica disponibile nell'area terapeutica considerata è il punto di partenza per le negoziazioni dei prezzi, anche nei casi in cui non si tratti di un diretto comparator. Inoltre, è noto l'utilizzo di un sistema internazionale di riferimento del prezzo del farmaco in valutazione, in cui il confronto è con il prezzo più basso rimborsato in altri Paesi europei. Il prezzo così negoziato viene pubblicato dal Ministero della Salute e consiste nel prezzo massimo rimborsabile dal Sistema Sanitario (SS), al lordo degli accordi confidenziali.

Le ATMP seguono i criteri di valutazione per il rimborso di qualsiasi altro farmaco innovativo, definiti dalla legge nel Decreto Reale 1/2015 [84]:

- Gravità, durata e conseguenze della malattia.
- Necessità specifiche di determinati gruppi.
- Valore terapeutico, sociale e di beneficio considerando il rapporto costo-efficacia (CE).
- Razionalizzazione della spesa pubblica e del bilancio del sistema sanitario.
- Esistenza di altri farmaci o alternative terapeutiche.
- Grado di innovazione del farmaco.

La decisione inerente il P&R deve essere assunta in un arco di tempo compreso tra 180 e 270 giorni. Sebbene sia prevista la possibilità di sottomettere modelli di costo-efficacia, ad oggi la loro funzionalità nel P&R è molto limitata. Al contrario, l'impatto sul budget è l'elemento chiave delle negoziazioni a tutti i livelli. Le fasi successive alla pubblicazione della comunicazione di P&R finale approvata sono:

1. Inclusione del farmaco nel "Nomenclator" degli ospedali spagnoli, ovvero in una lista non disponibile pubblicamente di prodotti ospedalieri rimborsati, da parte del Consiglio Generale dei Collegi Ufficiali dei Farmacisti (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, CGCOF).

- Il prezzo viene comunicato dal SS alle Regioni, dove sarà soggetto a ulteriori riduzioni di prezzo regionali/locali. Le Regioni dispongono infatti dei propri organismi di valutazione dei farmaci. A livello locale, l'introduzione di un nuovo farmaco nell'offerta di un istituto ospedaliero deve essere negoziata ospedale per ospedale e approvata dal comitato farmaco-terapeutico di ciascun istituto. Sia le negoziazioni a livello regionale che quelle a livello locale possono risolversi in riduzioni e sconti confidenziali. Il vero prezzo d'acquisto dell'ospedale è riservato e può variare tra il 15% e il 50% del prezzo ufficiale nazionale [85] [85].

Per ridurre l'incertezza del pagatore e massimizzare l'uso effettivo del farmaco limitandone l'impatto sul bilancio, le autorità sanitarie spagnole possono utilizzare i MEA (Managed Entry Agreement). I MEA vengono utilizzati principalmente a livello regionale e locale, recentemente sono stati negoziati anche accordi nazionali per i farmaci ad alto impatto economico [86]. Per le ATMP la tendenza è di utilizzare MEA nazionali per lo più basati sulle prestazioni. Tali accordi possono essere (Figura 2):

- Accordi prezzo/volume, che possono essere senza soglia, se il prezzo unitario di un farmaco diminuisce man mano che i volumi aumentano, o con soglia se al superamento di un budget di vendite stabilito il prezzo del farmaco è ridotto o rimborsato.
- Quota di mercato/sconti: definizione di una soglia massima di spesa per un farmaco, dopo la quale è applicato uno sconto o un rimborso.
- Definizione della soglia di costo e utilizzo: numero massimo di dosi rimborsate, di durata massima del trattamento o di costo massimo per paziente dopo cui l'azienda farmaceutica si fa carico dei costi aggiuntivi.
- Inizio del trattamento gratuito o scontato: la terapia è gratuita o scontata fino a un numero specifico di dosi o di cicli di trattamento.
- Continuazione condizionale del trattamento: il farmaco è rimborsato solo per i pazienti che ottengono un livello di risposta definito in precedenza.
- Rimborso basato sulle prestazioni:
 - o Garanzia dei risultati: il soggetto pagante sostiene unicamente i costi relativi ai pazienti che rispondono al trattamento (risultati clinici finali e intermedi).
 - o Schema o processo assistenziale: il pagamento è indirizzato a quei pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità per un trattamento.

Figura 2: Accordi negoziati di condivisione del rischio utilizzati dal Sistema Sanitario Nazionale spagnolo

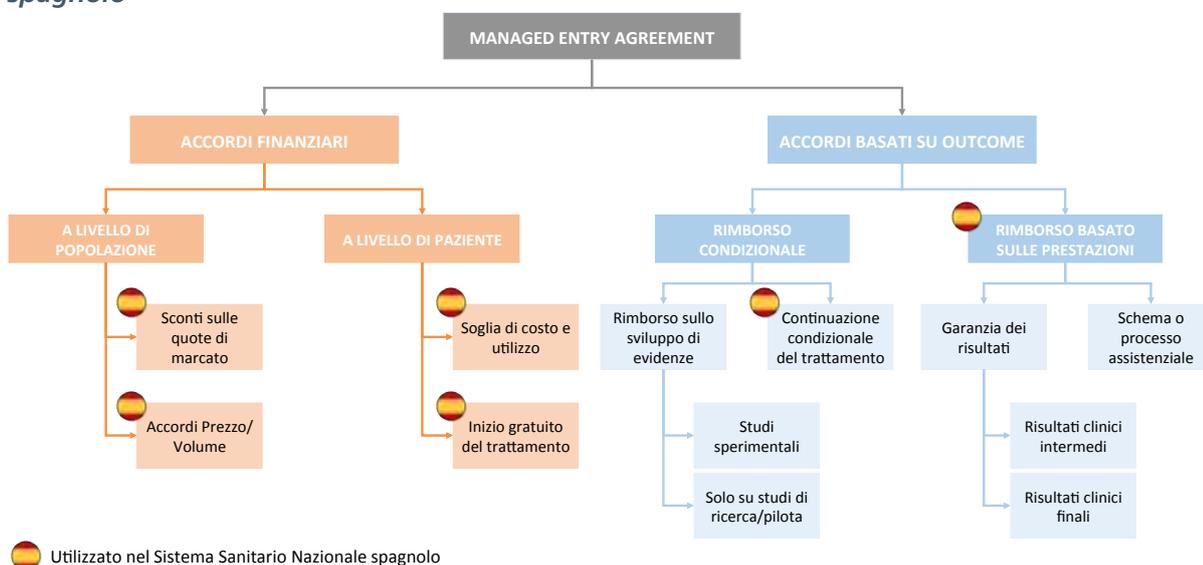


Figura adattata da [87].

2.4.2. STATUS DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP IN SPAGNA

Di 10 ATMP con MA attiva in Europa, 7 (70%) dispongono dell'autorizzazione all'immissione in commercio in Spagna (Tabella 11, Tabella 12):

- 3 (42,9%) sono rimborsate: Kymriah®, Yescarta® e Alofisel®.
- 1 (14,3%) è commercializzata nel mercato privato: Holoclar®.
- 3 (42,9%) non sono ancora commercializzate in Spagna: Imlygic®, Luxturna® e Zalmonox®.

Kymriah® è stata autorizzata in Spagna il 17.09.2018 e ha ottenuto l'approvazione di P&R a gennaio 2019 per un prezzo ex-factory di 320.000€/trattamento [89-91] (durata del processo P&R pari a circa 4 mesi). Kymriah® è soggetto a un MEA a livello nazionale che combina il pagamento per i risultati all'innovazione finanziaria: una percentuale del costo del trattamento sarà pagata al momento dell'infusione, mentre la seconda dipenderà dalla verifica dell'efficacia a 18 mesi secondo la variabile stabilita:

- DLBCL: 160.000 € al momento dell'infusione del trattamento e secondo pagamento di 160.000 € dopo 18 mesi se i pazienti ottengono una risposta completa al trattamento.
- ALL: primo pagamento di 185.000 € al momento dell'infusione del trattamento e saldo di € 135.000 dopo 18 mesi se i pazienti ottengono una risposta completa.

Yescarta®, è stata autorizzata in Spagna il 06.09.2018 e ha ottenuto l'approvazione di P&R a luglio 2019 (durata del processo P&R pari a circa 9 mesi). Il prezzo ex-factory è 327.000€/trattamento [89, 92]. Anche Yescarta® è sottoposta a un MEA nazionale, ma i dettagli sono riservati e non disponibili pubblicamente in Spagna.

Alofisel® è una terapia cellulare, sviluppata in Spagna grazie a una collaborazione tra pubblico e privato tra i ricercatori del campo medico dell'Universidad Autónoma de Madrid e dell'Hospital Universitario La Paz appartenenti alla rete TerCel (un progetto collaborativo che vuole promuovere la ricerca sulle terapie cellulari) [93] e la società spagnola-belga TiGenix. Commercializzato da Takeda, è stato autorizzato in Spagna il 19.07.2018 e ha ottenuto la rimborsabilità ad agosto 2019 (durata del processo pari a circa 1 anno). Il prezzo ex-factory è 60.000€/trattamento [89], è sottoposto a un mea nazionale di payment at result [94]. I criteri per il trattamento con Alofisel® sono in questo ordine di priorità [94]:

- Fistole complesse con malattia di Crohn luminale non attiva/moderatamente attiva (Chron Disease Activity Index ≤ 220) e suppurazione nelle ultime 6 settimane. È definita fistola perianale se presenta almeno una delle seguenti caratteristiche:
 - o Intersfinterica alta, trans-sfinterica, extra- sfinterica o sovra-sfinterica;
 - o Presenza ≥ 2 orifici esterni;
 - o Ascessi.
- Pazienti che hanno fallito i trattamenti convenzionali con anti-TNF o per i quali gli anti-TNF non sono adeguati.
- Pazienti che non presentano ascessi maggiori di 2 cm, a meno che non siano risolti durante la preparazione.

Alofisel® è un traguardo fondamentale per la biotecnologia spagnola, essendo un prodotto nato e sviluppato interamente in Spagna, risultato del lavoro di un gruppo di ricercatori della rete TerCel e realizzato grazie a un modello di collaborazione tra attori pubblici e privati.

Holoclar® è stato autorizzato in Spagna il 16.09.2015. Benché non abbia ottenuto la rimborsabilità, è attualmente venduto nel mercato privato agli ospedali HM, un gruppo di ospedali privati che hanno ottenuto un accordo con Chiesi [95].

Tabella 11: Quadro complessivo delle ATMP in Spagna (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

STATUS	n°	ATMP
RIMBORSATE	3	ALOFISEL, KYMRIAH, YESCARTA
NON RIMBORSATE	5	HOLOCLAR*, STRIMVELIS, ZALMOXIS**, SPHEROX, IMLYGIC
DOMANDA NON SOTTOMESSA	-	-
IN VALUTAZIONE/DATO NON DISPONIBILE	2	LUXTURNA, ZYNTGLO
RIMBORSO ECONOMICO SUPPLEMENTARE	-	-

*Commercializzato nel privato. **L'azienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali.

Tabella 12: Stato di rimborso in Spagna delle ATMP con MA europea (aggiornamento al 14 ottobre 2019).

ATMP	STATUS	COMMERCIALIZZATO	RIMBORSATO	PREZZO/TRATTAMENTO EX-FACTORY(€)	Accordi negoziali	N. DI PAZIENTI STIMATI
HOLOCLAR [95]	Autorizzato (16/09/2015)	SI	NO	Confidenziale	Confidenziale	-
IMLYGIC	Autorizzato (22/01/2016)	NO	NO	-	-	-
STRIMVELIS	Non Autorizzato	NO	NO	-	-	-
ZALMOXIS*	Autorizzato (06/02/2018)	NO	NO	-	-	-
SPHEROX	Non Autorizzato	NO	NO	-	-	-
ALOFISEL	Autorizzato (19/07/2018)	SI	SI	60.000	-	-
KYMRIAH [90]	Autorizzato (17/09/2018)	SI	SI	320.000	MEA a livello nazionale	-
YESCARTA [89, 91]	Autorizzato (06/09/2018)	SI	SI	327.000	MEA a livello nazionale	-
LUXTURNA	Autorizzato (10/10/2014)	NO	NO	-	-	-
ZYNTGLO	Non Autorizzato	NO	NO	-	-	-

*L'azienda ha annunciato il ritiro per motivo commerciali.

2.4.3. MODELLO SPAGNOLO PER L'ACCESSO ALLE TERAPIE CAR-T

Il Ministero della Salute spagnolo ha sviluppato un piano strategico per le terapie CAR-T, intitolato: Piano per le terapie avanzate all'interno del Sistema Sanitario Nazionale (SSN): terapie CAR-T [96]. Questo piano è stato inquadrato in un Piano strategico per la medicina di precisione a livello nazionale, attualmente in fase di sviluppo. L'obiettivo è di organizzare in modo programmato, equo, sicuro ed efficiente l'uso delle terapie CAR-T nel SSN, così come di promuovere la ricerca pubblica e la produzione privata e pubblica di tali farmaci nella sfera accademica del SSN, in condizioni che garantiscano gli standard di qualità, sicurezza ed efficacia.

Il piano include un modello organizzativo e un modello assistenziale per l'uso delle CAR-T. Il modello organizzativo proposto si basa su una rete di centri per l'uso delle terapie CAR-T (accademici e di settore) e su centri con produzione propria o terapie CAR-T. Nel modello sono inclusi i criteri per la designazione dei centri di riferimento (Criterios para la designación de Centros, Servicios o Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud, CSUR) per l'uso delle terapie CAR-T nel SSN per identificare i centri che soddisfino i più alti standard di qualità e di sicurezza delle cure. Il modello assistenziale proposto cerca di garantire equità d'accesso alle terapie CAR-T. Il processo assistenziale si basa sulla necessità di assicurare coerenza nel processo decisionale relativo all'indicazione, alla somministrazione, alla gestione clinica e al follow-up del paziente [96].

Per soddisfare questo obiettivo, sono stati creati gruppi di esperti (Tabella 14):

- Gruppo di esperti nell'uso delle terapie CAR-T a livello nazionale, con i seguenti compiti:
 - o Definire le raccomandazioni per armonizzare il processo assistenziale dei pazienti.
 - o Definire il modello di misurazione dei risultati sanitari nella pratica clinica. Sarà utilizzato il sistema informativo di recente creazione, il Valtermed.
 - o Valutare le richieste degli specialisti del SSN, i cui report favorevoli saranno obbligatori per l'uso della terapia. La decisione presentata nel report deve essere motivata. Allo stesso modo devono essere indicati il centro sanitario assegnatario appartenente alla rete che effettuerà il trattamento del caso e i criteri utilizzati per tale assegnazione.
- Unità multidisciplinari nei centri autorizzati:
 - o È importante che i centri appartenenti alla rete dei centri autorizzati all'uso delle terapie CAR-T dispongano di unità multidisciplinari per un approccio globale all'uso della terapia e la gestione clinica del paziente.
 - o Tali unità dovrebbero essere composte da medici coinvolti nel processo assistenziale (ematologi, oncologi, immunologi e altri professionisti, ecc.), farmacisti ospedalieri e infermieri. Tali unità saranno coordinate dal professionista scelto da ogni centro e questi vigilerà sul rispetto dei protocolli stabiliti per lo sviluppo del processo assistenziale.

A ogni fase del processo assistenziale, il medico responsabile del paziente registrerà le variabili stabilite per misurare i risultati sanitari nella pratica clinica e monitorerà la farmacovigilanza. Sono stati definiti due processi, uno per le CAR-T industriali e uno per le CAR-T prodotte "in house".

Per le CAR-T prodotte industrialmente, il processo si articola in:

1. Richiesta del farmaco da parte di uno specialista in ematologia, oncologia o pediatria, avente esperienza nel trattamento delle indicazioni autorizzate per le terapie CAR-T con il consenso previo del paziente.
2. Rinvio della richiesta al gruppo di esperti nell'uso delle terapie CAR a livello nazionale da parte del Servizio farmaceutico ospedaliero.
3. Valutazione dell'applicazione da parte del gruppo di esperti nell'uso delle terapie CAR-T.

2. ACCESSO DELLE ATMP NEL CONTESTO EUROPEO: STATO DELL'ARTE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

4. Valutazione e selezione donatore-paziente.
5. Processo amministrativo per la partenza dal paese del materiale biologico umano, derivato dalle fasi del processo sviluppato in ospedale.
6. Estrazione delle specifiche cellule necessarie dal sangue del paziente mediante aferesi.
7. Codificazione secondo il Codice unico europeo (SEC), come stabilito nel Decreto Reale 9/2014.
8. Trattamento e criopreservazione di tale materiale biologico nel centro ospedaliero per l'invio al centro in cui avverrà la manipolazione genetica.
9. Modificazione genetica "in vitro" mediante vettori virali e successiva espansione di tali cellule.
10. Nuova criopreservazione nel centro di produzione e invio del materiale biologico all'ospedale. Nel caso in cui il centro di produzione sia al di fuori dell'Unione Europea è richiesto un certificato di importazione del farmaco rilasciato dall'AEMPS.
11. Invio all'ospedale e conservazione nella Banca del sangue/Unità di terapia cellulare del centro, sotto la supervisione del Servizio farmaceutico fino al suo uso.
12. Condizionamento del farmaco per la somministrazione.
13. Somministrazione tramite infusione del farmaco al paziente. Dovrebbe, in linea di principio, trattarsi di una singola infusione.
14. Monitoraggio clinico delle tossicità e dell'effetto terapeutico con registrazione delle variabili cliniche associate.
15. Farmacovigilanza.

Nel caso in cui il processo di produzione sia "in house" e abbia ottenuto l'autorizzazione da parte dell'AEMPS, si seguono i seguenti passaggi:

1. Applicazione della terapia da parte di uno specialista in ematologia, oncologia o in pazienti pediatrici avente esperienza nel trattamento delle indicazioni autorizzate per le terapie CAR-T con il consenso previo del paziente.
2. Rinvio della richiesta al gruppo di esperti nell'uso delle CAR-T a livello nazionale da parte del Servizio farmaceutico ospedaliero.
3. Valutazione dell'applicazione da parte del gruppo di esperti nell'uso delle terapie CAR.
4. Valutazione e selezione donatore-paziente.
5. Estrazione delle specifiche cellule necessarie dal sangue del paziente mediante aferesi.
6. Modificazione genetica "in vitro" mediante vettori virali e successiva espansione di tali cellule.
7. Condizionamento del prodotto medicinale per la somministrazione.
8. Somministrazione tramite infusione del farmaco al paziente.
9. Monitoraggio clinico delle tossicità e dell'effetto terapeutico con registrazione in Valtermed delle variabili cliniche associate.
10. Farmacovigilanza.

In entrambi i casi, nelle due settimane precedenti la somministrazione delle CAR-T deve essere indotta l'immunosoppressione somministrando la chemioterapia linfodepletante.

2.4.4. ACCREDITAMENTO DEI CENTRI CAR-T

Sono attualmente presenti in Spagna 14 centri autorizzati per l'uso delle terapie CAR-T (Tabella 13) [97].

Tabella 13: Centri per il trattamento con le terapie CAR-T in Spagna

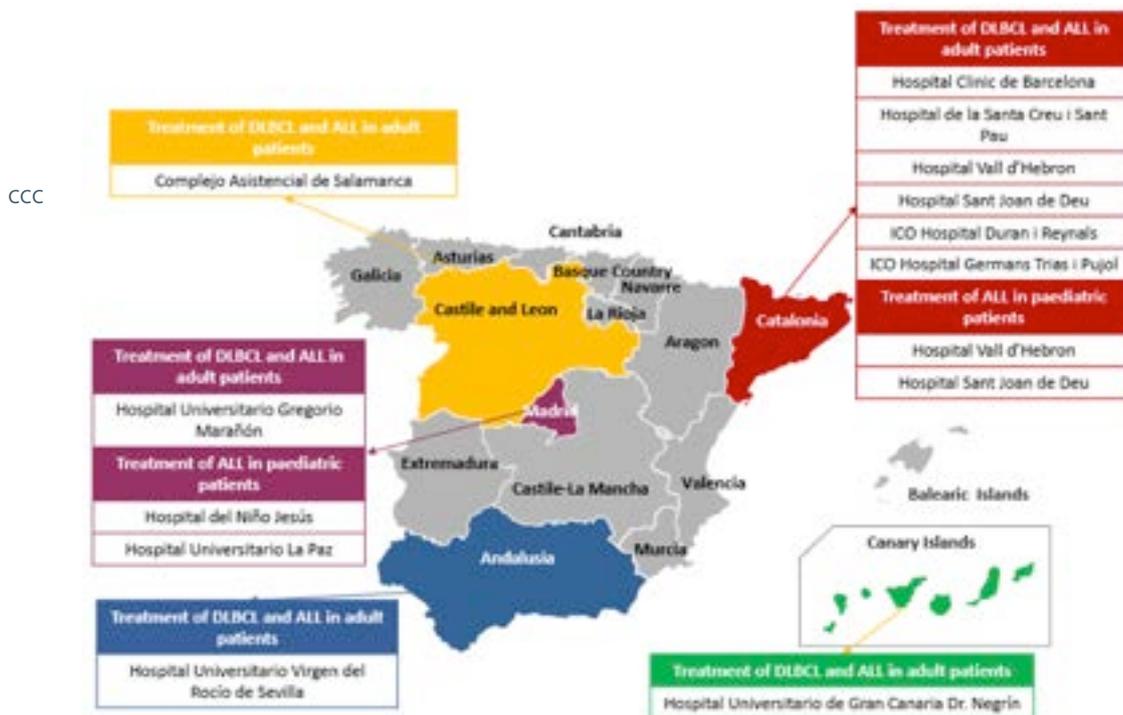
REGIONE	CENTRO	PATOLOGIA TRATTATA
ANDALUSIA	HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO DI SEVILLA	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
ISOLE CANARIE	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR NEGRÍN	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
CASTIGLIA E LEÓN	COMPLEJO ASISTENCIAL DI SALAMANCA	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
CATALOGNA	HOSPITAL CLINIC DI BARCELONA	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
CATALOGNA	HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
CATALOGNA	HOSPITAL VALL D'HEBRON	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI E ALL IN PAZIENTI PEDIATRICI
CATALOGNA	HOSPITAL SANT JOAN DE DEU	ALL IN PAZIENTI PEDIATRICI
CATALOGNA	ICO HOSPITAL DURAN I REYNALS	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
CATALOGNA	ICO HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
MADRID	HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
MADRID	HOSPITAL DEL NIÑO JESÚS	ALL IN PAZIENTI PEDIATRICI
MADRID	HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ	ALL IN PAZIENTI PEDIATRICI
VALENCIA	HOSPITAL UNIVERSITARIO I POLITÈCNICO LA FE	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI
VALENCIA	HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DI VALENCIA	DLBCL E ALL IN PAZIENTI ADULTI

Numero centri totali DLBCL: 11 ALL: 14
 DLBCL: 4.266.784,7 abitanti /centro
 ALL: 3.352.474 abitanti/centro

Nota: popolazione residente in Spagna al 1° gennaio 2019 [98]

La Figura 3 mostra la distribuzione geografica dei centri autorizzati selezionati per l'uso delle terapie CAR-T in Spagna.

Figura 3: Distribuzione geografica dei centri autorizzati selezionati per l'uso delle terapie CAR-T in Spagna



ALL: leucemia linfoblastica acuta; DLBCL: linfoma diffuso a grandi cellule B

Il SSN spagnolo ha creato un gruppo di esperti incaricati della definizione dei criteri per la designazione dei centri certificati per l'uso delle terapie CAR-T nel SSN. I criteri e gli standard per la designazione dei centri per l'uso delle terapie CAR-T sono elencati di seguito (Tabella 15) [99]:

- Uso delle terapie CAR-T nel quadro del linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario:
 - o Disporre di un'unità multidisciplinare formata da figure professionali che intervengono del processo.
 - o Attività totale di trapianto allogenico di progenitori emopoietici complessi (donatori non familiari, sangue del cordone ombelicale, trapianto aploidentico) negli ultimi 3 anni.
 - o Disporre dell'accreditamento JACIE-CAT-ONT.
 - o Disporre di un comitato clinico-patologico multidisciplinare per la revisione dei candidati per i farmaci CAR-T.
 - o Avere esperienza clinica con le terapie CAR-T.
 - o Disporre di un certificato di adempimento agli standard di produzione corretta dell'AEMPS.
 - o Attività totale di aferesi di progenitori emopoietici negli ultimi 3 anni.
 - o Attività totale di trattamento delle cellule complesse negli ultimi 3 anni (della banca o del centro di riferimento).
 - o Avere esperienza preclinica con le cellule immunoeffettrici.
- Uso delle terapie CAR-T nel quadro della leucemia linfoblastica acuta (ALL) delle cellule B refrattaria:
 - o Disporre di un'unità multidisciplinare formata da figure professionali che intervengono nel processo.
 - o Attività totale di trapianto allogenico di progenitori emopoietici complessi (donatori non

- o familiari, sangue del cordone ombelicale, trapianto aploidentico) negli ultimi 3 anni.
- o Disporre dell'accREDITAMENTO JACIE-CAT-ONT.
- o Essere accREDITATO come CSUR per il trapianto di progenitori emopoietici allogeneici infantili.
- o Disporre di un comitato clinico-patologico multidisciplinare per la revisione dei candidati per i farmaci CAR-T.
- o Disporre di un certificato di adempimento agli standard di produzione corretta dell'AEMPS.
- o Attività totale di aferesi di progenitori emopoietici negli ultimi 3 anni.
- o Attività totale di trattamento delle cellule complesse negli ultimi 3 anni (della banca o del centro di riferimento).
- o Avere esperienza preclinica con le cellule immunoeffettrici.

Per i Centri identificati, ogni regione spagnola procederà alla valutazione della conformità ai criteri di cui sopra, stabilendo una classifica della conformità.

I pazienti candidati a essere trattati con le terapie CAR-T dovranno essere indirizzati a questi ospedali di riferimento e il costo del trattamento sarà pagato dalla regione di origine del paziente [100].

2.4.4.1. Centri con produzione propria o produzione "in house" di terapie CAR-T

La produzione delle terapie CAR-T richiede la conformità alle disposizioni del Decreto Reale 477/2014 del 13 giugno, che disciplina l'autorizzazione dei farmaci per terapia avanzata di produzione non industriale. Le ATMP di produzione non industriale devono ottenere la corrispondente autorizzazione da parte dell'AEMPS. Un centro di produzione per terapia CAR-T autorizzato in base alla clausola di esenzione³ dell'ospedale può stabilire un'alleanza formale con un centro di riferimento mediante un contratto di collaborazione approvato dall'autorità competente della regione corrispondente. Tali centri devono essere identificati e proposti da ogni regione spagnola.

Tabella 14: Composizione del Gruppo di esperti per la definizione dei criteri per la selezione dei centri e del Gruppo per l'uso delle terapie CAR-T a livello nazionale

	GRUPPO DI ESPERTI PER LA DEFINIZIONE DEI CRITERI PER LA SELEZIONE DEI CENTRI	GRUPPO DI ESPERTI NELL'USO DELLE TERAPIE CAR-T A LIVELLO NAZIONALE
COMPOSIZIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Un rappresentante di ciascuno dei seguenti organi: <ul style="list-style-type: none"> o Direzione Generale dei Farmaci (DGCSBF) o Agenzia spagnola dei farmaci e dei prodotti sanitari (AEMPS) o Istituto sanitario Carlos III [101] o Organizzazione Nazionale Trapianti Spagnola [102] • Un massimo di 6 rappresentanti delle regioni spagnole scelte che partecipano al Comitato farmaceutico permanente (PPC). • Un rappresentante di ogni società scientifica più rilevante in questo processo (Società Spagnola di Ematologia ed Emoterapia, Società Spagnola di Farmacia Ospedaliera, Società Spagnola di Farmacologia Clinica, Società Spagnola di Immunologia, Società Spagnola di Oncologia Medica, Società Spagnola di Ematologia e Oncologia Pediatrica). • Un rappresentante della Rete di terapia cellulare TERCEL-ISCIH [93]. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 rappresentanti membri del Comitato di esperti nel trapianto di progenitori emopoietici dell'Organizzazione Nazionale dei Trapianti e che appartengono al Gruppo CAR-T della Società Spagnola di Ematologia e Emoterapia (SEHH). • Un rappresentante di ogni società scientifica più rilevante in questo processo (Società Spagnola di Ematologia ed Emoterapia, Società Spagnola di Farmacia Ospedaliera, Società Spagnola di Farmacologia Clinica, Società Spagnola di Immunologia, Società Spagnola di Oncologia Medica, Società Spagnola di Ematologia e Oncologia Pediatrica). • 6 rappresentanti delle regioni autonome nominati dal Comitato permanente dei farmaci (SCF). • 1 rappresentante del Comitato bioetico spagnolo. • 1 soggetto che rappresenti la Direzione Generale dei Farmaci (DGCSBF). • 1 soggetto che rappresenti l'AEMPS. • 1 soggetto che rappresenti l'Organizzazione Nazionale Trapianti [102]. <p>Per la valutazione delle richieste effettuate dagli specialisti del SSN spagnolo sarà creato un sottocomitato speciale all'interno dello stesso gruppo.</p>

³ Il Regolamento (CE) n.1394/2007 specifica che "Qualsiasi medicinale per terapia avanzata, preparato su base non ripetitiva, conformemente a specifici requisiti di qualità, e utilizzato in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente deve essere escluso dall'ambito del presente Regolamento e allo stesso tempo si deve garantire che non vi sia pregiudizio per tutte le relative norme comunitarie attinenti a qualità e sicurezza". In Spagna ciò è disciplinato dal Decreto Reale (RD) 477/2014.

Tabella 15: Criteri e standard per la designazione dei Centri per l'uso delle terapie CAR-T nel quadro DLBCL e LLA [99]

CRITERI	STANDARD		
	MINIMO 50%	MEDIO 70%	OTTIMALE 100%
Disporre di un'unità multidisciplinare formata da ruoli professionali coinvolti nel processo			
CONSENSO	1. Esistenza di un'unità multidisciplinare per le terapie CAR-T per studi clinici o di un'unità di terapia avanzata che include i maggiori specialisti in CAR-T nel proprio organigramma funzionale; 2. Al momento della richiesta di accreditamento, presentare l'accordo firmato tra la Direzione e, almeno, i Servizi di Ematologia, Farmacia, Terapia intensiva (per pazienti adulti e pediatrici), Emato-Oncologia pediatrica, Neurologia, Immunologia, Farmacologia clinica (o, in mancanza, le figure sanitarie professionali che svolgono funzioni di farmacovigilanza) con cui viene creata la nuova specifica unità multidisciplinare, con un soggetto incaricato del programma di terapia con le cellule CAR-T per tutta la durata del processo, dall'ingresso alla dimissione.	Conformità con quanto riportato in precedenza e 1. che l'unità multidisciplinare sia specifica per le CAR-T; 2. disponibilità di procedure di lavoro standardizzate (procedimientos normalizados de trabajo, PNT) definite e concordate; 3. accreditare le riunioni periodiche attraverso i verbali (minimo 5-6).	Conformità con quanto riportato in precedenza e 1. che vi sia un follow-up degli indicatori definiti; 2. accreditamento periodico delle riunioni, sia formative che operative attraverso verbali (>10).
Attività totale di trapianti allogenici di progenitori emopoietici complessi (donatori non familiari, sangue del cordone ombelicale, trapianto aploidentico) negli ultimi 3 anni*			
CONSENSO	Almeno percentile 50	Percentile > 50 a 75	>Percentile 75
Disporre dell'accREDITAMENTO JACIE-CAT-ONT			
CONSENSO	-	AccREDITAMENTO di aferesi ed elaborazione. Richiesta di accREDITAMENTO di trapianto allogenico con lista di controllo documentata e inviata.	AccREDITAMENTO per trapianto allogenico o nel processo di riaccREDITAMENTO con validità del precedente accREDITAMENTO scaduto con data inferiore ad un anno
Disporre dell'accREDITAMENTO CSUR del trapianto di precursori emopoietici allogenici dell'infanzia (solo per LLA)			
CONSENSO	-	AccREDITAMENTO CSUR e numero di trattamenti CSUR / anno > 10, negli ultimi 3 anni	AccREDITAMENTO CSUR e numero di trattamenti CSUR / anno > 15, negli ultimi 3 anni
Disporre di un comitato clinico-patologico multidisciplinare per la revisione dei candidati per i farmaci CAR-T			
CONSENSO	Disporre di un comitato per i trapianti dei precursori emopoietici o neoplasie o simili (rappresentanza di un ematologo e di tutti gli specialisti coinvolti nel monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza del farmaco e del paziente).	Conformità con quanto riportato in precedenza e 1. che il comitato sia specifico per la terapia avanzata 2. accreditare le riunioni periodiche e le attività del caso (minimo tra 50-75% percentile) tramite verbali che riflettono il coordinamento con l'unità multidisciplinare (UMD).	Conformità con quanto riportato in precedenza e 1. che il comitato sia specifico per la terapia CAR-T 2. accreditare le riunioni periodiche e le attività sul caso (oltre 75% percentile)
Avere esperienza clinica con i farmaci CAR-T			
CONSENSO	Almeno percentile 50	Percentile > 50 a 75	>Percentile 75
Attività totale di trattamento cellulare complesso negli ultimi 3 anni (del centro o della banca di riferimento dei progenitori) *			
CONSENSO	Almeno percentile 50	Percentile > 50 a 75	>Percentile 75. Selezione cellulare, di linfociti specifici, mesenchimale
Avere esperienza preclinica con le cellule immunoeffettrici			
CONSENSO	Disporre di almeno un progetto di ricerca finanziato tramite concorrenza competitiva sulla terapia avanzata.	1. Disporre di ≥1 progetto di ricerca sulle cellule CAR-T immunoeffettrici 2. Disporre di comunicazioni nei congressi	1. Disporre di ≥1 progetto di ricerca sulle cellule CAR immunoeffettrici 2. Avere delle pubblicazioni sulle riviste indicizzate
* Analizzare separatamente l'attività nei pazienti adulti e pediatrici. ** Sono incluse aferesi, linfoaferesi e fotoaferesi. Sono contabilizzate solo quelle richieste dal centro valuta.			

3. LE ATMP IN ITALIA

3.1 IL PROCESSO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP IN ITALIA

In Italia il processo di rimborso per le ATMP segue la procedura dei farmaci tradizionali, che in questo momento, è oggetto di aggiornamento dopo il recente decreto del Ministero della Salute, emesso il 19 luglio 2019, ma non ancora ratificato da una determinazione AIFA.

Secondo il nuovo decreto, la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) si esprime sul:

- valore clinico del farmaco e sul valore terapeutico aggiunto, rispetto ai medicinali indicati come comparatori;
- eventuali limitazioni alla rimborsabilità, in termini di popolazioni rispetto all'indicazione autorizzata dall'EMA;
- il tipo di comparatore, per determinare il livello di prezzo rimborsato.

Il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) esamina le proposte e definisce il prezzo, tenendo in considerazione quanto valutato dalla CTS e in particolare:

- il valore aggiunto del medicinale e il posizionamento della terapia;
- i costi terapia delle alternative disponibili;
- il numero di pazienti attesi.

Il nuovo decreto non considera elementi o percorsi dedicati alle ATMP, ma fa riferimento in sede di procedura negoziale alla possibilità di modelli negoziali innovativi, in aggiunta a schemi convenzionali.

3.2 STATO DI RIMBORSO E ACCESSO DELLE ATMP IN ITALIA

In Italia, rispetto alle 10 ATMP con MA europea, a ottobre 2019, sono state rimborsate 4 ATMP su 5 che hanno sottoposto la richiesta (Tabella 16, Tabella 17).

Va ricordato che l'Italia ha rappresentato in passato un'eccellenza nel processo di negoziazione delle ATMP, essendo stato il primo Paese ad aver concesso la rimborsabilità a 3 delle prime ATMP approvate in Europa (Strimvelis®, Zalmoxis® e Holoclar®).

Il 2019 è stato l'anno di valutazione da parte di AIFA delle prime CAR-T. In particolare, Kymriah® ha ottenuto la rimborsabilità sia per la leucemia linfoblastica acuta che per il linfoma diffuso a gradi cellule B ad agosto 2019, mentre Yescarta® sta completando il processo in CPR. Sono invece in valutazione della CTS le terapie geniche Luxturna® (distrofie retiniche) e Zynteglo® (β-talassemia) negoziale.

Tabella 16: Quadro complessivo delle ATMP in Italia (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

STATUS	n°	ATMP
CLASSIFICAZIONE H	4	HOLOCLAR, STRIMVELIS, ZALMOXIS*, KYMRIAHA
CLASSIFICAZIONE C	1	ALOFISEL
DOMANDA NON SOTTOMESSA	2	IMLYGIC, SPHEROX
IN VALUTAZIONE/DATO NON DISPONIBILE	3	YESCARTA, LUXTURNA, ZYNTGLO
RIMBORSO ECONOMICO SUPPLEMENTARE	-	-

* L'azienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali.

Tabella 17: Stato di rimborso, accordi negoziali e prezzi delle ATMP in Italia (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

ATMP	STATUS INNOVATIVITÀ	CLASSE DI RIMBORSO	PREZZO EX-FACTORY (IVA ESCLUSA)	ACCORDI NEGOZIALI	DATA DOCUMENTO
HOLOCLAR [103]	NO	H	€ 95.000	- payment by result - registro di monitoraggio	Determina 3.02.2017, GU n.46 del 24.02.2017
IMLYGIC	Non ha sottomesso la richiesta di rimborsabilità e prezzo				
STRIMVELIS [104]	SI	H	€ 594.000	- payment by result - registro di monitoraggio	Determina 26.07.2016, GU n.178 del 01.08.2016
ZALMOXIS* [105]	NO	H	€ 149.000	- costo flat per paziente - registro di monitoraggio	Determina 29.01.2018, GU n.37 del 14.02.2018
SPHEROX	Non ha sottomesso la richiesta di rimborsabilità e prezzo				
ALOFISEL [106]	-	C	-	-	Determina 17.09.2018, GU n.234 del 08.10.2018
KYMRIAH [107]	SI per entrambe le indicazioni	H	€ 320.000	- DLBCL: sconto confidenziale, payment at result (6 e 12 mesi), registro di monitoraggio - ALL: payment at result (6 e 12 mesi), registro di monitoraggio	Determina 7.08.2019, GU n.188 del 12.08.2019
YESCARTA [108]	-	In valutazione CPR	-	-	-
LUXTURNA [109]	-	In valutazione CPR	-	-	-
ZYNTEGLO [109]	-	In valutazione CPR	-	-	-

*L'azienda ha annunciato il ritiro per motivi commerciali.

3.3 MODELLO ITALIANO PER L'ACCESSO ALLE TERAPIE CAR-T

L'accesso alle terapie CAR-T in Italia prevede 3 fasi sequenziali, schematizzate in Figura 4.

Figura 4: Schema di accesso della terapia CAR-T in Italia



3.3.A RIMBORSO E NEGOZIAZIONE DEL PREZZO

Nel caso delle CAR-T, AIFA ha definito un nuovo modello negoziale: il payment at result. A differenza del payment by result, con cui l'azienda è tenuta a restituire il costo della terapia per i pazienti che non rispondono, con il payment at result, il pagamento è subordinato alla dimostrazione di efficacia nel tempo del farmaco a 6 e a 12 mesi dall'infusione. Il payment at result può in parte essere paragonato al success fee [110], con cui il SSN ottiene il medicinale a titolo gratuito per rimborsare successivamente solo i pazienti responder per i primi cicli e/o all'interno di un determinato intervallo temporale.

3.3.B ACCREDITAMENTO DEI CENTRI CAR-T

Per la prima volta, proprio per la peculiarità di queste terapie, la selezione dei centri prescrittori del farmaco, che è stata sempre di competenza delle Regioni, è stata regolata da requisiti minimi, stabiliti dalla CTS nella seduta del 3-5 aprile 2019 e trasmessi alla Commissione Salute con nota prot. N. STDG/P/42891 del 12/04/2019 [107, 111].

Di seguito i requisiti identificati:

- Certificazione del Centro nazionale trapianti in accordo con le direttive EU;
- Accredimento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione;
- Disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione;
- Presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.

Tali criteri rispondono sia alle necessità pratiche di somministrazione e manipolazione delle CAR-T, in quanto la procedura è simile a un allotrapianto di cellule staminali ematopoietiche, che alla gestione degli eventi avversi (il paziente trattato con CAR-T deve essere ricoverato per almeno 24 ore per il rischio di sviluppare gravi tossicità).

Va ricordato che JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-Europe – EBMT) è un'organizzazione internazionale supportata dall'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) e dalla International Society for Cellular Therapy (Europe) (ISCT) con l'obiettivo di definire gli standard per cui una struttura sanitaria possa operare nell'ambito della raccolta, la manipolazione e l'utilizzo clinico delle cellule staminali. Il processo di accreditamento è volontario e prevede non soltanto la preparazione della documentazione richiesta, ma anche visite ispettive vere e proprie e un aggiornamento continuo tramite audit e report annuali. Anche se su base volontaria, JACIE è oggi l'unico organismo di accreditamento europeo ufficiale del settore [112, 113].

3. LE ATMP IN ITALIA

Il processo di individuazione dei centri prescrittori della terapia CAR-T da parte delle Regioni segue il modello regionale di gestione della sanità. Va notato che molte Regioni hanno deliberato la scelta dei centri anche prima della disponibilità delle terapie.

Ad oggi, sono 13 le Regioni che hanno individuato i centri, per un totale pari a 30 (escludendo quelli non ancora noti per l'Abruzzo). La prima regione ad aver deliberato è stata la Campania, con il Decreto del 14.12.2018, n. 99, che ha identificato l'Istituto Pascale di Napoli come unico centro [114]. Per le Regioni Lombardia, Lazio e Abruzzo, i centri sono stati identificati, anche se la delibera regionale non è ancora pubblicata.

L'elenco completo dei centri prescrittori è riportato in Tabella 18.

Tabella 18: Centri prescrittori delle terapie CAR-T individuati dalle singole regioni (per ordine cronologico di pubblicazione dell'atto) (aggiornamento al 27 settembre 2019)

REGIONE	ELENCO CENTRI PRESCRITTORI	FONTE	DATA PUBBLICAZIONE ATTO
CAMPANIA	1) Istituto nazionale tumori IRCCS Fondazione Giovanni Pascale, Napoli	Decreto n. 99 [114]	14.12.2018
UMBRIA	1) AO di Perugia	Deliberazione di Giunta Regionale n. 681 [115]	17.05.2019
EMILIA-ROMAGNA	1) AOU di Bologna	Deliberazione di Giunta Regionale, n. 1134 [116]	08.07.2019
LIGURIA	1) IRCCS Istituto G. Gaslini (per i pazienti pediatrici), Genova 2) IRCCS Policlinico San Martino, Genova	Deliberazione n. 245	7.08.2019
PUGLIA	1) PO SS Annunziata-Moscato, Taranto	Circolare, Prot. n. AOO/081/4105	23.08.2019
TOSCANA	1) AOU Careggi di Firenze 2) AOU Meyer di Firenze (per i pazienti pediatrici) 3) AOU di Pisa 4) AOU di Siena	Delibera n. 1095 [117]	27.08.2019
SICILIA	1) AO OR Villa Sofia-Cervello, Palermo 2) Istituto oncologico "La Maddalena", Palermo 3) AOU "Policlinico Vittorio Emanuele", Catania	Decreto Assessoriale n.1763 [118]	4.09.2019
VENETO	1) Ospedale di Vicenza dell'Azienda Ulss 8 Berica	Deliberazione di Giunta Regionale n. 1317 [119]	10.09.2019
CALABRIA	1) Azienda ospedaliera GOM di Reggio Calabria	Decreto Dirigenziale n. 10966 [120]	12.09.2019
FRIULI-VENEZIA GIULIA	1) PO "Santa Maria della Misericordia" dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine 2) Oncoematologia dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	Deliberazione di Giunta Regionale n. 1629 [121]	27.09.2019

REGIONE	ELENCO CENTRI PRESCRITTORI	FONTI	DATA PUBBLICAZIONE ATTO
LOMBARDIA	1) Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano 2) Istituto Europeo di Oncologia, Milano 3) Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano 4) ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano 5) IRCCS Humanitas, Rozzano 6) IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano 7) ASST Spedali Civili di Brescia 8) ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo 9) Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia 10) Ospedale San Gerardo di Monza	Adnkronos [122]	La delibera non è ancora stata pubblicata.
LAZIO	1) Policlinico Umberto I, Roma 2) Policlinico Agostino Gemelli, Roma 3) Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	Adnkronos [122]	La delibera non è ancora stata pubblicata.
ABRUZZO		Adnkronos [122]	La delibera non è ancora stata pubblicata.

AO: Azienda Ospedaliera; AOU: Azienda Ospedaliero Universitaria; ASST: Azienda Socio Sanitaria Territoriale; GOM: Grande Ospedale Metropolitano; IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico; ND: non disponibile; OR: Ospedali Riuniti; PO: Presidio Ospedaliero.

Alla data di pubblicazione del report, sono stati deliberati 30 centri. Per capire il bacino di pazienti afferenti ai centri, è stato rapportato il numero di abitanti residenti in ciascuna regione, secondo il dato ISTAT al 1° gennaio 2019 [123], con il numero di centri autorizzati alla prescrizione delle CAR-T (Tabella 19). Da tale analisi, risulta che la popolazione residente per centro va da un minimo di 607.610,00 a un massimo di 5.801.692,00, per un valore medio pari a 2.414.412,00.

Tabella 19: Rapporto del numero di abitanti residenti in ciascuna regione (dato ISTAT al 1° gennaio 2019) sul numero di Centri individuati

REGIONE	NUMERO CENTRI PRESCRITTORI	POPOLAZIONE RESIDENTE/CENTRO
CAMPANIA	1 (centro unico)	5.801.692,00
UMBRIA	1 (centro unico)	882.015,00
EMILIA-ROMAGNA	1 (centro hub)	4.459.477,00
LIGURIA	2	775.320,00
PUGLIA	1 (centro unico)	4.029.053,00
TOSCANA	4	932.410,25
SICILIA	3	1.666.630,33
VENETO	1 (centro unico)	4.905.854,00
CALABRIA	1 (centro unico)	1.947.131,00
FRIULI-VENEZIA GIULIA	2	607.610,00
LOMBARDIA	10	1.006.057,40
LAZIO	3	1.959.694,00
ITALIA*	30	2.011.984,867

*calcolo sulla popolazione residente in Italia al 1° gennaio 2019 (dato ISTAT)

3. LE ATMP IN ITALIA

Sia la Regione Toscana che la Regione Sicilia puntualizzano una stima di circa 40 pazienti che dovranno essere trattati nel primo anno di introduzione delle procedure CAR-T, sulla base della popolazione residente e delle indicazioni terapeutiche. La delibera della Toscana (Allegato A) esplicita che dei 40 pazienti, 10 sono pazienti adulti e 10 sono pediatrici affetti da LLA. Le stime riportate sono provvisorie, in quanto riferite a pazienti calcolati sulla base della popolazione residente, ma non tengono conto dei possibili pazienti afferenti da altre regioni in cui non saranno presenti da subito centri specifici per il trattamento CAR-T.

In merito alle regioni che hanno selezionato ufficialmente i centri prescrittori, attuazioni aggiuntive sono state individuate dalle stesse, al fine di garantire una migliore gestione dell'intero percorso terapeutico (Tabella 20).

Di seguito sono riportati i punti essenziali delle delibere regionali relative ai Centri CAR-T, in ordine di emissione.

CAMPANIA

L'Istituto Pascale, centro unico della Regione Campania, ha avviato una procedura per la fornitura di un servizio di supporto specialistico triennale, finalizzato a sviluppare e implementare un sistema organizzativo in grado di mantenere il certificato JACIE e il sistema di qualità CAR-T, garantire il corretto percorso per la gestione delle CAR-T, assicurare il superamento delle ispezioni da parte delle aziende farmaceutiche e alla formazione del personale.

EMILIA-ROMAGNA

L'Emilia-Romagna ha istituito un'apposita Commissione di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T (Commissione CAR-T). La Commissione CAR-T è stata costituita con la Determinazione dirigenziale 01.08.2019, n. 14293 [124], è formata da 12 esperti e ha l'obiettivo di:

- individuare i criteri di selezione per l'eleggibilità dei pazienti al trattamento CAR-T (pazienti candidabili);
- condividere le modalità di invio dei pazienti candidabili al centro abilitato al trattamento;
- definire i criteri per individuare le modalità di accesso ai servizi nelle diverse fasi del trattamento dei pazienti candidati al trattamento;
- definire il piano attuativo di gestione dei tempi d'attesa per garantire in modo equo l'erogazione dei trattamenti nei tempi utili al raggiungimento dei migliori risultati clinici e in armonia con eventuali indicazioni nazionali;
- definire il fabbisogno regionale sulla base dei dati epidemiologici e individuare le eventuali criticità nell'offerta terapeutica;
- promuovere in maniera condivisa la collaborazione dei servizi e dei professionisti coinvolti nelle varie fasi del trattamento;
- definire i criteri di follow-up clinico e di monitoraggio delle attività del centro abilitato al trattamento.

La Regione Emilia-Romagna, inoltre, è l'unica che ha selezionato un centro hub, in prospettiva di individuare successivamente ulteriori centri sulla base della necessità.

TOSCANA

Anche la Regione Toscana ha istituito un'apposita Commissione di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T, con la Delibera n. 1095 del 27.08.2019. Tale Commissione è formata da 10 esperti e ha lo scopo di valutare la casistica e la qualità del percorso delle procedure CAR-T eseguite nei centri abilitati in Toscana.

La suddetta Delibera stabilisce anche che i Centri individuati individuino "specifici percorsi di trattamento interni, omogenei e condivisi tra tutte le Aziende Ospedaliere Universitarie, nei quali, ognuna con le proprie

⁴ CORIS: Consorzio per la Ricerca Sanitaria, che opera nel pubblico interesse e non ha scopo di lucro, promuove, incrementa e sostiene la ricerca scientifica in senso lato, sia essa di base, traslazionale e clinica in campo sanitario e socio sanitario, anche attraverso la diretta gestione dei fondi regionali.

prerogative, dovrà coinvolgere le seguenti aree terapeutiche:

- programma di trapianto di cellule staminali ematopoietiche,
- terapia intensiva,
- neurologia
- farmacia ospedaliera.

Il coinvolgimento di tali aree prevede l'attuazione di un programma formativo del personale e di una logistica adeguatamente strutturata in un sistema documentale approvato dalla Direzione Sanitaria". Infine, la Regione Toscana, con la Delibera n. 1095 del 27.08.2019 [117], ha anche revocato la precedente deliberazione n.400 del 25/03/2019, che individuava come centri utilizzatori delle terapie avanzate CAR-T solo l'A.O.U. Careggi e l'A.O.U. Meyer. A questi ha, quindi, aggiunto l'AOU di Pisa e l'AOU di Siena.

VENETO

Il Veneto, con la Deliberazione n. 477 del 23.04.2019, ha stabilito l'affidamento al CORIS⁴ delle funzioni di coordinamento generale in materia di raccolta, manipolazione, conservazione e distribuzione di cellule staminali e bioprodotto per terapie avanzate, con i seguenti obiettivi di livello regionale:

- aggiornare il censimento delle Cell Factory;
- formulare una nuova proposta di organizzazione e razionalizzazione della rete delle Cell Factory;
- evidenziare il fabbisogno finanziario per realizzare la riorganizzazione di cui al punto precedente;
- attivare le strutture completate e in corso di completamento;
- rilevare i progetti pronti a utilizzare strutture GMP;
- elaborare un programma di sviluppo delle ATMP nella Regione Veneto, per il triennio 2019-2021;
- collaborare con le strutture regionali all'identificazione delle modalità di copertura finanziaria per l'applicazione clinica e clinico-sperimentale.

Tabella 20: Attuazioni aggiuntive nelle regioni che hanno individuato i centri prescrittori delle CAR-T

REGIONE	ATTUAZIONI AGGIUNTIVE	FONTE
CAMPANIA	Avvio di procedura da parte dell'Istituto Pascale per la fornitura di un servizio di supporto specialistico triennale, finalizzato a: <ul style="list-style-type: none"> • mantenimento della certificazione JACIE • sviluppo del percorso di gestione delle CAR-T • gestione della qualità CAR-T • formazione di un team in grado di gestire il percorso JACIE e di somministrazione delle CAR-T • ottenimento dell'autorizzazione alla somministrazione delle CAR-T 	<ul style="list-style-type: none"> • Determina Dirigenziale N. 547 del 29/05/2019 [125] • Determina del Direttore Generale N. 108 del 27/06/2019
EMILIA-ROMAGNA	Istituzione di un'apposita Commissione di esperti per la disciplina del trattamento dei pazienti con terapie CAR-T nella regione Emilia-Romagna (Commissione CAR-T)	Determinazione dirigenziale 01.08.2019, n. 14293 [124]
TOSCANA	<ul style="list-style-type: none"> • Costituzione di un'apposita Commissione di esperti con il compito di valutare la casistica e la qualità del percorso delle procedure CAR-T eseguite nei centri abilitati in Toscana • I Centri autorizzati devono individuare specifici percorsi di trattamento interni, omogenei e condivisi tra tutte le AOU; inoltre, devono garantire il completamento da parte del personale di un percorso educativo multidisciplinare. • Revoca della precedente deliberazione n.400 del 25/03/2019, che individuava come centri utilizzatori delle terapie avanzate CAR-T solo l'AOU Careggi e l'AOU Meyer 	Delibera n. 1095 del 27.08.2019 [117]

REGIONE	ATTUAZIONI AGGIUNTIVE	FONTE
VENETO	Affidamento al CORIS delle funzioni di coordinamento generale in materia di raccolta, manipolazione, conservazione e distribuzione di cellule staminali e bioprodotto per terapie avanzate "La Giunta Regionale delibera di dare atto che quanto disposto con il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale"	Deliberazione di Giunta Regionale n. 1317, 10.09.2019 [119]

3.3.C Qualificazione dei Centri da parte delle aziende

EMA ha richiesto alle aziende produttrici delle terapie CAR-T di qualificare i Centri prescrittori, effettuando una verifica dell'adempimento dei parametri decisi dalle aziende stesse, affinché il processo di controllo del rischio clinico sia gestito dall'Azienda.

Le Regioni hanno identificato ad oggi 30 centri, ma come dichiarato dal Prof. Corradini, i Centri qualificati dalla prima azienda che ha ottenuto il rimborso della propria CAR-T, a ottobre 2019, sono 8 [127]: 5 della Lombardia (Ospedale San Raffaele, Ospedale Humanitas, Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, Pediatria dell'Ospedale San Gerardo di Monza e la Fondazione Istituto Nazionale Tumori di Milano), 2 del Lazio e 1 della Regione Emilia-Romagna. È in corso la qualificazione per le Regioni Piemonte, Veneto e Toscana.

3.4 PROGETTI NAZIONALI DI RICERCA PER LE ATMP

L'importanza delle ATMP nella cura dei pazienti ha determinato nell'ultimo anno il crescente interesse della politica e del Ministero della Salute.

Il Parlamento, il Ministero della Salute e le Regioni si sono attivati con progetti e finanziamenti a supporto della ricerca e sviluppo di terapie avanzate [128]:

- 10 milioni di euro sono stati stanziati agli istituti di ricovero e cura di carattere scientifico (IRCCS) della "Rete oncologica" del Ministero della Salute impegnati nello sviluppo delle nuove tecnologie antitumorali CAR-T, 5 per l'anno 2019 (legge di Bilancio 2019) [129] e 5 per il 2020 (legge 17 dicembre 2018, n. 136) [130]
- 60 milioni sono stati accantonati, dai 4 miliardi destinati alle Regioni per gli investimenti in sanità, per la realizzazione di 6 Centri di eccellenza per lo sviluppo di una rete nazionale che possa effettuare attività di ricerca, produzione e trattamento dei pazienti oncologici con CAR T-Cell [131].

La Camera dei Deputati, con l'Ordine del giorno 1334-B/217 del 30 dicembre 2018 [132] ha impegnato il Governo a:

- definire gli IRCCS della rete oncologica del Ministero;
- costruire un gruppo di progetto con i Direttori scientifici degli IRCCS coinvolti, il Direttore scientifico dell'IRCCS Bambino Gesù di Roma, un rappresentante dell'Ospedale S. Gerardo-Fondazione Tettamanti di Monza un rappresentante di Molmed, tutte istituzioni che già dispongono di una cell factory approvata dall'AIFA per l'applicazione della tecnologia CAR-T e/o con studi clinici di fase 1 sulle CAR-T in corso e da un rappresentante dell'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini del CNR di Napoli;
- redigere uno studio di fattibilità sulla messa in funzione entro un anno, anche tramite accordi con terzi, di officine farmaceutiche idonee allo sviluppo di terapie CAR-T e loro applicazione alla cura dei pazienti candidabili;
- prevedere meccanismi di finanziamento e rendicontazione degli IRCCS del progetto tali da permettere il supporto economico da soggetti esterni, Fondazioni o Enti.

In questo contesto, è nato il Progetto Italia Car-T Cells del Ministero della Salute, una rete nazionale in

grado di effettuare attività di ricerca, produzione e trattamento dei pazienti affetti da patologie tumorali eleggibili alle CAR-T [133]. La rete prevede la presenza di 15 strutture ospedaliere, 1 azienda specializzata nel campo (MolMed) e il CNR di Napoli [134].

Di seguito l'elenco delle Strutture IRCCS [128]:

1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma;
2. Ospedale S. Raffaele – Milano.
3. Istituto di Candiolo – Candiolo;
4. Istituto Oncologico Veneto – Padova;
5. Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Roma;
6. Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori – Meldola.
7. Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (Milano);
8. Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale – Napoli;
9. CRO - Centro di Riferimento Oncologico – Aviano (PN);
10. Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo (FG);
11. Istituto tumori Giovanni Paolo II – Bari;
12. CROB- Centro di riferimento oncologico della Basilicata – Rionero in Vulture (PZ);
13. IEO - Istituto Europeo di Oncologia – Milano;
14. IFO- Regina Elena – Roma
15. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori – Milano.

Il risultato dell'analisi di fattibilità del Piano per lo sviluppo della tecnologia CAR-T è stato ultimato e inviato alla commissione Cultura della Camera lo scorso 29 aprile [135].

Leader del progetto è il Prof. Franco Locatelli, direttore del Dipartimento di Ematologia e Oncologia pediatrica dell'Ospedale-IRCCS Bambino Gesù di Roma e Presidente del Consiglio superiore di Sanità.

All'interno del progetto sono inseriti 6 sotto-progetti [136-139]:

- i) identificazione di nuovi target tumorali sia nell'ambito dei tumori ematologici, sia delle neoplasie solide. Le CAR-T attuali utilizzano CD19 come bersaglio, ma i potenziali antigeni di interesse sono molteplici, così come sono in studio componenti del sistema immunitario alternativi ai linfociti-T (es cellule NK, natural killer);
- ii) validazione della ricerca su modelli animali;
- iii) focus sull'efficacia delle terapie;
- iv) ricerca mirata sulla sicurezza e quindi sui profili di tossicità. Le CAR-T sono associate a gravi effetti collaterali potenzialmente letali come la sindrome da rilascio di citochine o neurotossicità;
- v) ottimizzazione dei processi produttivi, da un punto di vista di riduzione dei costi produttivi, ma anche da un punto di vista di qualità e sicurezza.
- vi) coordinamento sul tema della proprietà intellettuale e della copertura brevettuale per esplorare di cosa sia brevettabile e mappare l'esistente [140].

Come chiarito dal Prof. Locatelli, l'obiettivo del finanziamento ministeriale non è sviluppare "CAR-T di Stato", ma di sviluppare una progettualità preclinica, con lo sviluppo di nuovi target tumorali, che possa, in futuro, portare a studi clinici: "Il documento che, come richiesto, abbiamo inviato all'approvazione della commissione Cultura della Camera punta a creare una massa critica tra Istituti di ricerca a carattere scientifico, altre strutture in prima linea sulle immunoterapie e la società privata MolMed, per sviluppare in due anni percorsi preclinici che, se tutto andrà bene, negli anni successivi sfoceranno in clinical trial. L'iniziativa mette a fattor comune una rete di eccellenze italiane ed è aperta a qualsiasi altro soggetto abbia le competenze e l'interesse a partecipare. [...] Quei 10 milioni oggi a disposizione possono bastare per la parte preclinica. È chiaro che se si passerà alla conduzione di trial, bisognerà fare conti diversi. Intanto, mettere a punto questo modello che mira in prima battuta a identificare nuovi target terapeutici, anche

3. LE ATMP IN ITALIA

per le neoplasie solide, e a definire meccanismi che sottendono alle potenziali tossicità delle Car-T, è già un obiettivo straordinariamente importante. [...] Il programma di sviluppo che il Ministero della Salute porta avanti con Alleanza Contro il Cancro, con la rete degli IRCCS oncologici e con gli istituti “esperti” che lavorano sulle immunoterapie, ha il preciso obiettivo di arrivare a una traslazione clinica nel minor tempo possibile e nel migliore interesse dei malati. È chiaro che il progetto è aperto al contributo di aziende farmaceutiche interessate” [139, 141]

4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI

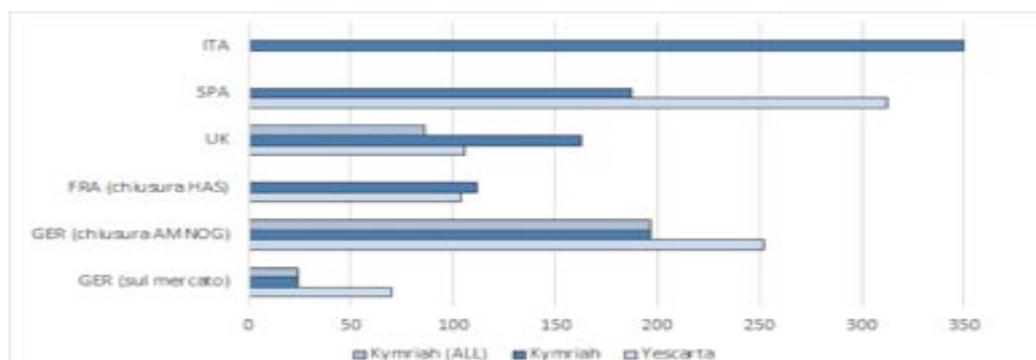
Un primo elemento di interesse è che non tutte le ATMP sono rimborsate. Questo riflette la difficoltà nella valutazione delle stesse, la diversa velocità con cui tali Paesi hanno adottato un sistema integrato di valutazione delle ATMP e le modalità differenziali di valutazione nei singoli paesi (Tabella 21).

Nel caso di rimborso, data l'incertezza degli effetti ed i costi elevati, la copertura pubblica è associata a sconti o ad accordi MEA – outcome-based. Le ATMP lanciate più recentemente sul mercato (al momento per indicazioni in ambito onco-ematologico (leucemie e linfomi), ovvero le CAR-T (Recettori dell'Antigene Chimerico – tisagenlecleucel), sono soggette in tutti i paesi ad accordi di rimborso condizionato outcome-based: in Italia (per il momento una) e Spagna attraverso un meccanismo di pagamento di una quota al momento dell'acquisto e di saldi successivi in relazione alla risposta del paziente, approccio adottato anche da alcune Casse Mutue tedesche; in Francia attraverso un accordo di rivalutazione entro un periodo pre-definito; in Inghilterra attraverso l'inserimento nel Cancer Drug Fund, che prevede un rimborso "temporaneo", cui si affianca in parallelo la raccolta di dati sulla popolazione reale. La necessità di prevedere degli accordi di rimborso condizionato alla risposta dei pazienti ha portato a soluzioni disrupting rispetto al trend in alcuni paesi. In Italia gli accordi outcome-based sono stati oggetto di forte critica negli ultimi anni ed hanno prevalso accordi di tipo finanziario: CAR-T è stato il primo caso dopo due anni di accordo outcome-based. Per evitare un richiamo diretto al passato, anziché il termine Payment by result si è adottato il termine Payment at result: in effetti i due contratti sono diversi, in quanto il primo prevede il payback in caso di mancata risposta del paziente, il secondo il pagamento di un saldo alla risposta del paziente. Tuttavia, il modello è molto simile e prevede un pagamento per il paziente rispondente ed un mancato o parziale pagamento per il paziente non rispondente, trasferendo il rischio di insuccesso dal pagatore alle imprese. In Spagna è stato applicato per la prima volta un accordo outcome-based a livello nazionale, mentre nel passato esistevano limitate esperienze di tali accordi a livello di Comunidades Autonomas o, addirittura, di singoli ospedali.

Un terzo aspetto interessante è la modalità di remunerazione delle prestazioni collegate alla somministrazione di ATMP. Mentre in Italia il problema non è stato ancora affrontato né a livello nazionale, né, in modo sistematico, a livello regionale, la Francia per le CAR-T prevedono un rimborso forfettario di € 15.000 a ricovero, corrispondenti al 25% circa della tariffa prevista per il Trapianto di midollo osseo allogenico come Tariffa Unica Convenzionale (TUC) ed in Germania gran parte delle ATMP ha gradualmente ottenuto il livello NUB 1 (Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode, Nuovo esame / procedura) che consente, essendo la procedura nuova, innovativa a target limitato di pazienti e con elevata variabilità nei costi unitari per paziente, di ottenere un budget dedicato.

È interessante poi osservare, almeno per le CAR-T, un sostanziale allineamento nel prezzo al lancio (Tabella 22), anche se il prezzo effettivo di rimborso, dipende in modo sostanziale dagli accordi negoziati, a fronte di tempi molto differenti tra approvazione europea e chiusura del processo di valutazione per il rimborso (o di negoziazione definitiva delle condizioni di accesso pubblico) (Figura 5).

Figura 5: Δt (giorni) tra Marketing Authorisation EU e chiusura della negoziazione per l'accesso



4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI

Non sembra quindi essere il prezzo il fattore differenziale di accesso, ma la complessità negoziale associata agli accordi ed i tempi di definizione dei centri accreditati.

Tabella 21: Rimborso delle ATMP nei principali Paesi europei (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

ATMP					
HOLOCLAR	Procedura medica (Livello NUB 1)	MEA Popolazione ristretta e PAS (sconto)	ASMR IV		MEA (Payment by result)
IMLYGIC	Nessun beneficio aggiunto (Livello NUB 1)	MEA PAS (sconto)	ND		Classe Cnn
STRIMVELIS	No revisione AMNOG (no price listing)	HST	ND		Farmaco innovativo MEA (Payment by result)
ZALMOXIS	Beneficio non quantificabile (Livello NUB 1)	ND	SMR insufficiente		MEA (Costo flat per paziente)
SPHEROX	Procedura medica	MEA Restrizione sulla popolazione target + Sconto	ND		Dossier di P&R non sottomesso
ALOFISEL	Beneficio aggiunto (farmaco orfano) (Livello NUB 1)	Non raccomandato	ASMR IV (Prezzo in negoziazione)		Classe C
KYMRIAH	Beneficio non quantificabile (rivalutazione a 1 anno) (Outcome-based MEA con alcune assicurazioni sociali) (Livello NUB 1)	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	Prima in ATU ASMR IV per DLBCL / III per ALL	MEA (Payment "at" result per entrambe le indicazioni)	Farmaco innovativo MEA (Sconto per DLBCL, Payment "at" result per entrambe le indicazioni)
YESCARTA	Beneficio non quantificabile (rivalutazione a 3 anni) (Outcome-based MEA con alcune assicurazioni sociali) (Livello NUB 1)	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	Prima in ATU ASMR III	MEA (Payment "at" result)	Negoziazione non ancora conclusa
LUXTURNA	AMNOG ongoing (Livello NUB 1)	HST CAA (sconto)	ASMR II (Prezzo in negoziazione)	Negoziazione ongoing	Classe Cnn

4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI

Tabella 22: Prezzo delle ATMP nei principali Paesi europei (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

ATMP	GERMANIA (G-BA, AMNOG)	REGNO UNITO (NICE)	FRANCIA (CT-HAS)	SPAGNA (AEMPS)	ITALIA (AIFA)
HOLOCLAR	DRG	€ 88.993/occhio	DRG	X	€ 95.000
IMLYGIC	Lauertaxe al momento del lancio: 2.398,50€ Negoziazione del prezzo secondo Lauertaxe: 1220,52€	€ 1.858/flacone	Non sottomesso	Non sottomesso	Non sottomesso
STRIMVELIS	Non valutato	€ 594.000 NHS rimborsa anche il ricovero e trattamento in Italia	Non sottomesso	X	€ 594.000
ZALMOXIS	Lauertaxe al momento del lancio: 163.900€ Negoziazione del prezzo secondo Lauertaxe: 130.000€	-	X	X	€ 149.000
SPHEROX	DRG	€ 11.124	-	X	Non sottomesso
ALOFISEL	-	X (prezzo sottomesso, € 60.083)	Negoziazione in corso	€ 60.000/ trattamento	X
KYMRIAH	320.000€	€ 313.766	Negoziazione in corso	320.000€	320.000€
YESCARTA	327.000€	Confidenziale	327.000€	327.000€	In valutazione CPR
LUXTURNA	345.000€	€ 682.673	Negoziazione in corso	-	In valutazione CTS
ZYNTEGLO	-	In valutazione	In valutazione	-	In valutazione CTS

1 GBP=1,11€ tasso di cambio 08.10.19; X non rimborsata;

Tabella 23: Accordi negoziati per le ATMP nei principali Paesi europei (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

ATMP	GERMANIA (G-BA, AMNOG)	REGNO UNITO (NICE)	FRANCIA (CT-HAS)	SPAGNA (AEMPS)	ITALIA (AIFA)
HOLOCLAR	-	Sconto confidenziale	-	X	Payment by result, registro di monitoraggio
IMLYGIC	-	Sconto confidenziale	Non sottomesso	Non sottomesso	Non sottomesso
STRIMVELIS	Non valutato	-	Non sottomesso	X	Payment by result, registro di monitoraggio
ZALMOXIS	-	-	X	X	Costo flat per paziente, registro di monitoraggio
SPHEROX	-	-	-	X	Non sottomesso
ALOFISEL	-	X	-	Payment at result	X
KYMRIAH	-	Sconto confidenziale Restrizione sui volumi	-	DLBCL: 160.000€ al momento dell'infusione e 160.000 € dopo 18 mesi se i pazienti ottengono una risposta completa. ALL: 185.000 € al momento dell'infusione e 135.000 € dopo 18 mesi se i pazienti ottengono una risposta completa.	Payment at result, registro di monitoraggio

4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI

ATMP	GERMANIA (G-BA, AMNOG)	REGNO UNITO (NICE)	FRANCIA (CT-HAS)	SPAGNA (AEMPS)	ITALIA (AIFA)
YESCARTA	-	Sconto confidenziale	-	MEA a livello nazionale, confidenziale	In valutazione CPR
LUXTURNA	-	Sconto confidenziale	-	-	In valutazione CTS
ZYNTEGLO	-	In valutazione	In valutazione	-	In valutazione CTS

X non rimborsata;

Tabella 24: Prezzo e rimborso di Holoclara in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
HOLOCLARA					
STATUS	✓	✓	✓	✗	✓ H
DATA DECISIONE	05.03.2015	NICE final appraisal document 07.07.2017	Opinione CT 20/07/16	-	Determina 03.02.2017, GU n.46 del 24.02.2017
PAZIENTI CANDIDABILI	-	-	80	-	-
PREZZO	DRG	£80.000/occhio (€ 88.993)	DRG	-	€ 95.000
ACCORDI NEGOZIALI	-	Sconto confidenziale	-	-	Payment by result, registro di monitoraggio
NOTE	Non è stato soggetto alla valutazione dell'AMNOG, in quanto considerato nuovo metodo di trattamento (§§ 135 Abs. 1 und/ oder 137c SGB V). È pertanto rimborsato come DRG.	-	SMR importante, ASMR IV	Commercializzato nel mercato privato	-

✓ rimborsata; ✗ non rimborsata;

ASM: Amélioration du Service Médical Rendu); ALL: Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA: Commercial Access Agreement; Classe C: Farmaco non rimborsato; DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST: Highly Specialized Technologies; MAA: Market Access Agreement; MEA: Managed Entry Agreement; NUB: Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura); PAS: Patient Access Scheme (in gran parte, sconto); P&R: Prezzo e Rimborso; SMR: Service Médical Rendu.

4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI

Tabella 25: Prezzo e rimborso di Imlygic in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
IMLYGIC					
STATUS	✓	✓	Non sottomesso	✗	Non sottomesso
DATA DECISIONE	Immissione sul mercato 15.06.2016 Chiusura AMNOG 15.12.2016	NICE Final appraisal document 09.08.2016	-	-	-
PAZIENTI CANDIDABILI	375-670	10-15% dei pazienti con melanoma non operabile	-	-	-
PREZZO	Lauertaxe al momento del lancio: 2.398,50€ Negoziazione del prezzo secondo Lauertaxe: 1.220,52€	£1,670/flacone (€ 1.858)	-	-	-
ACCORDI NEGOZIALI	-	Sconto confidenziale	-	-	-
NOTE	Dal 2019, NUB 1	-	-	-	-

✓ rimborsata; ✗ non rimborsata;

ASM: Amélioration du Service Médical Rendu; ALL: Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA: Commercial Access Agreement; Classe C: Farmaco non rimborsato; DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST: Highly Specialized Technologies; MAA: Market Access Agreement; MEA: Managed Entry Agreement; NUB: Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura); PAS: Patient Access Scheme (in gran parte, sconto); P&R: Prezzo e Rimborso; SMR: Service Médical Rendu.

Tabella 26: Prezzo e rimborso di Strimvelis in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
STRIMVELIS					
STATUS	Non valutato	✓	Non sottomesso	✗	✓ H
DATA DECISIONE	-	NICE Final appraisal document 28.12.2017	-	-	Determina 26.07.2016, GU n.178 del 01.08.2016
PAZIENTI CANDIDABILI	-	3	-	-	-
PREZZO	-	€594,000	-	-	€594,000
ACCORDI NEGOZIALI	-	-	-	-	payment by result registro di monitoraggio
NOTE	-	NHS rimborsa anche il ricovero e trattamento in Italia	-	-	Riconoscimento dell'innovatività

✓ rimborsata; ✗ non rimborsata;

ASM: Amélioration du Service Médical Rendu; ALL: Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA: Commercial Access Agreement; Classe C: Farmaco non rimborsato; DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST: Highly Specialized Technologies; MAA: Market Access Agreement; MEA: Managed Entry Agreement; NUB: Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura); PAS: Patient Access Scheme (in gran parte, sconto); P&R: Prezzo e Rimborso; SMR: Service Médical Rendu.

4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI

Tabella 27: Prezzo e rimborso di Zalmoxis in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
ZALMOXIS					
STATUS	✓	Non disponibile	✗	✗	✓ ^H
DATA DECISIONE	Immissione sul mercato 15.01.2018 Chiusura AMNOG 05.07.2018 Validità della decisione: 01.04.2021	-	Opinione CT 09.01.2019	-	Determina 29.01.2018, GU n.37 del 14.02.2018
PAZIENTI CANDIDABILI	100-140	-	-	-	-
PREZZO	Lauertaxe al momento del lancio: 163.900€ Negoziazione del prezzo secondo Lauertaxe: 130.000€	-	-	-	€ 149.000
ACCORDI NEGOZIALI	-	-	-	-	Costo flat per paziente, registro di monitoraggio
NOTE	Dal 2019, NUB 1	-	SMR non sufficiente	-	-

✓ rimborsata; ✗ non rimborsata;

ASM: Amélioration du Service Médical Rendu; ALL: Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA: Commercial Access Agreement; Classe C: Farmaco non rimborsato; DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST: Highly Specialized Technologies; MAA: Market Access Agreement; MEA: Managed Entry Agreement; NUB: Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura); PAS: Patient Access Scheme (in gran parte, sconto); P&R: Prezzo e Rimborso; SMR: Service Médical Rendu.

Tabella 28: Prezzo e rimborso di Spherox in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
SPHEROX					
STATUS	✓	✓	Non disponibile	✗	Non sottomesso
DATA DECISIONE	06.07.2017	NICE Final appraisal document 12.01.2018	-	-	-
PAZIENTI CANDIDABILI	-	-	-	-	-
PREZZO	DRG	£10.000/paziente (€ 11.124)	-	-	-
ACCORDI NEGOZIALI	-	-	-	-	-
NOTE	Non è stato soggetto alla valutazione dell'AMNOG in quanto considerato nuovo metodo di trattamento (§§ 135 Abs. 1 und/oder 137c SGB V). È pertanto rimborsato come DRG.	Il costo è comprensivo del costo delle cellule e del trasporto. Il costo può variare in funzione degli sconti di approvvigionamento negoziati	-	-	-

Tabella 29: Prezzo e rimborso di Alofisel in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
ALOFISEL					
STATUS	✓	✗	✓	✓	✗ C
DATA DECISIONE	Immissione sul mercato 01.06.2018. Chiusura AMNOG 22.11.2018.	NICE Final appraisal document 01.11.2018	Opinione CT 06.02.2019	08.2019	GU n.234 del 08.10.2018
PAZIENTI CANDIDABILI	90-230	-	650	-	-
PREZZO	-	£54.000/ trattamento (prezzo sottomesso, € 60.083)	Negoziazione in corso	€ 60.000/ trattamento	-
ACCORDI NEGOZIALI	-	-	-	Payment at result	-
NOTE	NUB 4 (2019)	-	SMR importante, ASMR IV	-	-

✓ rimborsata; ✗ non rimborsata;

ASM: Amélioration du Service Médical Rendu); ALL: Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA: Commercial Access Agreement; Classe C: Farmaco non rimborsato; DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST: Highly Specialized Technologies; MAA: Market Access Agreement; MEA: Managed Entry Agreement; NUB: Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura); PAS: Patient Access Scheme (in gran parte, sconto); P&R: Prezzo e Rimborso; SMR: Service Médical Rendu.

Tabella 30: Prezzo e rimborso di Kymriah in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
KYMRIAH					
STATUS	✓	✓	✓	✓	✓ H
DATA DECISIONE	Immissione sul mercato 15.09.2018. Chiusura AMNOG 07.03.2019. Validità della decisione: 15.03.2020.	NICE Final appraisal document ALL: 16.11.2018 DLBCL: 01.02.2019	Opinione CT 12.12.2018	25.02.2019	Determina 07.08.2019, GU n.188 del 12.08.2019
PAZIENTI CANDIDABILI	440-700	ALL: 25-30 DLBCL: 200	50 (ALL) 650 (DLBCL)	-	-
PREZZO	Lauertaxe al momento del lancio: 320.000€	£ 282.000 (€313.766)	Negoziazione in corso	320.000€	320.000€

4. LO STATO DELL'ACCESSO DELLE ATMP A CONFRONTO NEI 5 PAESI EUROPEI

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
KYMRIAH					
ACCORDI NEGOZIALI	-	Sconto confidenziale Restrizione sui volumi	-	DLBCL: 160.000€ al momento dell'infusione e 160.000 € dopo 18 mesi se i pazienti ottengono una risposta completa. ALL: 185.000 € al momento dell'infusione e 135.000 € dopo 18 mesi se i pazienti ottengono una risposta completa.	DLBCL: sconto confidenziale, payment at result (6 e 12 mesi), registro di monitoraggio ALL: payment at result (6 e 12 mesi), registro di monitoraggio
NOTE	NUB 1	Inserito nel Cancer Drug Fund	ATU, SMR importante, ASMR IV (DLBCL) e III (ALL) Supplemento di 15.000€ al DRG	-	Innovatività per entrambe le indicazioni
ABITANTI/CENTRO	-	DLBCL: 9.552.428,6 ALL: 7.429.666,7	-	DLBCL: 4.266.784,7 ALL: 3.352.474	2.011.985

✓ rimborsata; ✗ non rimborsata;

ASM: Amélioration du Service Médical Rendu; ALL: Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA: Commercial Access Agreement; Classe C: Farmaco non rimborsato; DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST: Highly Specialized Technologies; MAA: Market Access Agreement; MEA: Managed Entry Agreement; NUB: Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura); PAS: Patient Access Scheme (in gran parte, sconto); P&R: Prezzo e Rimborsato; SMR: Service Médical Rendu.

Tabella 31: Prezzo e rimborso di Yescarta in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
YESCARTA					
STATUS	✓	✓	✓	✓	In valutazione CPR
DATA DECISIONE	Immissione sul mercato 01.11.2018. Chiusura AMNOG 02.05.2019. Validità della decisione: 15.05.2022.	NICE Final appraisal document 07.12.2018	Opinione CT 05.12.2018	01.07.2019	-
PAZIENTI CANDIDABILI	475-709	200	650	-	-
PREZZO	Lauertaxe al momento del lancio: 327.000€	Confidenziale	327.000€	327.000€	-
ACCORDI NEGOZIALI	-	Sconti confidenziali	-	MEA a livello nazionale, confidenziale	-
NOTE	NUB 1	Inserito nel Cancer Drug Fund	ATU SMR importante ASMR III Supplemento di 15.000€ al DRG	-	-
ABITANTI/CENTRO	-	9.552.428,6	-	4.266.784,7	2.011.985

Tabella 32 Prezzo e rimborso di Luxturna in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
LUXTURNA					
STATUS	✓	✓	✓	Non disponibile	In valutazione CTS
DATA DECISIONE	Immissione sul mercato 15.04.2019	NICE Final appraisal document 04.09.2019	Opinione CT 03.04.2019	-	-
PAZIENTI CANDIDABILI	189-290	86	34-171	-	-
PREZZO	Lauertaxe al momento del lancio: 345.000€	£613,410 (€ 682.673)	Negoziazione in corso	-	-
ACCORDI NEGOZIALI	-	Sconto confidenziale	-	-	-
NOTE	NUB 1	-	ATU, SMR importante, ASMR II	-	-

✓ rimborsata; ✗ non rimborsata;

ASM: Amélioration du Service Médical Rendu); ALL: Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA: Commercial Access Agreement; Classe C: Farmaco non rimborsato; DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST: Highly Specialized Technologies; MAA: Market Access Agreement; MEA: Managed Entry Agreement; NUB: Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura); PAS: Patient Access Scheme (in gran parte, sconto); P&R: Prezzo e Rimborso; SMR: Service Médical Rendu.

Tabella 33: Prezzo e rimborso di Zynteglo in EU5 (aggiornamento al 14 ottobre 2019)

	GERMANIA	REGNO UNITO	FRANCIA	SPAGNA	ITALIA
ZYNTEGLO					
STATUS	Non disponibile	In valutazione	In valutazione	Non disponibile	In valutazione CTS
DATA DECISIONE	-	-	-	-	-
PAZIENTI CANDIDABILI	-	-	-	-	-
PREZZO	-	-	-	-	-
ACCORDI NEGOZIALI	-	-	-	-	-
NOTE	-	-	-	-	-

ASM: Amélioration du Service Médical Rendu); ALL: Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU: Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA: Commercial Access Agreement; Classe C: Farmaco non rimborsato; DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST: Highly Specialized Technologies; MAA: Market Access Agreement; MEA: Managed Entry Agreement; NUB: Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode (Nuovo esame / procedura); PAS: Patient Access Scheme (in gran parte, sconto); P&R: Prezzo e Rimborso; SMR: Service Médical Rendu.

5. PATENT PROTECTION E HOSPITAL EXEMPTION

Le ATMP sono la frontiera dei medicinali biologici, altresì rappresentati da anticorpi, proteine, enzimi, emoderivati presenti sul mercato da diversi decenni, e sono costituite da cellule, tessuti e/o da componenti di origine biologica.

A differenza dei farmaci di sintesi chimica, sono prodotti in coltura, ed essendo la cellula o elementi di essa il prodotto finale, non subiscono sterilizzazione terminale con la conseguenza che la qualità del prodotto è strettamente legata al processo di produzione, che deve garantire riproducibilità, consistenza e robustezza nel rispetto della normativa GMP a loro recentemente dedicata, adottate dalla Commissione Europea il 22 novembre 2017 [142]

5.1 PROTEZIONE GIURIDICA DELLE INVENZIONI BIOTECNOLOGICHE

Il problema della brevettabilità delle invenzioni biotecnologiche è di attualità nel caso delle ATMP, in quanto sono classificate come farmaci, ma sono frutto di un processo particolarmente complesso. Il legislatore europeo è intervenuto in questo senso con la direttiva 98/44/CE (recepita, dapprima, con il DL 10 gennaio 2006, n. 3 e, da ultimo, con il d.lgs 30/2005) che ha la finalità di integrare le discipline nazionali sulla proprietà industriale con norme specifiche e armonizzate sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche. Tale normativa impone agli Stati membri di proteggere le invenzioni biotecnologiche tramite il diritto nazionale dei brevetti, chiarendone allo stesso tempo la disciplina.

Come per altri settori, possono costituire oggetto di brevetto le invenzioni nuove, che comportino un'attività inventiva e siano suscettibili di applicazione industriale, e non le scoperte. La direttiva non fornisce una definizione esplicita di "invenzione biotecnologica". D'altra parte, dal testo della stessa si può evincere che la nozione comprende le invenzioni aventi ad oggetto "un prodotto consistente in materiale biologico o che lo contiene, o un procedimento attraverso il quale viene prodotto, lavorato o impiegato materiale biologico" (Dir. 98/44/CE, art. 3, n.1); oppure "un procedimento microbiologico o altri procedimenti tecnici ovvero un prodotto ottenuto direttamente attraverso siffatti procedimenti" (Dir. 98/44/CE, art. 4, n. 3).

5.2 TUTELA DELLA SALUTE PUBBLICA

A monte della protezione giuridica delle invenzioni, la principale finalità della disciplina relativa ai medicinali è la tutela della salute pubblica. Questa si concretizza in una disciplina che richiede per ogni medicinale in commercio una fonte di legittimazione che ne garantisca la qualità, la sicurezza e l'efficacia, sia per i medicinali di origine industriale che per i medicinali allestiti dalla farmacia. Nel primo caso, la fonte di legittimazione consiste nel rilascio da parte dell'autorità competente di un'autorizzazione preventiva alla produzione sia delle materie prime farmaceutiche sia del medicinale finito, e, nei casi che lo prevedono, dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. Nel secondo caso, che comprende anche i medicinali industriali destinati alle fasi di ricerca e sviluppo e quelli prodotti su richiesta scritta e non sollecitata del medico che si impegna ad utilizzarle su un proprio paziente e sotto la sua diretta e personale responsabilità, non è necessaria la MA.

In generale, se esiste un medicinale autorizzato al commercio in Italia per una patologia diagnosticata, il medico sceglie preferenzialmente il medicinale più idoneo fra quelli in commercio. Se tale medicinale non esiste, si apre un ventaglio di possibilità che comprendono: l'uso di un medicinale allestito dalla farmacia, l'importazione, l'uso off-label, l'uso compassionevole o, se nessuna delle vie è percorribile, il ricorso alla sperimentazione clinica.

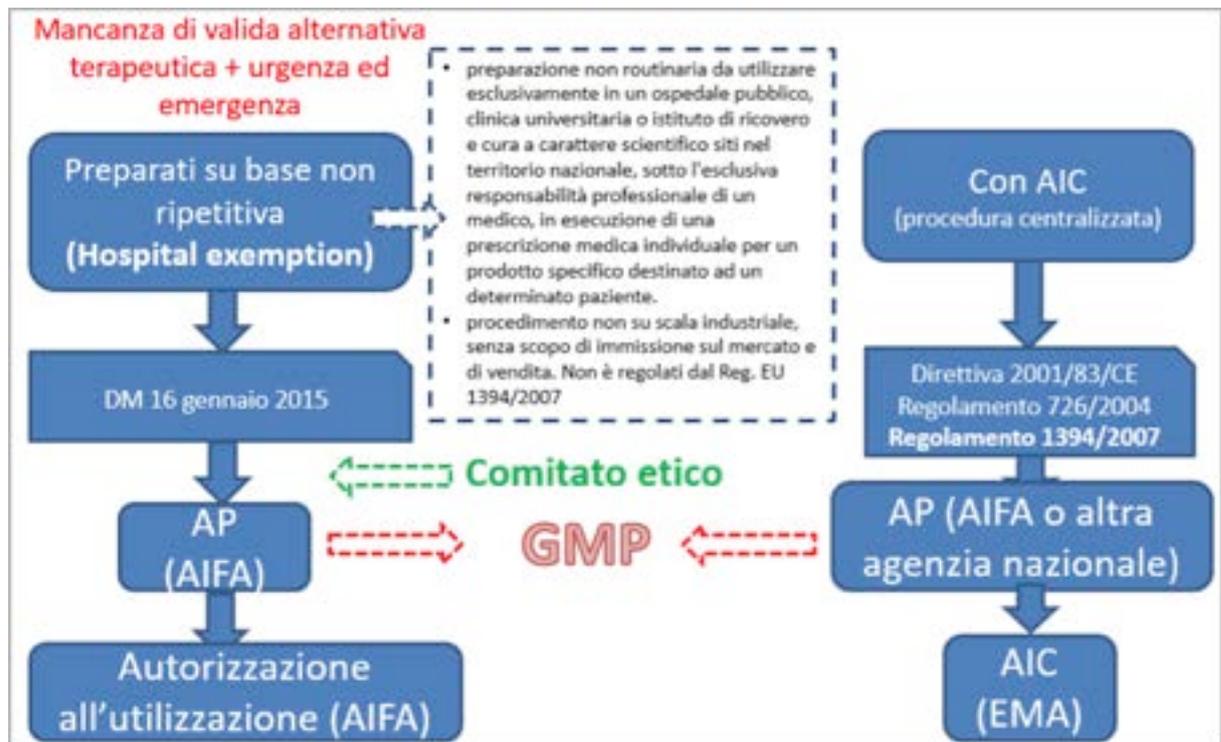
5.3 LIVELLO EUROPEO

Il Legislatore europeo, nel delineare il percorso normativo sui medicinali ATMP, ha, sin dalle Premesse del Regolamento CE 1394/2007, evidenziato la necessità di prevedere una disciplina ad hoc per i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva, intendendo con tale espressione riferirsi a medicinali ATMP realizzati in assenza di AIC, mediante una preparazione non "sistematica" e utilizzati presso una struttura

ospedaliera sotto l'esclusiva responsabilità di un medico, in esecuzione di una prescrizione individuale per un determinato paziente. Il tutto nel rispetto delle regole nazionali sulla qualità, tracciabilità e sulla farmacovigilanza equivalenti a quelle richieste per i medicinali autorizzati.

A tal fine, l'art. 28 del Regolamento citato ha modificato la Dir. CE 2001/83 ("recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano"), aggiungendo, tra le categorie di medicinali escluse dall'applicazione della direttiva stessa, gli ATMP preparati su base non ripetitiva (cd. esenzione ospedaliera o named patient). Sulla base della modifica, gli Stati membri possono dunque autorizzare - in determinate condizioni - l'applicazione di tale esenzione, in deroga al principio cardine della legislazione farmaceutica contenuto nell'art. 6 della Dir. 2001/83 cit., secondo cui nessun medicinale può essere messo in commercio in assenza della preventiva autorizzazione all'immissione in commercio, sia essa di carattere comunitario o nazionale. L'esenzione ospedaliera può favorire un più rapido accesso dei pazienti a terapie farmacologiche per il trattamento di patologie per le quali non è disponibile un medicinale autorizzato e da tale fonte l'impresa può conseguire informazioni utili prima di richiedere un'autorizzazione all'immissione in commercio.

Figura 6: Confronto tra uso di farmaci on label e preparati su base non ripetitiva



5.4 POSSIBILI PROFILI DI CRITICITÀ

Un'applicazione eccessivamente ampia e sistematica dell'hospital exemption potrebbe tuttavia scoraggiare la presentazione di domande di autorizzazione all'immissione in commercio, con ripercussioni negative sull'assistenza farmaceutica. In particolare, si noti che le ATMP con un'AIC sono soggetti a maggiori costi derivanti dal percorso che hanno seguito in termini di studi e di tempi necessari per l'ottenimento dell'autorizzazione rispetto ai medicinali ATMP messi a disposizione attraverso il meccanismo dell'esenzione ospedaliera. La peculiarità delle ATMP è che mostrano un profilo di rischio elevato, e ben 5 su 14 delle ATMP approvate sono state ritirate dal commercio per ragioni commerciali di non sostenibilità per l'azienda.

La trasformazione dell'esenzione ospedaliera da "eccezione" a "regola", ossia l'utilizzo di tale regime quale iter normale per la commercializzazione delle ATMP, potrebbe comportare conseguenze negative per la salute pubblica sotto diversi profili.

In primo luogo, va osservato che la sperimentazione clinica resta lo strumento principale per accertare, in

applicazione dei principi di precauzione e proporzionalità, la qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale prima che sia immesso in commercio e si configura quindi quale strumento di tutela ex ante del paziente, in una prospettiva di minimizzazione del rischio. Pertanto, la somministrazione routinaria di medicinali a pazienti in assenza di un adeguato percorso di clinical trial potrebbe esporre questi ultimi a maggiori rischi rispetto a quelli che correrebbero con la somministrazione di un farmaco on label.

In secondo luogo, una sensibile diminuzione delle indagini cliniche dovuta ad un sistematico ricorso alla deroga, potrebbe comportare il rischio di vedere pregiudicata la raccolta dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia delle terapie avanzate, in quanto le informazioni disponibili sarebbero comunque su scala più ristretta, riguardando un numero di pazienti più contenuto rispetto a quello che si avrebbe a disposizione laddove l'utilizzo del medicinale fosse autorizzato.

Inoltre, il regime di esenzione ospedaliera non prevede un sistema di scambio di informazioni tra Stati membri e ciò comporta un ulteriore aumento del rischio per i pazienti di essere esposti a trattamenti non sicuri o inefficaci.

In tale delicato contesto, occorre altresì ricordare che anche la mancata armonizzazione delle condizioni richieste dagli Stati membri ai fini dell'applicazione dell'esenzione rappresenta un ulteriore elemento sensibile, che crea inevitabilmente difficoltà al funzionamento nel mercato interno del sistema delineato dal Regolamento UE⁵.

5.5 LA RELAZIONE DELLA COMMISSIONE EUROPEA

Le criticità sopra evidenziate sono emerse e sono state affrontate nel corso della consultazione pubblica avviata dalla Commissione Europea in merito all'applicazione del Regolamento ATMP (ai sensi di quanto previsto dall'art. 25 del Regolamento stesso ⁶).

Sulla base dei risultati della consultazione, conclusasi il 31 marzo 2013, la Commissione europea ha provveduto alla stesura di una relazione, che è stata pubblicata in data 28 marzo 2014⁷.

Nel documento viene evidenziata l'esigenza di trovare un punto di equilibrio tra (i) la necessità di garantire che le terapie avanzate siano messe a disposizione ai pazienti solo dopo un'adeguata dimostrazione della loro qualità, sicurezza e efficacia, nel pieno rispetto dei principi che presiedono la legislazione farmaceutica e (ii) la necessità di facilitare il rapido accesso a nuove terapie laddove non siano disponibili medicinali già autorizzati per il trattamento di quella determinata patologia.

Viene, inoltre, ravvisato il bisogno di chiarire a livello europeo le condizioni alle quali può essere concessa l'esenzione ospedaliera e le relative prescrizioni, al fine di armonizzare la normativa dei diversi Stati membri e contribuire così a migliorare il funzionamento del mercato interno per le terapie avanzate, dedicando particolare attenzione al profilo della comunicazione dei risultati, affinché si crei una rete di informazioni più efficace volta ad evitare l'esposizione dei pazienti a trattamenti inutili o addirittura insicuri.

⁵ In particolare, gli Stati membri non hanno dato un'interpretazione univoca e lineare al concetto di "non ripetitiva", che rappresenta l'elemento principale per poter applicare la cd. esenzione ospedaliera. Infatti, mentre in alcuni Stati membri tale nozione è interpretata in senso stretto, fissando un numero massimo di pazienti che possono accedere alla deroga, in altri Stati (come ad esempio l'Italia) non viene posto alcun limite e l'esenzione viene applicata caso per caso.

⁶ La relazione è stata elaborata sulla base dell'art. 25 del Reg. 1394/2007, secondo cui «la Commissione pubblica una relazione generale sull'applicazione del presente regolamento, con informazioni approfondite circa i vari tipi di medicinali per terapie avanzate autorizzati [...] valuta le ripercussioni del progresso tecnico sull'applicazione del presente regolamento [...] riesamina altresì l'ambito di applicazione del regolamento, incluso in particolare il quadro normativo per i medicinali per terapie avanzate combinate».

⁷ La "Relazione della Commissione al parlamento europeo e al Consiglio conformemente all'articolo 25 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004" è disponibile sul sito internet Eur-Lex, al seguente link: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?qid=1570611543282&uri=CELEX:52014DC0188>.

La Commissione ha, altresì, evidenziato che potrebbero trarre vantaggio da una maggiore chiarezza normativa anche i temi relativi:

- al ruolo dei dati generati dall'uso del medicinale nell'ambito dell'esenzione ospedaliera ai fini della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio;
- al ruolo delle altre disposizioni derogatorie di cui alla Dir. CE 2001/83, diverse dall'esenzione ospedaliera, nel contesto degli ATMP (facendo, in particolare, riferimento all'art. 5 della Direttiva, che si sovrappone in parte alla cd. esenzione ospedaliera, prevedendo la possibilità per gli Stati membri di escludere dall'applicazione della stessa i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione non sollecitata, elaborati in conformità alle prescrizioni del medico autorizzato e destinati ai suoi pazienti, sotto la sua personale e diretta responsabilità).

Le conclusioni della consultazione pubblica rese note dalla Commissione europea offrono spunti di riflessione utili alla ricerca di un punto di equilibrio. Al momento, tuttavia, non sono ancora approdati, a livello europeo, particolari interventi normativi o regolatori che affrontano le tematiche sopra esposte, dando strumenti utili per affrontare le criticità sino ad ora riscontrate.

5.6 L'ORDINAMENTO ITALIANO

La modifica alla direttiva europea 2001/83 apportata dal Regolamento 1394/2007 citata in apertura è stata recepita nel Codice del farmaco (D.lvo. 219/2006), che all'articolo 3 prevede, tra le fattispecie escluse dal campo di applicazione del Codice stesso, qualsiasi medicinale per terapia avanzata preparato su base non ripetitiva dovendo la produzione di tali medicinali essere autorizzata da AIFA.

È invece con decreto del Ministero della salute, adottato il 16 gennaio 2015, che è stata introdotta in Italia una disciplina specifica per i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva, cogliendo in larga parte gli spunti forniti dalla Commissione europea. Il decreto definisce anzitutto il significato di "preparazione su base non ripetitiva" quale "preparazione non routinaria" da utilizzare sotto "l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato a un determinato paziente", in altre parole un sistema "named patient".

Il decreto prevede altresì che AIFA rilasci due specifiche autorizzazioni:

- la prima ai fini della produzione del medicinale, che viene rilasciata alla struttura che produce esclusivamente sul territorio nazionale (autorizzazione alla produzione),
- la seconda per la relativa utilizzazione, che potrà essere effettuata solo negli ospedali pubblici, cliniche universitarie o istituti di ricovero e cura a carattere scientifico siti nel territorio nazionale (autorizzazione all'utilizzazione). Tale ultima autorizzazione è rilasciata esclusivamente per singoli pazienti, senza alternativa terapeutica e in casi di urgenza ed emergenza che pongono in paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute.

⁸ Per comodità di lettura, si riportano qui di seguito, in breve, gli obblighi previsti.

Per il produttore (art. 4):

- preparare e fornire ATMP in conformità all'autorizzazione di AIFA;
- utilizzare materiali di partenza conformi alle normative di qualità e sicurezza vigenti;
- assicurare requisiti di tracciabilità del prodotto e del paziente;
- segnalare ad AIFA ogni difetto grave e ogni evento avverso (farmacovigilanza);
- comunicare annualmente il numero dei lotti di ciascun ATMP prodotto.

Per il medico prescrittore e il medico utilizzatore (art. 5):

- prescrivere e utilizzare i medicinali in strutture autorizzate da AIFA;
- impiegare il medicinale in conformità alle autorizzazioni;
- somministrare medicinale solo dopo il rilascio del consenso informato del paziente (o del suo tutore);
- somministrare il medicinale nel rispetto dei principi della buona pratica clinica e secondo il protocollo approvato dal C.E.;
- assicurare tracciabilità del prodotto e del paziente;
- segnalare ad AIFA ogni evento avverso (inclusa assenza di efficacia).

5. PATENT PROTECTION E HOSPITAL EXEMPTION

Il decreto indica puntualmente la documentazione che deve essere presentata unitamente alla domanda di autorizzazione (cfr. art. 2 e 3).

Non è questa la sede per esaminare nel dettaglio i contenuti del decreto, ma è importante richiamare l'attenzione sugli obblighi posti a carico del produttore una volta ottenuta l'autorizzazione alla produzione, nonché sugli obblighi che la prescrizione e il trattamento con il medicinale comportano a carico del medico. Tali obblighi, che sono di diversa natura⁸, delineano un percorso con margini ben definiti al fine di accedere al sistema dell'esenzione terapeutica entro determinati limiti. Al fine di rafforzare la vincolatività delle prescrizioni in esame, è altresì previsto che il mancato rispetto delle stesse comporta l'adozione da parte di AIFA del provvedimento di sospensione o di revoca dell'autorizzazione alla produzione e di divieto di utilizzazione del medicinale.

5.7 CONCLUSIONI

I medicinali di terapia avanzata e i medicinali biotecnologici rappresentano una rivoluzione nell'approccio clinico ad alcune patologie. Il Legislatore europeo e gli enti regolatori hanno compiuto importanti passi per garantire che anche nell'uso di questi prodotti sia garantita la tutela della salute pubblica. Perché un medicinale sia commercializzato, però, non è importante solo il rispetto dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, ma anche la Sostenibilità economica. Il tema della sostenibilità economica è particolarmente rilevante nel caso dei medicinali di terapia avanzata, per i quali la ricerca e lo sviluppo esigono una notevole quantità di investimenti ad alto rischio: dei 14 prodotti approvati nella UE, ben 4 sono stati ritirati dal commercio per motivi commerciali ed è stato annunciato il ritiro di un 5° per le stesse motivazioni.

In tale contesto, è certamente pregevole lo sforzo del Legislatore europeo prima, e italiano poi, a prevedere un'apposita disciplina in deroga alla normativa ordinaria al fine di consentire, in condizioni predeterminate, l'utilizzo di ATMP che non abbiano ancora ottenuto l'AIC affinché il paziente possa avere accesso a nuove terapie. E ciò non solo per la salvaguardia del diritto alla salute, ma anche in una prospettiva di sostenibilità dell'assistenza sanitaria e farmaceutica.

Tale regime deve però articolarsi nel perimetro delle regole generali del sistema farmaceutico, che prevedono che l'utilizzo del medicinale on label sia la regola e l'utilizzo del medicinale in deroga rappresenti un'eccezione, motivata e rimessa alla esclusiva scelta diretta e alla responsabilità del prescrittore nel rispetto delle condizioni ricordate.

Se si sovverte questo paradigma si intacca alla radice il sistema; quel sistema che invece il Legislatore ha sempre voluto preservare a tutela della salute pubblica anche e soprattutto in tutte quelle particolari situazioni, come quella in esame, in cui si è sentita l'esigenza di creare una normativa ad hoc anche in un'ottica di sostenibilità economica, ma ben delimitata, al fine di evitare l'apertura di varchi pericolosi e incontrollabili. In quest'ottica, è essenziale costruire un percorso volto a garantire e tutelare la libertà prescrittiva del medico, al fine di evitare condizionamenti che possano riversare i propri effetti negativi a valle, limitando l'accesso dei pazienti alle cure più appropriate.

6. FONDI INNOVATIVI E TETTI DI SPESA: QUALE RUOLO PER LE ATMP

La politica del farmaco in Italia è, da diverso tempo, influenzata dalla presenza di tetti sulla spesa farmaceutica [143].

Introdotti dalla Legge 405/2001 e riferiti inizialmente alla sola spesa farmaceutica territoriale, tali tetti sono stati modificati per la prima volta dalla Legge 326/2003, che ha definito, come “valore di riferimento” per la spesa complessiva per farmaci, il 16% della spesa sanitaria pubblica. E’ però la Legge 222/2007 ad avere introdotto (i) un doppio tetto: uno, pari al 14% delle risorse assegnate al Servizio Sanitario Nazionale (SSN), riferito alla spesa per farmaci utilizzati sul territorio, includendo i farmaci acquistati e dispensati dalle farmacie aperte al pubblico (spesa convenzionata) ed i farmaci in Fascia A distribuiti direttamente dalle aziende sanitarie o dalle farmacie aperte al pubblico per conto del SSN; l’altro, pari al 2,4% delle risorse SSN, per i farmaci utilizzati in ospedale; (ii) il ripiano dell’eventuale sfondamento del tetto sulla territoriale da parte dei tre attori della filiera (industria, grossisti e farmacie); (iii) la definizione di un budget per le imprese farmaceutiche, basato essenzialmente sul fatturato dell’ultimo anno, con successiva allocazione dell’eventuale payback sulla base del contributo di ciascuna impresa allo sfondamento del tetto. La Legge 135/2012 ha previsto, a partire dal 2013, una riduzione del tetto sulla territoriale all’11,35% ed un aumento di quello sull’ospedaliera al 3,5%; la stessa legge ha introdotto una compartecipazione dell’industria del 50% all’eventuale sfondamento del tetto sull’ospedaliera, sempre in proporzione al contributo di ciascuna azienda allo sfondamento del tetto.

La Legge 232/2016 ha modificato dal 2017 la struttura dei tetti prevedendone uno per la spesa convenzionata (7,96%, delle risorse SSN) ed uno per tutti i farmaci acquistati dalle aziende sanitarie (6,89%). Infine, la Legge di Bilancio (Legge 145/2018) ha previsto lo scorporo dal tetto per acquisti diretti di farmaci della spesa per gas medicinali, pari allo 0,20% del finanziamento cui concorre ordinariamente lo stato, portando così il tetto sugli altri acquisti diretti al 6,69%. La stessa legge ha definito la nuova metodologia di allocazione del payback tra imprese, basato non più sul contributo alla crescita della spesa ma sulle quote di mercato determinate da AIFA determinate in relazione al fatturato di ciascuna impresa farmaceutica. Tale nuovo criterio viene incontro alla problematica di caricare un onere importante sui nuovi prodotti, problematica cui aveva dato parziale soluzione la Legge 205/2017, che aveva previsto che le imprese pagassero nel primo anno solo un contributo del 10% del fatturato realizzato per i nuovi farmaci, riallocando però il restante 90% su tutti gli altri farmaci, esclusi orfani e innovativi (ma inclusi generici e biosimilari).

La Legge 145/2018 prevede che vengano escluse dal meccanismo del payback le aziende sotto i tre milioni di fatturato al lordo dell’Iva e vengono esclusi dai calcoli del fatturato i farmaci inseriti nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell’Unione Europea.

La Tabella 34 sintetizza il quadro di riferimento dei tetti di spesa ed evidenzia una delle diverse criticità, ovvero la circostanza che i due tetti non corrispondano ai trend di spesa e che, in particolare, il tetto sulla spesa ospedaliera prima e sugli acquisti di farmaci da parte di aziende sanitarie poi, sia sottostimato.

Tabella 34 L'evoluzione dei tetti di spesa sulla farmaceutica a confronto con la relativa spesa

NORMATIVA	TERRITORIALE	OSPEDALIERA	INNOVATIVI	SPESA ANNO PRECEDENTE VARIAZIONE TETTI
L 405/2001	13,0%	-	-	-
L 326/2003	13,0%	-	-	-
L 222/2007	14,0%	2,4%	-	Spesa territoriale 2008 (non disponibile il 2007) all'11,6% Spesa ospedaliera 2008 (non disponibile il 2007) al 5,6%
L 102/2009	13,3%	2,4%	-	Spesa territoriale 2009 al 13,3% Spesa ospedaliera 2009 al 5%
L 135/2012	11,35%	3,5%	-	Spesa territoriale 2012 all'11,4% Spesa ospedaliera 2012 al 4,2%
L 190/2014	11,35%	3,5%	0,46%	
NORMATIVA	CONVENZIONATA	ACQUISTI DIRETTI	INNOVATIVI	DATI DI SPESA ANNO PRECEDENTE VARIAZIONE TETTI
L 232/2016	7,96%	6,89%	0,9%	Spesa convenzionata 2016 al 7,84% Spesa acquisti diretti 2016 all'8,75%
L 145/2018	7,96%	6,69% + 0,2% (gas medicinali)	0,9%	Spesa convenzionata 2018 al 7,25% Spesa acquisti diretti 2018 all'8,8%

Ai tetti "ordinari" si aggiungono i fondi per l'innovazione. La Legge 190/2014 ha istituito un fondo ad hoc per i medicinali innovativi, pari a 500 milioni a valere sul 2015 ed il 2016. Tale fondo è stato prevalentemente utilizzato per l'acquisto di farmaci per l'Epatite C. La Legge 232/2016 ha previsto l'istituzione di due fondi, con una dotazione di 500 milioni ciascuno per il 2017-2019, uno per medicinali innovativi ed uno per i farmaci oncologici innovativi, attingendo in parte a risorse già assegnate al SSN per obiettivi del Piano Sanitario Nazionale. I farmaci innovativi, oltre alla disponibilità di fondi dedicati, hanno accesso immediato ai mercati regionali (in linea di principio, il loro utilizzo non è condizionato all'inclusione nei prontuari regionali) e non sono soggetti allo sconto obbligatorio del 5% + 5% del prezzo negoziato con AIFA, sconto previsto per tutti i farmaci coperti dal SSN, anche se gran parte delle imprese ha rinunciato a tale vantaggio, applicando anche sui farmaci innovativi lo sconto del 5+5%. In caso di sfondamento dei fondi per farmaci innovativi, l'eccedenza viene riportata sulla spesa per acquisti di aziende sanitarie, essendo i farmaci innovativi lanciati in gran parte in tale segmento di mercato. Tali fondi non sono ad oggi stati confermati per il 2020-2022.

I criteri per la valutazione dell'innovatività, in capo alla CTS (Commissione Tecnico-Scientifica) dell'AIFA, sono stati definiti dalla Determina 519/2017 e si tratta del livello di bisogno terapeutico, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle evidenze prodotte negli studi registrativi. L'elenco dei farmaci innovativi dovrebbe essere aggiornato mensilmente sul sito dell'AIFA: al 18/10/2019, l'ultimo aggiornamento è del 13/9/2019). La principale novità, rispetto alla precedente gestione dell'innovatività basata sul documento CTS del 10/7/2010 ("Criteri per l'attribuzione del grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci") è la pubblicazione sul sito AIFA di schede di appraisal con cui viene descritto il rationale della valutazione da parte della CTS. Delle 54 richieste di innovatività per le quali è stato pubblicato l'esito, 19 sono state accolte (per 1 farmaco – daratumumab, in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia, si tratta di una richiesta di conferma di innovatività), a 17 farmaci è stata attribuita l'innovatività condizionata alla produzione entro 18 mesi di ulteriori evidenze a supporto della richiesta (i farmaci ad innovatività condizionata hanno solo il vantaggio dell'accesso immediato ai mercati regionali;

per due indicazioni di pembrolizumab non è stata fornita la rimborsabilità per mancato accordo con il CPR), e 18 sono stati giudicati non innovativi [144].

Le modalità di gestione dei Fondi per l'innovazione sono state definite in modo specifico con il DM 16/2/2018 (pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 7/4/2018), con notevole ritardo rispetto alla loro approvazione ed il riparto per il 2018 è avvenuto a marzo 2019. In sintesi tale decreto ha previsto:

- il rimborso alle sole Regioni a Statuto Ordinario (50% per la Sicilia); per le altre regioni, viene attivata compensazione della mobilità per tramite di fatturazione diretta;
- il rimborso correlato alla spesa sostenuta per residenti («le somme dei Fondi sono versate in favore delle regioni in proporzione alla spesa sostenuta dalle regioni medesime per l'acquisto dei medicinali innovativi e oncologici innovativi»), con meccanismo di acconto a fabbisogno e saldo (a spesa sostenuta), saldo che dovrebbe informare le assegnazioni a fabbisogno per l'anno successivo;
- l'accesso ai fondi solo per acquisti da strutture pubbliche (regioni / aziende sanitarie) / pubbliche per conto del privato accreditato.

Nel 2018 i due fondi sono stati capienti rispetto alla spesa complessivamente sostenuta dalle Regioni alle quali tali fondi vengono allocati (Regioni a statuto ordinario e il 50% per la Sicilia). Nello specifico, la spesa al netto del payback per l'acquisto di farmaci oncologici e non oncologici innovativi da parte delle Regioni che accedono al fondo è stata pari a 491,2 milioni di euro e 345,2 milioni di euro rispettivamente, secondo l'ultimo aggiornamento del Monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e regionale per l'anno 2018 [145]. Nei primi 4 mesi del 2019, si assiste ad un'accelerazione della spesa, ma, con riferimento ai non oncologici, il dato è fortemente inficiato dalla rendicontazione dei payback (1% della spesa contro il 30% nel 2018).

Tra le ATMP approvate e rimborsate sono due, Kymriah e Strimvelis, ad avere ottenuto l'innovatività, la prima come innovativo oncologico (con rivalutazione ad un anno ed il giudizio non favorevole da parte di due membri della CTS per l'indicazione di trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B – DLBCL - in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica), la seconda come innovativo non oncologico (Strimvelis ha esaurito i tre anni di innovatività a fine luglio 2019). Le previsioni contenute nel Capitolo 7 del presente rapporto mostrano per le due CAR-T un impatto sulla spesa a due anni tra i 50 ed i 95 milioni di Euro circa a seconda degli scenari di risposta parziale (con applicazione dei MEA) e completa dei pazienti. Per quanto si tratti di un investimento importante, non impegnerà totalmente il fondo per gli oncologi. Se anche tutte le ATMP venissero giudicate innovative (cosa finora non avvenuta) avremmo a regime un impatto sulla spesa tra i 500 e 250 milioni di Euro circa: l'idea che le ATMP di fatto coprano l'intera disponibilità di fondi è quindi non corretta.

In generale il sistema dei tetti ha permesso di definire un quadro complessivo di risorse da destinare ex ante alla farmaceutica. I fondi per farmaci innovativi hanno avuto anche un ruolo segnaletico della volontà di garantire risorse per farmaci prioritari per il SSN, aumentando il livello di trasparenza sulle scelte di identificazione dei farmaci innovativi. Tuttavia, entrambi presentano diversi elementi di criticità.

I tetti si ispirano ad una logica di gestione a silos della spesa e non considerano gli effetti dei farmaci su altre prestazioni a carico del SSN (ad esempio, minori costi per ricoveri evitati o maggiori costi per la gestione degli effetti collaterali). Vi è quindi un'incoerenza di fondo tra un interesse crescente per la gestione integrata del paziente e per i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali da una parte, e la definizione di tetti di spesa per fattori produttivi dall'altra.

In secondo luogo, fissare un tetto come quota delle risorse a carico del SSN significa non tenere conto dell'evoluzione tendenziale della spesa farmaceutica, che dipende dal trend storico e da dinamiche specifiche: dall'introduzione di nuovi farmaci, alla scadenza dei brevetti, alla variazione del mix prescrittivo nel tempo. Non esiste alcun paese, tra i principali europei, ad avere adottato un tetto sulla farmaceutica

6. FONDI INNOVATIVI E TETTI DI SPESA: QUALE RUOLO PER LE ATMP

commisurato alle risorse per la sanità pubblica.

Non viene poi prevista alcuna compensazione tra disavanzo sul tetto per farmaci acquistati dalle aziende sanitarie e surplus sul tetto della farmaceutica convenzionata: se tale compensazione fosse stata possibile, vi sarebbe stato un disavanzo del 30% inferiore (ed un utilizzo completo delle risorse per la farmaceutica) nel 2017.

Il livello di complessità nella gestione dei tetti e la scarsa trasparenza (in particolare sul flusso di spesa per farmaci a distribuzione diretta e per conto) hanno prodotto poi un aspro contenzioso tra industria e SSN, con il risultato che il pagamento da parte delle imprese del payback si è protratto nel tempo e che sono state offerte scontistiche dall'SSN sul payback dovuto.

L'assegnazione dei fondi per i farmaci innovativi è avvenuta (e sta avvenendo ancora) con grande ritardo. Questo ha portato a criticità di accesso, soprattutto per pazienti in mobilità: ha avuto grande eco la notizia che Regione Lazio abbia chiesto che venisse pagato il farmaco innovativo nusinersen per la SMA (Atrofia Muscolare Spinale) da parte delle aziende sanitarie di diversi pazienti in mobilità dalla Puglia verso il Gemelli ed il Bambin Gesù [146].

Vi sono poi altre problematiche legate all'uscita degli innovativi dal periodo di tre anni di copertura del fondo. Tale aspetto può rappresentare una criticità se non ci sono alternative terapeutiche ed il rischio è di avere interruzioni di trattamento / mancato ingresso dei pazienti in terapia. Non è però l'allungamento dei tempi di copertura la soluzione migliore, per diversi motivi tra cui il fatto che ciò ridurrebbe le potenzialità di accesso di nuovi farmaci innovativi. L'uso prioritario dei fondi ordinari sarebbe una soluzione più convincente.

L'auspicio è che in attesa di un graduale superamento di tetti di spesa a fondi, tali problematiche operative vengano sempre più affrontate, affinché la disponibilità di terapie non si traduca poi nel mancato accesso dei pazienti a tali terapie.

7. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 6 ANNI

7.1 OBIETTIVI DEL MODELLO

Obiettivo di questo modello è stimare l'impatto della spesa farmaceutica nella prospettiva SSN in un arco temporale di 6 anni (2019-2024) per le ATMP. Considerando, infatti, il numero crescente di ATMP prossime al mercato per trattare patologie senza alternative terapeutiche, dimensionare l'impatto di spesa incrementale in modo strutturato consente di migliorare la pianificazione delle risorse della spesa farmaceutica e sanitaria nel lungo periodo.

Il modello dettagliato è messo a disposizione degli esperti che lo ritengano utile.

7.2 Assunzioni del modello

Per la costruzione del modello di spesa, in un orizzonte temporale di 6 anni, sono stati analizzati i parametri di seguito indicati. Ove disponibili sono stati impiegati dati già pubblicati, oppure sono state fatte assunzioni, impiegando un criterio di similitudine o affinità (es prezzo negli altri Paesi dove la ATMP sia già disponibile). Di seguito sono indicati i parametri di input e il rationale impiegato.

INPUT	RAZIONALE
1. ATMP DISPONIBILI NEI PROSSIMI 6 ANNI E RELATIVE INDICAZIONI DI MALATTIA	<ul style="list-style-type: none"> • ATMP che hanno concluso l'iter negoziale in Italia nel biennio 2018-2019 o che stanno negoziando con AIFA prezzo e rimborso. • ATMP in valutazione della Committee for Advanced Therapies (CAT) di EMA (aggiornamento 14 ottobre 2019) • Pipeline aziendali in fase di sviluppo più avanzata (fase III)
2. DATA DI COMMERCIALIZZAZIONE IN ITALIA	È stata utilizzata la data della GU italiana di rimborso e prezzo come data di lancio. Per le ATMP per le quali la GU non è disponibile, è stata stimata la data di lancio più probabile, assumendo 12 mesi di tempo per processo di P&R in Italia dalla data di autorizzazione EMA.
3. DIMENSIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET	È stata condotta un'analisi di letteratura dei dati epidemiologici, ove disponibili della realtà italiana. I dati sono stati successivamente validati da esperti dell'area terapeutica.
4. TASSO DI TRATTAMENTO	È stato stimato in funzione delle dimensioni epidemiologiche e validato da esperti
5. COSTO/TRATTAMENTO PER PAZIENTE	Il prezzo impiegato è il prezzo ex factory, al lordo di eventuali condizioni negoziali (non pubbliche), se già disponibile. Se non ancora disponibile in Italia, è stato impiegato o il prezzo dello stesso farmaco in altri Paesi, o il prezzo di una ATMP con una epidemiologia simile

7.2.1 ATMP incluse nel modello

Sono state incluse nel modello 16 patologie per cui saranno disponibili 18 ATMP (Tabella 35).

Rispetto al precedente report, sono state inserite 5 nuove aree terapeutiche (ADA-SCID, emofilia B, leucodistrofia metacromatica, deficit dell'enzima AADC, distrofia di Duchenne) e 6 farmaci (Strimvelis, OTL-101, SPK-9001, OTL-200, AAV-hAADC-2, SRP-9001). Va notato che molte patologie avranno un unico farmaco disponibile, mentre il Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) a breve vedrà la disponibilità di tre farmaci.

Tabella 35: ATMP di recente immissione o più prossime al mercato incluse nel modello. Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE DEL FARMACO IN ITALIA O CLASSE DI RIMBORSO
1	ADA-SCID	Strimvelis (CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA umano) OTL-101	Classe H Fase II
2	GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNI AD ALTO RISCHIO	ATIR-101 (linfociti T allogenici depleti ex vivo delle cellule T alloreattive mediante trattamento fotodinamico)	In valutazione CAT
3	FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD	Alofisel (darvadstrocel)	Classe C
4	LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Classe H
5	LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Classe H
		Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Valutazione CPR
		Liso-cel (lisocabtagene maraleucel)	Fase II/III
6	DISTROFIE RETINICHE	Luxturna (voretigene neparvovec)	Valutazione CTS
7	β -TALASSEMIA	Zynteglo (CD34+ autologhe codificanti β A-T87Q)	Valutazione CTS
8	SMA 1	Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)	Valutazione CAT
9	EMOFILIA A	Valrox (valoctocogene roxaparvovec)	Fase II/III
10	EMOFILIA B	SPK-9001 (fidanacogene elaparvovec)	Fase III
11	MIELOMA MULTIPOLO	Ide-cel (idecabtagene vicleucel)	Fase II/III
12	CALD	Lenti-D	Fase II/III
13	LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)	OTL-200	Fase II
14	DEFICIT DELL'ENZIMA AADC	AAV-hAADC-2	Fase II
15	DISTROFIA DI DUCHENNE	SRP-9001	Fase II
16	MALATTIA DI STARGARDT	SAR422459	Fase II

AADC: Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici; ADA-SCID: Immunodeficienza Combinata Grave da Deficit di Adenosina Deaminasi; CALD: adrenoleucodistrofia cerebrale; CD: morbo di Crohn; DLBCL: linfoma diffuso a grandi cellule B; Δ LNGFR: forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita

Zalmoxis è stato escluso dall'analisi poiché l'Azienda ha recentemente annunciato l'intenzione di ritirarlo dal mercato per motivi commerciali.

È stato incluso Strimvelis poiché risultano dai Registri AIFA pazienti trattati con il farmaco anche se dispensato da una Struttura Sanitaria Privata Accreditata [147].

Di seguito vengono illustrate le singole patologie, i farmaci approvati o in fase di approvazione per le stesse, e l'epidemiologia che include la loro incidenza in Italia, al fine di definire la popolazione target delle ATMP nel nostro Paese.

7.2.1.1. Immunodeficienza Combinata Grave da Deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID)

L'ADA-SCID è una patologia genetica che causa deficit dell'enzima adenosina deaminasi, un enzima importante per il corretto funzionamento del sistema immunitario. La linfopenia, l'anomalia nella crescita e le infezioni ricorrenti conseguenti alla malattia rendono l'ADA-SCID fatale entro i primi anni di vita [148].

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da ADA-SCID per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano)-compatibili [149].

ATMP indicate per l'ADA-SCID

- Stimvelis (CD34+ trasdotte con ADA cDNA), rimborsata in Italia (GU n.178 del 01-08-2016) [104]
- OTL-101: in Fase II di sviluppo clinico [150, 151]

Epidemiologia

L'incidenza europea è di 15 casi/anno, che equivale a circa 2 casi/anno in Italia. Considerando che il 20% dei pazienti ha a disposizione un donatore compatibile per il trapianto di midollo osseo, i pazienti eleggibili alla terapia genica risultano 1-2 all'anno [152].

Standard of care

Il trattamento di prima linea dell'ADA-SCID è il trapianto di midollo osseo, disponibile per circa il 20% dei pazienti. In assenza di donatore compatibile, i pazienti possono essere trattati con la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a base di ADA bovina, la cui efficacia tende a diminuire nel tempo [148]. Nel 2016 ha ottenuto la rimborsabilità la terapia genica Strimvelis.

7.2.1.2. Graft versus Host Disease (GvHD) da trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) per neoplasie ematologiche avanzate

La GvHD (o malattia acuta da rigetto) è una grave complicazione del trapianto allogenico di HSC, in cui i linfociti T attivati del donatore attaccano e danneggiano i tessuti del ricevente [153]. La frequenza della GvHD dopo HSCT è del 40-60% [154].

Indicazione delle ATMP

Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di HSC in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio.

ATMP indicate per la GvHD da trapianto di HSC per neoplasie ematologiche avanzate

ATIR-101 (linfociti T da donatore depleti ex vivo delle cellule T alloreattive mediante trattamento fotodinamico): al momento, in fase di valutazione da parte del CAT [155].

Epidemiologia

Nel 2018, GITMO ha registrato 1898 allotrapianti, di cui l'83% (1.573) per patologie ematologiche maligne, prevalentemente Leucemia Mieloide Acuta (AML, 41%) e Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL, 18%). Considerando la totalità degli allotrapianti, i donatori familiari aploidentici o parzialmente compatibili sono stati il 32,3% [156]. Sulla base di tali dati, si può stimare un numero di pazienti eleggibili alle ATMP pari a 508.

Standard of care

Da linee guida EBMT-ELN (European group for Blood and Marrow Transplantation and the European LeukemiaNet), la GvHD è trattata con mieloablazione in profilassi, mentre sia nella forma acuta che cronica, i corticosteroidi sono la terapia di prima linea. Per il trattamento di seconda linea della GvHD acuta o cronica non esiste un protocollo univoco [157, 158]. Nel 2018, ha ottenuto la rimborsabilità Zalmoxis, ma l'azienda è prossima a ritirarlo dal mercato [7].

7.2.1.3. Fistole perianali complesse da Malattia di Crohn (CD)

La Malattia di Crohn (CD) è una patologia infiammatoria cronica che può colpire qualsiasi area del tratto gastrointestinale. Le manifestazioni perianali sono tra le più comuni del CD, in particolare fistole, ascessi, ragadi e stenosi. In particolare, le fistole perianali possono essere semplici o complesse; quelle complesse sono caratterizzate da ascessi e si presentano come inter-sfinteriche, sovra-sfinteriche o extra-sfinteriche, con orifizi esterni spesso multipli o presenti in concomitanza con stenosi o lesioni. Le fistole anali complesse, oltre a impattare significativamente la qualità di vita del paziente, sono associate a elevato rischio di setticemia [159].

Indicazione della ATMP

Trattamento delle fistole perianali complesse, al termine dell'intervento di condizionamento della fistola, in pazienti adulti affetti da CD con fistole complesse recidivanti-refrattarie e malattia luminale non attiva/lievemente attiva, che hanno mostrato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale o biologica [160].

ATMP indicate per le fistole perianali da CD

Alofisel® (darvadstrocel): cellule staminali mesenchimali, ha ottenuto la marketing authorisation dall'EMA a marzo 2018. In Italia, come da GU n.234 del 08-10-2018, rientra nella classe di rimborsabilità C.

Epidemiologia

La prevalenza del CD è di 91 e 81 casi su 100.000, rispettivamente per i maschi e le femmine, mentre l'incidenza è di 7,4 e 6,5 su 100.000, come stimato da uno studio sui dati epidemiologici della Regione Lazio e confermato dalla stima dell'Associazione Nazionale Amici Onlus [161, 162]. Le fistole perianali insorgono in circa il 20% dei pazienti affetti da CD, con un'incidenza di quelle complesse del 79% e la comparsa di recidive nell'89% dei casi [163-165]. Applicando tali stime al contesto italiano, i pazienti con CD e fistole perianali complesse sono circa 8.615, di cui 3.463 con malattia luminale non attiva. Come indicato dagli esperti, di questi, circa 1.012 pazienti sarebbero potenzialmente trattabili con Alofisel.

Standard of care

L'approccio terapeutico standard delle fistole perianali complesse prevede l'associazione di un trattamento chirurgico alla terapia farmacologica, basata su antibiotici e immunosoppressori come prima linea e, al fallimento, su anti-TNF (infliximab: l'unico farmaco con indicazione per il trattamento del CD fistolizzante in fase attiva). Per i pazienti refrattari alla terapia combinata si ricorre alla proctectomia e alla stomia di deviazione. L'efficacia dimostrata da tali approcci risulta, tuttavia, sub-ottimale nell'indurre la guarigione della fistola stessa [165-169].

7.1.1.4. Leucemia Linfoblastica Acuta (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)

L'ALL è una neoplasia a carico del midollo osseo, caratterizzata dalla proliferazione incontrollata e dal conseguente accumulo dei precursori linfoidi [170]

Indicazione della ATMP

Pazienti giovani (fino 25 anni) con ALL recidivante-refrattaria dopo almeno due linee di trattamento [171].

ATMP indicate per l'ALL

Terapia cellulare CAR-T Kymriah® (tisagenlecleucel): approvata e rimborsata in Italia in agosto 2019 (GU n.188 del 12-8-2019).

Epidemiologia

L'incidenza di ALL stimata dalla Fondazione italiana AIRC per la ricerca sul cancro è 1,6/100.000 nei maschi e 1,2/100.000 nelle femmine [170]. Colpisce prevalentemente l'età pediatrica, con il 55,4% dei pazienti di età inferiore ai 20 anni. Considerando che il 20% dei casi va incontro a recidiva, se si applicano tali stime al

contesto italiano, si stima che in Italia ci siano circa 500 pazienti affetti da ALL di età ≤ 25 anni, di cui 100 vanno incontro a recidiva [172-174]. Di questi, la popolazione candidabile al trattamento con la terapia CAR-T è stata stimata dagli ematologi essere circa 40 pazienti.

Standard of care

Come riportato dal protocollo ALL IC-BFM-SG (International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group) 2009, il trattamento di prima linea della ALL prevede una fase di induzione, seguita da una fase di consolidamento, da una di re-induzione e infine dal mantenimento. Per il trattamento di seconda linea non esiste un protocollo comune. Dopo il trattamento di prima linea, l'80-90% dei pazienti raggiunge la remissione completa (CR), mentre solamente il 40% raggiunge la CR dopo una seconda linea di trattamento [172, 175-179].

7.2.1.5. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL)

DLBCL è una forma aggressiva di Linfoma non Hodgkin che origina dai linfociti B del sistema linfatico.

Indicazione delle ATMP

Pazienti adulti con DLBCL recidivante-refrattario dopo almeno due linee di trattamento [171, 180].

ATMP indicate per il DLBCL

- Terapia cellulare CAR-T Kymriah® (tisagenlecleucel): approvata e rimborsata in Italia ad agosto 2019 (GU n.188 del 12-8-2019).
- Terapia cellulare CAR-T Yescarta® (axicabtagene ciloleucel): al momento, in fase di valutazione da parte del CPR [108], ha ottenuto la marketing authorisation dall'EMA ad agosto 2018 [19].
- Liso-cel (lisocabtagene maraleucel): in fase II/III di sviluppo clinico [181, 182].

Epidemiologia

L'incidenza del DLBCL in Italia, stimata dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), è di 6,94/100.000, di questi il 30-40% è refrattario alle cure o va incontro a recidiva [183, 184]. Applicando tali stime al contesto italiano, i pazienti adulti incidenti con DLBCL refrattario o recidivato sono 1.300-1.400, di cui 700 candidabili al trattamento con CAR-T, secondo quanto dichiarato dal Prof. Paolo Corradini, attuale Presidente della Società Italiana di Ematologia [185].

Standard of care

Il trattamento di prima linea per il DLBCL segue lo schema posologico (R)CHOP: (rituximab), ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone, in grado di fornire un tasso di risposta globale (Overall Response Rate, ORR) del 60-90% [186-192]. Tale tasso si riduce al 20-30% dopo ricaduta, in quanto gli unici possibili trattamenti sono la chemoimmunoterapia (CIT) seguita da trapianto di HSC, possibile solo per circa il 50% dei pazienti a causa della bassa risposta al CIT o comorbidità [193].

7.1.1.6. Distrofie retiniche

Le distrofie retiniche sono un'ampia famiglia di patologie genetiche croniche a carico della retina, che comportano una progressiva perdita della funzionalità visiva fino, in alcuni casi, alla cecità. Tra le più rilevanti sono la retinite pigmentosa (RP) e l'Amaurosi Congenita di Leber (Leber Congenital Amaurosis, LCA). La prima è caratterizzata da cecità notturna, che può degenerare in una progressiva perdita della visione diurna, la seconda da fotofobia, nictalopia e visione a tunnel [194].

Indicazione della ATMP

Pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali [20].

ATMP indicate per le distrofie retiniche

Terapia genica Luxturna® (voretigene neparvovec): al momento, in fase di valutazione da parte della CTS [109], ha ottenuto la marketing authorisation dall'EMA a novembre 2018 [20].

Epidemiologia

La prevalenza è 1/4.000-3.500 per la RP e 1/81.000 per la LCA. A causa della sotto-diagnosi, il registro della Regione Toscana riporta solo 900 casi di RP, di cui il 60% extraregione. Circa il 2% dei casi RP e il 10% dei casi di LCA presentano la mutazione per il gene RPE65 [194-198]. La stima del numero di pazienti in Italia con RP o LCA e la mutazione RPE65 è di 200-300. Di questi, 70 sono potenzialmente candidabili al trattamento con terapia genica.

Standard of care

Ad oggi non esistono trattamenti adeguati per la cura delle distrofie retiniche [199].

7.1.1.7. β -Talassemia Trasfusione Dipendente (TDT)

La β -talassemia è una patologia genetica di tipo ematologico caratterizzata da deficit o assenza della sintesi delle catene di β -globina, un componente dell'emoglobina, che impatta la funzionalità dei globuli rossi [200, 201].

Indicazione della ATMP

Pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) che non hanno un genotipo β^0/β^0 , per i quali il trapianto di HSC sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen,HLA)-compatibile [21].

ATMP indicate per la TDT

Terapia genica Zynteglo® (cellule CD34+ autologhe codificanti il gene globinico β^A -T87Q): al momento, in fase di valutazione da parte della CTS [109], ha ottenuto la marketing authorisation dall'EMA a maggio 2019 [21].

Epidemiologia

I pazienti con β -talassemia in Italia sono circa 6.000. Di questi, circa il 20% sono trasfusione dipendenti e approssimativamente il 25-30% quelli con genotipo β^0/β^0 . Si può stimare, quindi, che siano circa 1200 i pazienti eleggibili alla terapia genica Zynteglo [202].

Standard of care

I pazienti affetti dalle forme gravi di β -talassemia necessitano di trasfusioni ematiche per tutta la vita, unitamente alla terapia ferrochelante per minimizzare il sovraccarico di ferro. L'unico trattamento curativo è il trapianto allogenico di HSC, il cui impiego è, tuttavia, limitato dalla disponibilità di donatori [200, 203].

7.2.1.8. Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (Spinal Muscular Atrophy type 1, SMA 1)

La SMA1 è una grave forma di atrofia muscolare caratterizzata dalla perdita di motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e nel tronco encefalo, che causa un'importante e progressiva debolezza muscolare e ipotonia. La tipologia 1 è la forma più grave di SMA, colpisce fin dai primi mesi di età, è spesso associata a insufficienza respiratoria e può essere fatale [204].

Indicazione della ATMP

SMA1 nei pazienti di età inferiore ai 2 anni [205].

ATMP indicate per la SMA 1

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec): al momento, in fase di valutazione da parte del CAT [206].

Epidemiologia

La SMA ha un'incidenza globale di 1/10.000 nascite. La SMA 1 riguarda il 58% dei casi e applicando tali dati al numero di nascite in Italia nel 2017, i pazienti affetti da SMA1 sono 27 [207].

Standard of care

L'unica terapia specifica approvata per la SMA è nusinersen, che ha ottenuto la rimborsabilità in Italia nel 2017 [208].

7.1.1.9-10. Emofilia

L'emofilia A e l'emofilia B sono patologie genetiche causate rispettivamente da carenza o difetto funzionale del Fattore VIII (FVIII) e del Fattore IX (FIX) di coagulazione, entrambe trasmesse come recessive legate al cromosoma X. Le manifestazioni cliniche possono essere di varia gravità: da ecchimosi ed ematomi di dimensioni contenute, a sanguinamenti articolari molto dolorosi e invalidanti, fino a emorragie imponenti che possono mettere a rischio la vita del paziente [209].

Indicazione della ATMP

Sono fase di sviluppo clinico terapie geniche, rispettivamente per il trattamento dell'emofilia A e B gravi [210, 211].

ATMP indicate per l'emofilia A

Valrox® (valoctocogene roxaparovec): in fase II/III di sviluppo clinico [210, 212].

ATMP indicate per l'emofilia B

SPK-9001 (fidanacogene elaparovec): in fase III di sviluppo clinico [211, 213].

Epidemiologia

I dati del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (Rapporto Istituto Superiore di Sanità, ISTISAN, 2017) riportano 4.179 pazienti con emofilia A di cui 1.850 con la forma grave e 898 pazienti con emofilia B, di cui 314 con la forma grave [209].

Standard of care

La terapia elettiva è essenzialmente sostitutiva e prevede la somministrazione "a domanda" (in caso di sanguinamento in atto) o periodicamente in profilassi, del fattore della coagulazione carente (plasmaderivato o ricombinante) o, in alternativa, plasma umano o concentrato di più fattori. La complicanza maggiore della terapia sostitutiva è lo sviluppo di alloanticorpi inibitori diretti contro il FVIII o il FIX [209].

7.2.1.11. Mieloma Multiplo (MM)

Il MM è un tumore raro del sangue, caratterizzato dalla proliferazione incontrollata di un clone di plasmacellule neoplastiche e dall'accumulo di queste nel midollo osseo. È responsabile di circa l'1,5% delle morti per tumore.

Indicazione della ATMP

Pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario (rrMM) dopo trattamento con farmaci immunomodulanti, inibitori del proteosoma e anticorpi anti-CD38 [214].

ATMP indicate per il MM

Ide-cel (idecabtagene vicleucel): in Fase II/III di sviluppo clinico [182, 215].

Epidemiologia

Secondo i dati epidemiologici dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e di AIRTUM, l'incidenza del MM è di 8/100.000, principalmente nella popolazione anziana, mentre la prevalenza è di 47,76/100.000 [184, 216]. In Italia, sono quindi circa 4.800 i nuovi casi di MM ogni anno e 28.887 i casi prevalenti. Il numero di pazienti con rMM già trattati con immunomodulanti, inibitori del proteasoma e anticorpi monoclonali è limitato e si può stimare essere intorno a 1800 pazienti.

Standard of care

La chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di HSC è il trattamento di prima scelta. I farmaci antitumorali utilizzati per il trattamento del MM sono gli immunomodulanti orali, gli inibitori del proteasoma e gli anticorpi monoclonali, utilizzati in diverse combinazioni tra loro e con desametasone, a seconda della linea di trattamento. Tali opzioni terapeutiche permettono di prolungare i tempi di remissione tra una recidiva e l'altra, ma la sopravvivenza resta comunque bassa: la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 24% e dopo un periodo di circa 6 anni la patologia non è più responsiva al trattamento [217].

7.1.1.12. Adrenoleucodistrofia cerebrale (Cerebral Adrenoleukodystrophy, CALD)

La CALD è la forma più grave dell'adrenoleucodistrofia (ADL), una malattia X-linked di tipo metabolico, causata da un accumulo di acidi grassi a lunga catena (VLCFA) all'interno dei perossisomi, tossici soprattutto per sistema nervoso centrale e il surrene. Circa il 35-40% dei pazienti con ALD progredisce in CALD tra i 3 e i 12 anni. La CALD è caratterizzata da un rapido e progressivo declino neurologico che porta a grave perdita della funzione neuronale e morte [218].

Indicazione della ATMP

Pazienti pediatrici affetti da CALD non candidabili al trapianto con HSC.

ATMP indicate per la CALD

Lenti-D: in Fase II/III di sviluppo clinico [219, 220].

Epidemiologia

I quaderni Orphanet 2018 riportano una prevalenza dell'X-ALD di 5/100.000 nascite, di cui il 30-40% dei casi è rappresentato dalla forma X-CALD [221, 222]. Applicando tali dati al contesto italiano, sarebbero 8 i nuovi nati con CALD. In accordo con quanto affermato dagli esperti durante il II ATMP Forum, i pazienti candidabili alla terapia genica sarebbero solamente 3.

Standard of care

Non esiste una cura farmacologica per la CALD, l'unico trattamento efficace è il trapianto di HSC, tuttavia impiegato in pochi casi per la mancanza di donatori compatibili o per la diagnosi tardiva della malattia, in quanto, una volta che compaiono i sintomi neuroinfiammatori, il trapianto non è più percorribile [217, 223].

7.1.1.13. Leucodistrofia Metacromatica (Metachromatic Leukodystrophy, MLD)

La MLD è una malattia genetica neurodegenerativa progressiva causata dalla deficienza dell'enzima ARSA (lysosomal arylsulfatase A) o del suo attivatore, che metabolizza i sulfatidi. L'accumulo dei sulfatidi nei tessuti e, in particolare, nella guaina mielinica, determina deterioramento delle funzioni motorie e neurocognitive. Le forme infantili e giovanili sono le più gravi e nell'arco di pochi anni dalla diagnosi il decorso della malattia ha un esito infausto [224].

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da MLD. Non è noto il target specifico delle ATMP in fase di sviluppo.

ATMP indicate per l'MLD

OTL-200: in Fase II di sviluppo clinico [225-227].

Epidemiologia

La frequenza dell'MLD è di 1/40.000 [228]. Rapportando il dato al numero di nati vivi in Italia al 2017, si può stimare un numero di pazienti anno pari a circa 11. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti è ad uno stadio di malattia avanzata o in rapida progressione al momento della diagnosi, condizione non compatibile con la terapia genica, pertanto si stima che il numero di pazienti eleggibili alla terapia genica sia pari al 10-20% dei nuovi nati, quindi circa 1-2 all'anno.

Standard of care

L'MLD è trattata con terapie di supporto, di sostituzione enzimatica e con trapianto di HSC, laddove possibile [224].

7.2.1.14. Deficit dell'enzima Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici (Aromatic L-Aminoacid Decarboxylase, AADC)

Il deficit dell'enzima AADC è una malattia genetica di tipo metabolico che causa la deplezione di neurotrasmettitori con conseguente disfunzione grave motoria e ritardo nello sviluppo. È determinata dalla carenza dell'enzima AADC, necessario per la sintesi delle catecolamine e della serotonina, ed è una malattia prettamente dell'età neonatale e pediatrica [229].

Indicazione della ATMP

Deficit dell'enzima AADC. L'ATMP è in fase di sviluppo e sono stati trattati pazienti da un anno a 19 anni di età [229]. Pertanto, il target specifico delle ATMP non è ancora definito.

ATMP indicate per il deficit dell'enzima AADC

AAV-hAADC-2: in Fase II di sviluppo clinico [230].

Epidemiologia

Secondo Orphanet, la prevalenza del deficit dell'enzima AADC è di circa 1/1.000.000 [231]. Rapportando tale dato alla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2019 [123], si stima che in Italia i pazienti affetti siano circa 60.

Standard of care

Il trattamento prevede l'integrazione di vitamina B6, la somministrazione di agonisti dopaminergici e inibitori della monoamino ossidasi B (MAO-B). Tuttavia, solo i pazienti con una forma lieve o moderata rispondono [229].

7.2.1.15. Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD)

La DMD è una patologia genetica rara, legata al cromosoma X, a carico del gene della distrofina, che comporta l'assenza di tale proteina. Poiché la distrofina è una proteina essenziale del sarcolemma, la sua assenza determina danno muscolare con atrofia e debolezza in rapida progressione sia per la muscolatura liscia che scheletrica e cardiaca. L'aspettativa di vita è molto ridotta, con decesso generalmente all'inizio dell'età adulta [232].

Indicazione della ATMP

Distrofia Muscolare di Duchenne nei bambini.

7. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 6 ANNI

ATMP indicate

SRP-9001 in fase II di sviluppo clinico [233].

Epidemiologia

In accordo con quanto riportato dai quaderni Orphanet (gennaio 2019), la prevalenza alla nascita della distrofia di Duchenne è di 15,1/100.000 [234]. Applicando tale stima alle nascite del 2017, in Italia sono 68 i pazienti con Duchenne potenzialmente candidabili alla terapia con ATMP.

Standard of care

Il trattamento è tendenzialmente sintomatico. L'unico farmaco specifico recentemente approvato è ataluren, solo per pazienti deambulanti con età ≥ 5 anni e mutazione non-senso nel gene della distrofina [235].

7.2.1.16. Malattia di Stargardt (Stargardt Disease, SD)

La SD è la distrofia maculare ereditaria ad esordio giovanile più comune. È caratterizzata da macchie giallastre attorno alla macula nell'epitelio pigmentato della retina e in alcuni pazienti può manifestarsi con fotofobia, discromatopsia e scotomi centrali [236].

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da SD. Non è noto il target specifico delle ATMP in fase di sviluppo.

ATMP indicate per la SD

SAR422459: in Fase II di sviluppo clinico [237].

Epidemiologia

La prevalenza della malattia è di 1/8.000-10.000 casi. Il registro della Toscana ha registrato 400 casi, di cui il 60% rappresentato dai pazienti extraregione. Rapportando i dati a tutta la popolazione italiana, i pazienti prevalenti sono 1.293 [238].

Standard of care

Ad oggi non esistono terapie risolutive per la SD [236].

7.2.2. Date di commercializzazione in Italia

Per stabilire i tempi di commercializzazione in Italia, sono stati adottati questi criteri:

1. Per farmaci già approvati in Italia, la data della Gazzetta Ufficiale
2. Per i farmaci con parere positivo del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), è stata usata la data della decisione del CHMP a cui sono stati aggiunti 12 mesi relativi al processo italiano di rimborsabilità.
3. Per farmaci non ancora approvati dal CHMP, il CHMP è stato stimato in funzione dei comunicati stampa-pipeline delle aziende, considerando 1 anno dalla sottomissione al CHMP.

Per nuovi farmaci, le stime del CHMP e del tempo di commercializzazione sono state arrotondate al semestre, considerando il primo (S1) o il secondo (S2) semestre dell'anno.

Tabella 36: ATMP di recente immissione o più prossime al mercato incluse nel modello. Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE DEL FARMACO IN ITALIA O CLASSE DI RIMBORSO	DATA CHMP (*STIMA)	GU (*STIMA) RIMBORSO
1	ADA-SCID	Strimvelis (CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA umano) OTL-101	H Fase II	4/16 S1 2021*	
2	GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNI AD ALTO RISCHIO	ATIR-101 (linfociti T allogenici depleti ex vivo delle cellule T alloreattive mediante trattamento fotodinamico)	In valutazione CAT	S1 2020*	S1 2021*
3	FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD	Alofisel (darvadstrocel)	Classe C	12/17	S2 2020*
4	LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Classe H	6/18	8/19
5	LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Classe H	6/18	8/19
		Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Valutazione CPR	6/18	S1 2020*
		Liso-cel (lisocabtagene maraleucel)	Fase II/III	S1 2021*	S1 2022*
6	DISTROFIE RETINICHE	Luxturna (voretigene neparvovec)	Valutazione CTS	9/18	S1 2020*
7	β -TALASSEMIA	Zynteglo (CD34+ autologhe codificanti β A-T87Q)	Valutazione	3/19	S2 2020*
8	SMA 1	Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)	Valutazione CAT	S1 2020*	S1 2021*
9	EMOFILIA A	Valrox (valoctocogene roxaparvovec)	Fase II/III	S2 2020*	S2 2021*
10	EMOFILIA B	SPK-9001 (fidanacogene elaparvovec)	Fase III	S1 2021*	S1 2022*
11	MIELOMA MULTIPOLO	Ide-cel (idecabtagene vicleucel)	Fase II/III	S1 2021*	S1 2022*
12	CALD	Lenti-D	Fase II/III	S1 2021*	S1 2022*
13	LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)	OTL-200	Fase II	S1 2021*	S1 2022*
14	DEFICIT DELL'ENZIMA AADC	AAV-hAADC-2	Fase II	S1 2021*	S1 2022*
15	DISTROFIA DI DUCHENNE	SRP-9001	Fase II	S1 2022*	S1 2023*
16	MALATTIA DI STARGARDT	SAR422459	Fase II	S2 2023*	S2 2024*

AADC: Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici; ADA-SCID: Immunodeficienza Combinata Grave da Deficit di Adenosina Deaminasi; CALD: adrenoleucodistrofia cerebrale; CD: morbo di Crohn; DLBCL: linfoma diffuso a grandi cellule B; Δ LNGFR: forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso; hHSCT: trapianto aploidentico di cellule staminali ematopoietiche; HSCT: trapianto di cellule staminali ematopoietiche; HSV-TK: Mut2 timidina chinasi del virus herpes simplex I; LLA: leucemia linfoblastica acuta; SMA: atrofia muscolare spinale; *stima;

7.2.3-4. Dimensione della popolazione target e tasso di trattamento

In funzione delle stime epidemiologiche della popolazione potenzialmente candidabile, descritte nei precedenti capitoli, e dell'urgenza delle terapie, è stato assunto un tasso di trattamento:

- 10% per le patologie con numero di pazienti superiore ai 1.000 in Italia, o per i quali esistono alternative terapeutiche, anche se meno efficaci o non risolutive (β -talassemia, fistole perianali complesse, GvHD, emofilia, mieloma multiplo e malattia di Stargardt).

7. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 6 ANNI

- 40% per le patologie con numero di pazienti tra 30 e 1000, e caratteristiche di urgenza di trattamento (LLA, DLBCL, distrofie retiniche, deficit AADC, Duchenne) legate alla mortalità o gravità della malattia.
- 60% per le patologie con numero di pazienti inferiore a 30 (ADA-SCID, CALD, SMA1) ed elevata gravità di malattia.

Il tasso di trattamento si riferisce a un periodo di 12 mesi. Poiché nel modello, l'analisi è fatta per anni solari, il tasso è stato dimezzato per le ATMP il cui impatto economico è atteso per il secondo semestre dell'anno.

Tabella 37 Stima della popolazione target e tasso di trattamento/anno (12 mesi). Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

	PATOLOGIA	POPOLAZIONE TARGET	TASSO TRATTAMENTO	TARGET/ANNO
1	ADA-SCID	2	60%	1
2	GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNI AD ALTO RISCHIO	508	10%	51
3	FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD	1.012	10%	101
4	LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)	40	40%	16
5	LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	700	40%	280
6	DISTROFIE RETINICHE	70	40%	28
7	β-TALASSEMIA	1.200	10%	120
8	ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SMA1)	27	60%	16
9	EMOFILIA A	1.850	10%	185
10	EMOFILIA B	898	10%	90
11	MIELOMA MULTIPLO	1.800	10%	180
12	ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)	3	60%	2
13	LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)	2	60%	1
14	DEFICIT DELL'ENZIMA AADC	60	40%	24
15	DISTROFIA DI DUCHENNE	68	40%	27
16	MALATTIA DI STARGARDT	1.293	10%	129

Per LAL e DLBCL il tasso di trattamento per il 2019 è stato considerato $\frac{1}{4}$, coerentemente con lo stato attuale di accreditamento dei Centri CAR-T.

7.2.5 Costo/trattamento per paziente

Per rendere solido il più possibile il modello, per stabilire il prezzo sono stati usati dati ufficiali, ove disponibili, o comunque dichiarazioni pubbliche. Nello specifico:

1. Per il prezzo ex factory di terapie già approvate, sono stati usati i prezzi pubblicati in Gazzetta Ufficiale, al lordo di sconti nascosti o condizioni negoziali confidenziali.
2. Per farmaci non ancora rimborsati in Italia, sono stati usati i prezzi disponibili in altri Paesi europei, o in US, seguendo le dichiarazioni pubbliche dell'Azienda relative al prezzo.
3. Per le terapie di cui non sono disponibili fonti dedicati, si è usato il proxy di terapie già approvate con dati epidemiologici simili.

Di seguito il dettaglio del prezzo usato per singola malattia.

Tabella 38: Prezzi/trattamento inseriti nel modello e rationale. Le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia

	PATOLOGIA	COSTO DEL TRATTAMENTO (EX FACTORY LORDO)	RAZIONALE-FONTE
1	ADA-SCID	596.000 €	Prezzo GU Strimvelis
2	GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNI AD ALTO RISCHIO	149.000 €	Prezzo GU Zalmoxis
3	FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD	60.000 €	Prezzo rimborsato in Spagna
4	LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
5	LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
6	DISTROFIE RETINICHE	345.000 €	Prezzo rimborsato in Germania per occhio
7	β-TALASSEMIA	1,575 milioni € in 5 anni: 315.000 €/anno	Prezzo e condizioni US proposti dall'azienda [239]
8	ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SMA1)	1,936 milioni € in 5 anni: 387.290 €/anno	Prezzo e condizioni US, proposto dall'azienda (tasso di cambio 0,91) [240]
9	EMOFILIA A	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
10	EMOFILIA B	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
11	MIELOMA MULTIPLO	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
12	ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)	1,575 milioni € in 5 anni: 315.000 €/anno	Prezzo Zynteglo in US, essendo della stessa Azienda
13	LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)	596.000 €	Prezzo GU Strimvelis
14	DEFICIT DELL'ENZIMA AADC	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
15	DISTROFIA DI DUCHENNE	320.000 €	Prezzo GU Kymriah
16	MALATTIA DI STARGARDT	320.000 €	Prezzo GU Kymriah

7.3 ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA DELLE ATMP PER IL PERIODO 2019-2024

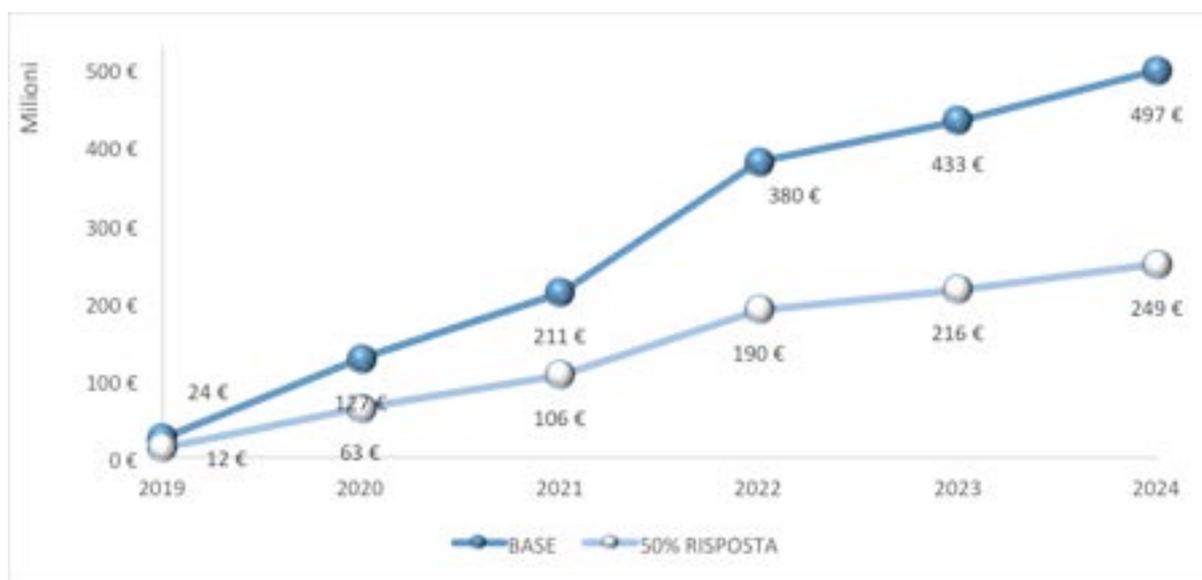
Il presente modello analizza l'impatto delle ATMP previste nell'orizzonte temporale 2019-2024, espresso come fatturato ex-factory al lordo di sconti e condizioni negoziali. A questo scopo va ricordato, come rilevato nell'analisi degli altri Paesi Europei, che in diversi Paesi vigono accordi confidenziali legati al rimborso di queste terapie.

Sicuramente le ATMP richiedono, per le loro peculiarità, meccanismi innovativi di rimborso, come avvenuto per le prime CAR-T in Italia, per cui è stato negoziato uno schema di payment at result.

Pertanto, il modello confronterà lo scenario base (A) con uno scenario payment at result (B), in cui si assume che il costo delle terapie si riduca del 50% a fronte di un outcome positivo, per semplicità pari al 50%.

7. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 6 ANNI

Figura 7: Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2019-2024, (scenario BASE-A) e (payment at result-B).



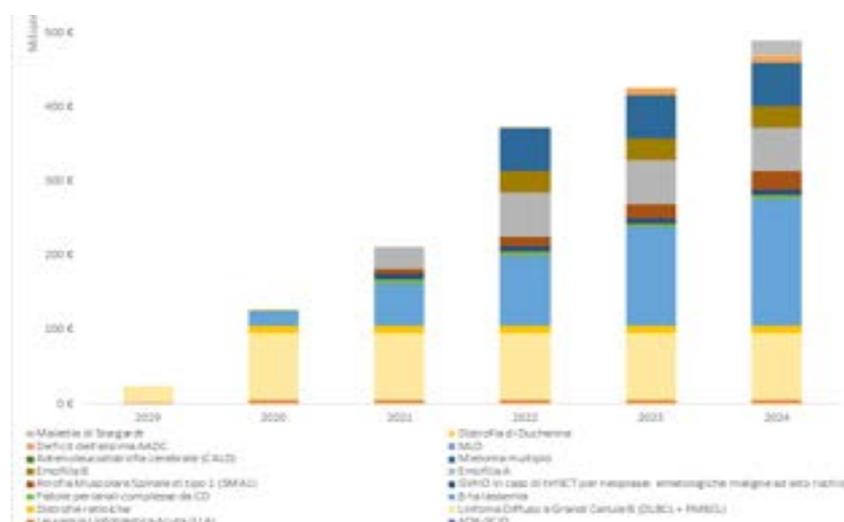
Nel caso base, la spesa incrementale per ATMP passa dalla previsione di 24 milioni di € nel 2019, a 497 milioni nel 2023; nello scenario payment at result, il valore della spesa viene dimezzato.

Va notato che per tutti i farmaci è stata considerata una spesa del farmaco calcolata su base annuale, tranne quelli per la β -talassemia e la SMA1 per i quali è stato applicato un modello di pagamento della terapia suddiviso su 5 anni, come anticipato dall'Azienda e applicato in US.

Questo modello di rimborso riduce quindi l'effetto della spesa sul primo anno, a fronte di un prolungamento nei 4 anni successivi, che, se associato al controllo sul mantenimento del beneficio, potrebbe garantire di pagare solo a fronte del risultato mantenuto nel tempo.

Le tabelle Tabella 38 e Tabella 39 mostrano il dettaglio della spesa complessiva per area terapeutica. L'incremento di spesa principale avviene tra il 2021 e 2022, a fronte della disponibilità di terapie con popolazioni superiori a quelle attualmente disponibili, in particolare beta-talassemia ed emofilia.

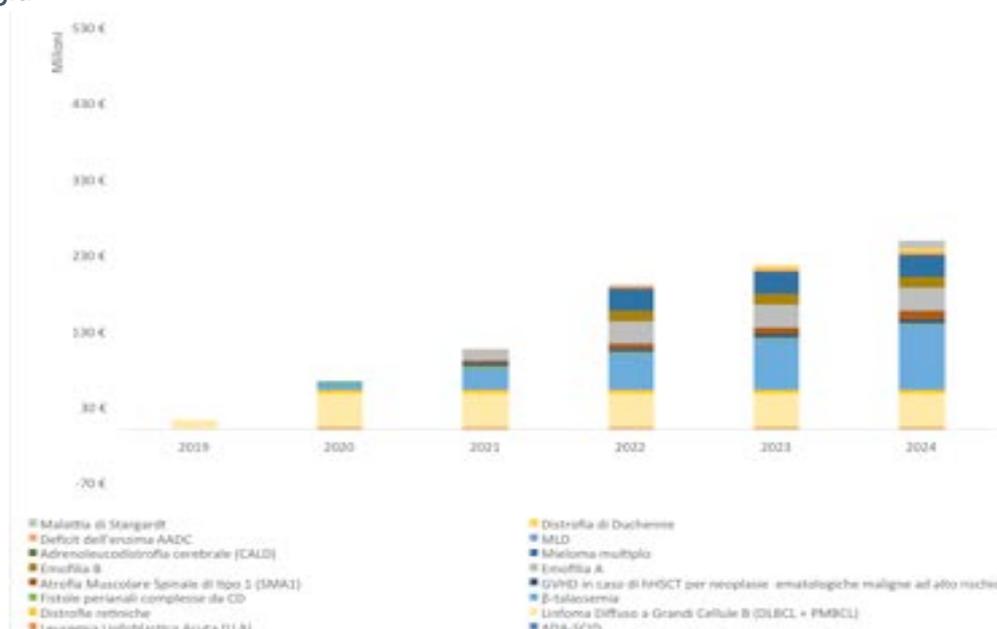
Tabella 39: Dettaglio dei costi per lo scenario BASE con un tasso di risposta al trattamento del 100%. Nella tabella, le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia



7. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 6 ANNI

BASE	2019	2020	2021	2022	2023	2024
TOT	24.276.000 €	126.936.000 €	211.291.634 €	380.034.267 €	432.670.901 €	497.467.534 €
ADA-SCID	596.000 €	596.000 €	596.000 €	596.000 €	596.000 €	596.000 €
GVHD IN CASO DI HSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNHE AD ALTO RISCHIO			7.599.000 €	7.599.000 €	7.599.000 €	7.599.000 €
FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD		3.060.000 €	6.060.000 €	6.060.000 €	6.060.000 €	6.060.000 €
LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA (ALL)	1.280.000 €	5.120.000 €	5.120.000 €	5.120.000 €	5.120.000 €	5.120.000 €
LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	22.400.000 €	89.600.000 €	89.600.000 €	89.600.000 €	89.600.000 €	89.600.000 €
DISTROFIE RETINICHE		9.660.000 €	9.660.000 €	9.660.000 €	9.660.000 €	9.660.000 €
β-TALASSEMIA		18.900.000 €	56.700.000 €	94.500.000 €	132.300.000 €	170.100.000 €
ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SMA1)			6.196.634 €	12.393.267 €	18.589.901 €	24.786.534 €
EMOFILIA A			29.760.000 €	59.200.000 €	59.200.000 €	59.200.000 €
EMOFILIA B				28.800.000 €	28.800.000 €	28.800.000 €
MIELOMA MULTIPLO				57.600.000 €	57.600.000 €	57.600.000 €
ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)				630.000 €	630.000 €	630.000 €
LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)				596.000 €	596.000 €	596.000 €
DEFICIT DELL'ENZIMA AADC				7.680.000 €	7.680.000 €	7.680.000 €
DISTROFIA DI DUCHENNE					8.640.000 €	8.640.000 €
MALATTIA DI STARGARDT						20.800.000 €

Tabella 40 Dettaglio dei costi assumendo un tasso di risposta al trattamento del 50%. Nella tabella, le patologie sono ordinate per data del CHMP del primo farmaco approvato per quella patologia



7. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 6 ANNI

TASSO DI RISPOSTA 50%	2019	2020	2021	2022	2023	2024
TOT	12.138.000 €	63.468.000 €	105.645.817 €	190.017.134 €	216.335.450 €	248.733.767 €
ADA-SCID	298.000 €	298.000 €	298.000 €	298.000 €	298.000 €	298.000 €
GVHD IN CASO DI HHSCT PER NEOPLASIE EMATOLOGICHE MALIGNHE AD ALTO RISCHIO			3.799.500 €	3.799.500 €	3.799.500 €	3.799.500 €
FISTOLE PERIANALI COMPLESSE DA CD		1.530.000 €	3.030.000 €	3.030.000 €	3.030.000 €	3.030.000 €
LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA (ALL)	640.000 €	2.560.000 €	2.560.000 €	2.560.000 €	2.560.000 €	2.560.000 €
LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL + PMBCL)	11.200.000 €	44.800.000 €	44.800.000 €	44.800.000 €	44.800.000 €	44.800.000 €
DISTROFIE RETINICHE		4.830.000 €	4.830.000 €	4.830.000 €	4.830.000 €	4.830.000 €
β-TALASSEMIA		9.450.000 €	28.350.000 €	47.250.000 €	66.150.000 €	85.050.000 €
ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI TIPO 1 (SMA1)			3.098.317 €	6.196.634 €	9.294.950 €	12.393.267 €
EMOFILIA A			14.880.000 €	29.600.000 €	29.600.000 €	29.600.000 €
EMOFILIA B				14.400.000 €	14.400.000 €	14.400.000 €
MIELOMA MULTIPOLO				28.800.000 €	28.800.000 €	28.800.000 €
ADRENOLEUCODISTROFIA CEREBRALE (CALD)				315.000 €	315.000 €	315.000 €
LEUCODISTROFIA METACROMATICA (MLD)				298.000 €	298.000 €	298.000 €
DEFICIT DELL'ENZIMA AADC				3.840.000 €	3.840.000 €	3.840.000 €
DISTROFIA DI DUCHENNE					4.320.000 €	4.320.000 €
MALATTIA DI STARGARDT						10.400.000 €

Il modello presenta dei limiti:

- Benché sia stata condotta un'analisi accurata nell'identificazione delle ATMP più rilevanti, queste non sono esaustive della pluralità di ATMP in fase di sviluppo.
- Esiste incertezza legata alla data di immissione in commercio delle ATMP sia per quanto riguarda l'approvazione EMA che per il processo di rimborsabilità in Italia
- I prezzi stimati per i farmaci sono prezzi ex factory al lordo di sconti o meccanismi di rimborso confidenziali
- Il modello non tiene in considerazione i costi diretti o indiretti correlati alla terapia e all'impatto organizzativo, né eventuali riduzioni di altre terapie che le ATMP vanno a sostituire (es per mieloma multiplo, beta talassemia...).

Per quanto riguarda la predittività del modello, si segnala che nel primo report per il 2019 era prevista una spesa lorda complessiva pari a 44 milioni di €, mentre la proiezione attuale è di 22 milioni di €. Lo scostamento è principalmente dovuto al ritardo di approvazione delle CAR-T nelle due indicazioni, e di Luxturna, rispetto a quanto previsto nel primo report, mentre il prezzo stimato per le CAR-T, pari al prezzo già disponibile in Germania lo scorso anno, è stato confermato. Il terzo elemento di differenza è legato al mercato delle terapie GVH, che ha visto il ritiro di Zalmoxis e il ritardo nella sottomissione ad EMA del secondo farmaco di oltre un anno.

Tutto ciò comprova la grande difficoltà di mettere in commercio ATMP che hanno lo scopo di cambiare radicalmente la storia della malattia, ma risentono di tassi di rischio elevati prima di portare in commercio terapie efficaci e sicure.

8. CONCLUSIONI E PROPOSTE

LE ATMP rappresentano un'importante innovazione nella storia della medicina, e la ricerca in questo campo ha avuto un'espansione esponenziale, nonostante ricorra un tasso di rischio e di fallimenti molto superiore alla ricerca di farmaci tradizionali, se si pensa che 5 terapie sulle 14 approvate sono state ritirate dal commercio da parte delle aziende produttrici, per ragioni legate alla commercializzazione.

Se l'Italia in questo campo ha rappresentato l'eccellenza avendo registrato le prime 3 ATMP su 4 approvate da EMA, e avendo approvato diverse terapie ben prima di altri Paesi europei, oggi sta riducendo il suo peso relativo, sia in termini di ricerca che di accesso al mercato.

Tutto ciò dimostra come la complessità nella ricerca e nella produzione delle ATMP richiedono sforzi combinati da parte di tutti gli stakeholder. Si ricordi ad esempio quanto fatto in UK, in cui il Governo ha deciso di investire strategicamente nelle ATMP per farle diventare motivo di attrazione di investimenti internazionali.

In questo report sono state analizzate le ATMP sotto diversi profili, dall'assetto regolatorio, all'accesso, alla disponibilità di risorse, alle tematiche brevettuali, all'impatto organizzativo, all'impatto sulla spesa, in parte aggiornando le analisi effettuate nel primo report, in parte affrontando tematiche nuove ed emergenti.

Tra i diversi aspetti affrontati, va sottolineato quello dei modelli di gestione delle terapie avanzate, su cui è stato realizzato un focus particolare sulle CAR-T che rappresentano il primo vero caso di impiego delle ATMP su popolazioni un po' più allargate rispetto alle precedenti ATMP. Queste terapie rappresentano una case history importante di cui fare tesoro, perché hanno richiesto, ancor più che una convergenza sulla coerenza tra valore e costo e la negoziazione di un accordo condizionato all'esito, un'attenta valutazione delle condizioni organizzative necessarie per un'appropriata gestione di tali terapie ed un'integrazione tra AIFA, Regioni (ed Aziende sanitarie) e Imprese molto più strutturata rispetto al passato.

Sulla base dei dati analizzati, il gruppo di ricerca ritiene importante proporre come spunto di discussione i seguenti elementi:

- 1. Possibile istituzione di un gruppo di lavoro o tavolo permanente che coinvolga pubblico, privato e Stakeholder interessati, per condividere e rendere prospetticamente più sistematiche le azioni finora implementate, valutando in anticipo, mediante horizon scanning, i cambiamenti organizzativi determinati dalle ATMP, in tutte le patologie coinvolte e considerando sia le terapie cellulari sia quelle geniche, sia quelle di ingegneria tissutale.**
- 2. Interazione con gli enti decisori per la soluzione delle problematiche legate alla valutazione degli studi clinici autorizzativi (anche mediante eventuali scientific advice) allo scopo di accelerare i processi di accesso per i pazienti alle terapie innovative. Prevedere, considerando i suggerimenti di letteratura sull'HTA applicata alle ATMP, iniziative di early dialogue anche su elementi di valore nella prospettiva del paziente e della società nel suo complesso e degli effetti attesi di lungo periodo.**
- 3. Individuazione di modalità innovative di rimborso flessibili in funzione del tipo di ATMP e del tipo di patologia, che considerino il frequente disallineamento temporale tra costo sostenuto e benefici / costi evitati.**
- 4. Necessità di maggiore coinvolgimento della politica in termini di pianificazione strategica per attrarre investimenti di ricerca e produzione in Italia, facendo leva sull'eccellenza dei centri italiani, e mantenere nel tempo l'attrattività dell'Italia anche sugli studi di sviluppo clinico.**
- 5. Investimenti in formazione (i) degli studenti delle aree medico-scientifiche sulle caratteristiche delle ATMP e (ii) a supporto della ricerca nelle aree inerenti a questo settore, inclusa l'attività di technology transfer.**

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Jonsson, B., et al., Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ*, 2019. 20(3): p. 427-438.
2. Drummond, M.F., et al., Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Health*, 2019. 22(6): p. 661-668.
3. Garrison, L.P., et al., Value-Based Pricing for Emerging Gene Therapies: The Economic Case for a Higher Cost-Effectiveness Threshold. *J Manag Care Spec Pharm*, 2019. 25(7): p. 793-799.
4. Hettle, R., et al., The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess*, 2017. 21(7): p. 1-204.
5. Marsden G, Towse A, Pearson SD, et al. Gene Therapy: Understanding the Science, Assessing the Evidence, and Paying for Value. Research Paper, OHE&ICER March 2017. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ohe.org/publications/gene-therapy-understanding-science-assessing-evidence-and-paying-value>
6. List of products granted eligibility to PRIME (XLSX/109.74 KB) (updated). Last updated: 25/09/2019. EMA/512657/2016. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>.
7. Il messaggero. Molmed, ritira autorizzazione condizionata al commercio di Zalmoxis. 10 Ottobre 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ilmessaggero.it/economia/news/molmed_ritira_autorizzazione_condizionata_al_commercio_di_zalmoxis-4789409.html.
8. European Medicines Agency. ChondroCelect (characterised viable autologous cartilage cells expanded ex vivo expressing specific marker proteins). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelect>.
9. European Medicines Agency. Glybera (alipogene tiparvovec). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>.
10. European Medicines Agency. Maci (matrix-applied characterised autologous cultured chondrocytes). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mac>.
11. European Medicines Agency. Provenge (autologous peripheral-blood mononuclear cells activated with prostatic acid phosphatase granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (sipuleucel-T)). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provenge>.
12. European Medicines Agency. Holoclar (ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclar>.
13. European Medicines Agency. Imlygic (talimogene laherparepvec). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imlygic>.
14. European Medicines Agency. Strimvelis (autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>.
15. European Medicines Agency. Zalmoxis (allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor (LNGFR) and the herpes simplex 1 virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2)). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zalmoxis>.
16. European Medicines Agency. Spherox (spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spherox>.
17. European Medicines Agency. Alofisel (darvadstrocel). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel>.
18. European Medicines Agency. Kymriah (tisagenlecleucel) [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah#>.
19. European Medicines Agency. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>.
20. European Medicines Agency. Luxturna (voretigene neparvovec) [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>.
21. European Medicines Agency. Zynteglo (Autologous CD34+ cells encoding A-T87Q-globin gene) [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>.
22. European Medicines Agency. Guide to information on human medicines evaluated by EMA - What the Agency publishes and when 2015 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-information-human-medicines-evaluated-european-medicines-agency-what-agency-publishes-when_en.pdf.
23. Hecken J. ATMP im GBA zwischen AMNOG und Methodenbewertung 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.mdk-wl.de/fileadmin/MDK-Westfalen-Lippe/user_upload/Hecken_atmp_im_g-ba.pdf.
24. Cassel D, Ulrich V. AMNOG-Daten 2018 - Funktionsweise und Ergebnisse der Preisregulierung für neue Arzneimittel in Deutschland: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI); 2018 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.bpi.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Publikationen/AMNOG-Daten/AMNOG-Daten-2018.pdf.
25. Theidel, U. and J.M. von der Schulenburg, Benefit assessment in Germany: implications for price discounts. *Health Econ Rev*, 2016. 6(1): p. 33.
26. GKV-Spitzenverband. Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V 2016 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/pharmazeutische_unternehmer/Rahmenvereinbarung_130b_Abs_9_SGB_V_2016.pdf.
27. GKV-Spitzenverband. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drq_system/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub.jsp.
28. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (INEK GmbH). Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.g-drug.de/G-DRG-System_2019/Neue_Untersuchungs_und_Behandlungsmethoden_NUB.
29. The National Institute for Health and Care Excellence. Strimvelis for treating adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency 2018 [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst7/resources/strimvelis-for-treating-adenosine-deaminase-deficiency-severe-combined-immunodeficiency-pdf-1394905926085>.
30. Paul-Ehrlich-Institut. Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien-node.html>.
31. Paul-Ehrlich-Institut. Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products - Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise Langen 2012. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/pu/innovationsbuero/broschuere-atmp.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>.
33. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 [status: 01.08.2019]. 2019.
34. G-BA Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/#stellungnahmen>.
35. G-BA Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/>.
36. G-BA Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagene-Ciloleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/408/>.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagene-Ciloleucel. 2019 [cited 2019 agosto]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG.pdf.
39. Greiner W, Witte J, Gensorowsky D, Storm A. AMNOG-Report 2019 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Schwerpunkt: Höchstpreise für ein Mehr an Lebensqualität? 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/333843921_AMNOG-Report_2019_Nutzenbewertung_von_Arzneimitteln_in_Deutschland_Schwerpunkt_Hochstpreise_fur_ein_Mehr_an_Lebensqualität.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/gsv.html>.
41. Jorgensen, J. and P. Kefalas, Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *J Mark Access Health Policy*, 2015. 3.
42. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union [press release]. 29.06.2018.
43. Deiters B. Novartis Pharma GmbH und GWQ ServicePlus AG schließen Vertrag über ein innovatives Erstattungsmodell für die CAR-T-Zelltherapie 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/novartis-gwq-car-t-zelltherapie-06-03-2019_5178.
44. Müller C. Neue Therapien - Erster Rabattvertrag zu Yescarta. *Pharmazeutische Zeitung*; 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/erster-rabattvertrag-zu-yescarta/>.
45. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. Protokoll der gemeinsamen Sitzung der Sektionen Stammzelltransplantation & Zelltherapie und präparative & therapeutische Apherese 2018 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://dgti.de/fileadmin/docs/fileserver/sektionen/Immunhaematologie_und_Immunogenetik/ProtokollStammzelltransplantation_Zelltherapie_und_Praeparative_therapeutische_Apherese_19-10-2018.pdf.
46. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Informationsanfrage CAR-T-Zentren. In: Xcenda GmbH, editor. 2019.
47. Brockis E., Marsden G., Cole A. and Devlin N.. A Review of NICE Methods Across Health Technology Assessment Programmes: Differences, Justifications and Implications. Office of Health Economics. April 2016. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ohe.org/system/files/private/publications/NICE%20HTA%20methods%20RFP%20FINAL_0.pdf
48. NICE. Strimvelis for treating adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency. Highly specialised technologies guidance [HST7]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst7>.
49. NICE. Voretigene neparvovec for treating inherited retinal dystrophies caused by RPE65 gene mutations. Highly specialised technologies guidance [HST11]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11>.
50. NICE. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Technology appraisal guidance [TA567]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA567>.
51. NICE. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years Technology appraisal guidance [TA554]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554>.
52. NICE. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies Technology appraisal guidance [TA559]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559>.
53. NICE. Zynteglo for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia ID968 In development [GID-TA10334]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10334>.
54. NICE. Onasemnogene aberparovect for treating spinal muscular atrophy type 1 [ID1473]. In development [GID-HST10026]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026>.
55. NICE. Darvadstrocel for treating complex perianal fistulas in Crohn's disease Technology appraisal guidance [TA556]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta556>.
56. NICE. Holoclar for treating limbal stem cell deficiency after eye burns Technology appraisal guidance [TA467]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta467>.
57. NICE. Talimogene laherparepvec for treating unresectable metastatic melanoma Technology appraisal guidance [TA410]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta410>.
58. NICE. Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. Technology appraisal guidance [TA508]. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta508/documents/html-content-2>.
59. NHS England. SCHEDULE 2 – THE SERVICES - Service Specification No: 1700995 (draft interim). Interim specification for the delivery of Axicabtagene Ciloleucel Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR T) Therapy. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/12/Axicabtagene-Ciloleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-T-Cell-CAR-T-Therapy-for-the-treatment-of-adult-patients-wit.pdf>.
60. NHS England. SCHEDULE 2 – THE SERVICES - Service Specification No: 1701005 (draft interim). Interim specification for the delivery of Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR T) Therapy. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/12/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-T-Cell-CAR-T-Therapy-for-ALL-and-DLBCL.pdf>.
61. UK resident population: mid-year estimates (Qly data interpolated). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ons.gov.uk/economy/grossdomesticproductgdp/timeseries/eba/qna>.
62. Guidance. Cell and gene therapy: develop new treatments in the UK. Dept for International Trade, Life Science Organisation. 18 October 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/cell-and-gene-therapy-develop-new-treatments-in-the-uk/cell-and-gene-therapy-develop-new-treatments-in-the-uk>.
63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Response to Consultation on IMI Advanced Therapies Concept Paper. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.imi.europa.eu/sites/default/files/archive/uploads/>

- documents/ATMPconsultation2016/ATMPresponse_Org_NICE.pdf.
64. HAS (Haute Autorité de santé). HOLOCLAR (cellules souches limbiques autologues amplifiées), cellules souches pour transplantation autologue. Avis de la CT du 20 juillet 2016. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2661389/fr/holoclar-cellules-souches-limbiques-autologues-amplifiees-cellules-souches-pour-transplantation-autologue.
65. HAS (Haute Autorité de santé). ZALMOXIS (lymphocytes T génétiquement modifiés), antinéoplasique. Avis de la CT du 09 janvier 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2899636/fr/zalmoxis-lymphocytes-t-genetiquement-modifies-antineoplasique.
66. HAS (Haute Autorité de santé). ALOFISEL, (darvadstrocel), thérapie cellulaire. Avis de la CT du 06 février 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2904636/fr/alofisel-darvadstrocel-therapie-cellulaire.
67. HAS (Haute Autorité de santé). KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LDGCB). Avis de la CT du 12 décembre 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lgcb.
68. HAS (Haute Autorité de santé). KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LAL). Avis de la CT du 12 décembre 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lal.
69. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). KYMRIAH 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/KYMRIAH-1-2-x-106-nsbp-6-x-108-nsbp-cellules-dispersion-pour-perfusion>.
70. HAS (Haute Autorité de santé). YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19. Avis de la CT du 05 décembre 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19.
71. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). YESCARTA, 1 x 10⁶ - 2 x 10⁶ cellules/ kg dispersion pour perfusion. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/YESCARTA-1-x-106-nsbp-2-x-106-nsbp-cellules-kg-dispersion-pour-perfusion>.
72. HAS (Haute Autorité de santé). LUXTURNA. Avis de la CT du 03 avril 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://webzine.has-sante.fr/jcms/c_2964759/fr/luxturna.
73. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). LUXTURNA 5 x 10¹² génomes de vecteur/mL, solution à diluer injectable. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/LUXTURNA-5-x-1012-nsbp-genomes-de-vecteur-ml-solution-a-diluer-injectable>.
74. HAS (Haute Autorité de santé). YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19. CANCEROLOGIE - Nouveau médicament. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 22 févr. 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19-lal.
75. HAS (Haute Autorité de santé). KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LAL). CANCEROLOGIE - Nouveau médicament. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 22 févr. 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lal.
76. HAS (Haute Autorité de santé). KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LDGCB). CANCEROLOGIE - Nouveau médicament. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 22 févr. 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lgcb.
77. HAS (Haute Autorité de santé). KYMRIAH (tisagenlecleucel), anti-CD19 CAR T. ONCOLOGY - New medicinal product OPINIONS ON DRUGS - Posted on Feb 22 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/en/kymriah-tisagenlecleucel-anti-cd19-car-t.
78. AVIS D'EFFICIENCE. YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel). Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. GILEAD Date de validation par la CEESP: 15 janvier 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/yescarta_20190225_avis_efficiency.pdf.
79. Legifrance.gouv.fr. JORF n°0085 du 10 avril 2019. texte n° 21. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/3/28/SSAH1909328A/jo/texte>.
80. ISCIII. LIBRO BLANCO DE LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA. 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/01/08/LibroBlancoTerapiaCelularSpain.pdf>.
81. Ministerio de Presidencia R con las C e igualdad. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-6277.
82. AEMPS. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>.
83. Ministerio de Sanidad C y BS. Comisión Interministerial de precios de medicamentos y productos sanitarios. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>.
84. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial Del Es. 2015. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343.
85. Diariofarma. Precios notificados: cada año hay más y con mayor diferencia sobre el real [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.diariofarma.com/2019/02/12/precios-notificados-cada-ano-hay-mas-y-con-mayor-diferencia-sobre-el-real>.
86. Gimenez E, Badia X, Gil A, Espinosa C. Innovative Contracting in Spain (2010-2016). Getting More "IN." Value in Health Volume 19, Issue 7, November 2016, Page A499.
87. Espín J, Oliva J, Rodríguez-Barríos JM. Esquemas innovadores de mejora del acceso al mercado de nuevas tecnologías: los acuerdos de riesgo compartido/innovative patient access schemes for the adoption of new technology: risk-sharing agreements. Gaceta Sanitaria, Volume 24, Issue 6, November–December 2010, Pages 491–497.
88. Gaceta Médica. Los cuatro objetivos de Valtermed. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.gacetamedica.com/newsletter/gaceta-medica/los-cuatro-objetivos-de-valtermed-XB1892330>.
89. El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Bot PLUS. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://botplusweb.portalafarma.com/>.
90. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf>.
91. Redacción medica. CART: Sanidad publica el primer informe de posicionamiento terapéutico [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/ministerio-sanidad/cart-sanidad-publica-el-primer-informe-de-posicionamiento-terapeutico-9380>.
92. Redacción medica. España, pionera en CART: aprueba la financiación de Yescarta (Gilead). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/espana-pionera-en-cart-aprueba-la-financiacion-de-yescarta-gilead-2967>.
93. ISCIII. TERCEL | Red de Terapia Celular. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.red-tercel.com/tercel_quienes_somos.asp.
94. ACUERDOS DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS. SESIÓN 193 DE 12 DE JULIO DE 2019. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_1932_med.pdf.
95. Acta Sanitaria. Chiesi y HM Hospitales ofrecerán un medicamento con células madre [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.actas sanitaria.com/chiesi-hm-hospitales-celulas-madre/>.
96. Ministerio de Sanidad C y BS. PLAN DE ABORDAJE DE LAS TERAPIAS AVANZADAS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD: MEDICAMENTOS CAR. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf.
97. Ministerio de Sanidad C y BS. Terapias Avanzadas. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm.
98. Población residente en España. Datos de 1 de enero de 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=uliDatos&iidp=1254735572981.
99. Ministerio de Sanidad C y BS. Criterios y estándares para la designación de centros para utilización de CAR-T en Linfoma Difuso de Células B grandes recidivante o refractario y en Leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria en el sistema nacional de salud [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20190304_Criterios_Estandares_Desig_Centros_CAR_T.pdf.
100. Diariofarma. "Hemos co-creado un modelo con el Ministerio para introducir el CAR-T" [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.diariofarma.com/2019/04/23/hemos-co-creado-un-modelo-con-el-ministerio-para-introducir-el-car-t>.
101. Ministerio de Ciencia I y U. Instituto de Salud Carlos III [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.isciii.es/QuienesSomos/Paginas/QuienesSomos.aspx>.
102. ONT. Organización Nacional de Trasplantes [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.ont.es/Paginas/Home.aspx>.
103. DETERMINA 3 febbraio 2017 Classificazione, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano "Holodan". (Determina n.46 del 24-02-2017). [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-02-24&atto.codiceRedazionale=17A01287.
104. DETERMINA 26 luglio 2016 Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Strimvelis». (Determina n. 1028/2016). (16A05546) (GU Serie Generale n.178 del 01-08-2016). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/08/01/16A05546/sg>.
105. DETERMINA 29 gennaio 2018. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zalmoxis». (Determina n. 139/2018). (18A00972) (GU Serie Generale n.37 del 14-02-2018). [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-02-14&atto.codiceRedazionale=18A00972&isAnonimo=false&normativi=false&tipoVigenza=originari&tipoSerie=serie_generale¤tPage=1.
106. DETERMINA 17 settembre 2018 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Alofisel». (Determina n. 1438/2018). (18A06269) (GU Serie Generale n.234 del 08-10-2018). [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2018-10-08&atto.codiceRedazionale=18A06269&isAnonimo=false&normativi=false&tipoVigenza=originario&tipoSerie=serie_generale¤tPage=1.
107. DETERMINA 7 agosto 2019. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Kymriah». (Determina n. 1264/2019). (19A05147) (GU Serie Generale n.188 del 12-08-2019). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/08/12/19A05147/sg>.
108. Esiti – Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) riunione del 24,25,26 settembre 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/983463/Esiti_24-25-26_Set_2019.pdf/d18d5ed7-0414-49da-a0fb-4b242478e323.
109. Esiti Settore HTA ed economia del farmaco CTS dell'11, 12 e 13 Settembre 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/963966/Esiti_HTA_CTS_11-13_set2019.pdf/c9cfe8a-ddd0-8bc8-c4f1-54c3f3028364.
110. Bollettino SIFO. Managed Entry Agreements: procedura di rimborso. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.bollettinosifo.it/r.php?v=2598&a=26748&f=329644&f=allegati/02598_2016_06/fulltext/07_E%920Lege.pdf.
111. Osservatorio Terapie Avanzate. CAR-T: arrivano i nomi dei primi centri accreditati in Italia. 11 Ottobre 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.osservatorieterapieavanzate.it/regolatorio/car-t-arrivano-i-nomi-dei-primi-centri-accreditati-in-italia>.
112. Accredimento JACIE: cos'è e come ottenerlo. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.scienzaearte.it/salute/accredimento-jacie-cose-e-come-ottenerlo/>.
113. JACIE Accreditation Guide. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/JACIE_Welcome_Guide_2014.pdf.
114. Campania. Decreto n. 99 del 14.12.2018 (BURC n. 95 del 19 Dicembre 2018). Piano triennale 2019-2021 di sviluppo e riqualificazione del servizio sanitario campano ex art. 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 19'. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.santagadadegoti.net/problematika_po_sant-alfonso/27-12-18_piano-triennale.pdf.
115. Umbria. Deliberazione di Giunta Regionale 17.05.2019, n. 681. Individuazione del centro regionale per il trattamento di pazienti con terapie geniche CAR-T. Determinazioni.
116. Emilia Romagna. Deliberazione di Giunta Regionale del 08.07.2019, n. 1134. Disposizioni in ordine alla disciplina del trattamento di pazienti con terapie CAR-T nella Regione Emilia-Romagna. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://bur.regione.emilia-romagna.it/dettaglio-inserzione?i=24bb46a6a73c443f982282ea47d4f258>.
117. Toscana. Delibera n. 1095 del 27.08.2019. Individuazione dei centri Regionali per il trattamento di pazienti con terapia avanzate CAR-T. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5227560&nomeFile=Delibera_n.1095_del_27-08-2019.

118. Sicilia. Decreto Assessoriale del 4.09.2019, n.1763. Individuazione dei Centri regionali prescrittori di terapie CAR-T. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Infoedocumenti/PIR_DecretiAssessoratoSalute/PIR_DecretiAssessoriali/PIR_DecretiAssessorialianno2019/D.A.%20%20N.%201763.pdf.
119. Veneto. Deliberazione di Giunta Regionale n. 1317, 10.09.2019. Trattamento dei pazienti affetti da patologie tumorali eleggibili alla terapia genica CAR-T ed individuazione della struttura da candidare quale centro di eccellenza per lo sviluppo di una rete nazionale in grado di effettuare attività di ricerca, produzione e trattamento dei pazienti affetto da patologie tumorali eleggibili alla terapia genica CAR-T: Ospedale di Vicenza dell'Azienda Ulss 8 Berica. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://bur.regione.veneto.it/BurServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=403261>.
120. Calabria. Decreto Dirigenziale del 12.09.2019, n. 10966. Individuazione del centro trapianti midollo osseo del G.O.M. di Reggio Calabria quale centro di riferimento regionale per l'erogazione della terapia con CAR-T secondo i criteri definiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco.
121. Friuli Venezia Giulia. Deliberazione di Giunta Regionale 27.09.2019, n. 1629. Individuazione dei centri regionali per il trattamento di pazienti con terapie geniche antitumorali CAR-T.
122. Adnkronos. Tumori, 10 centri italiani pronti per Car-T. 03 settembre 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.adnkronos.com/salute/medicina/2019/09/03/tumori-centri-italiani-pronti-per-car_k007sQMSwqllJcyJf5f10.html?refresh_ce.
123. Popolazione italiana residente al 1° gennaio. Dato ISTAT. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1.
124. Determinazione dirigenziale 01.08.2019, n. 14293. Costituzione commissione di esperti in attuazione della dgr 1134 dell'8 luglio 2019 - disposizioni in ordine alla disciplina del trattamento dei pazienti con terapie car-t nella Regione Emilia-Romagna - ai sensi dell'art. 40 della l.r. 43/2001.
125. Determina Dirigenziale N. 547 del 29/05/2019. Determina del Direttore Generale N. 108 del 27/06/2019. Procedura sotto soglia per la fornitura, mediante RDO MEPA n. 2315729 con invito aperto, di un servizio di supporto specialistico triennale, finalizzato al mantenimento della certificazione JACIE e all'ottenimento dell'autorizzazione alla somministrazione delle terapie a base di car-t cells. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.google.com/search?q=Procedura+sotto+soglia+per+la+fornitura+%2C+mediante+RDO+MEPA+n.+2315729+con+invito+aperto+%2C+di+un+servizio+di+supporto+specialistico+triennale+%2C+finalizzato+al+mantenimento+di+della+certificazione+JACIE+e+all%27ottenimento+del%27autorizzazione+alla+somministrazione+di+medicazioni+di+supporto+specialistico+triennale+%2C+finalizzato+al+mantenimento+di+della+certificazione+JACIE+e+all%27ottenimento+del%27autorizzazione+alla+somministrazione+delle+terapie+a+base+di+car-t+cells&rlz=1C1DIMC_enIT850IT850&oeq=Procedura+sotto+soglia+per+la+fornitura+%2C+mediante+RDO+MEPA+n.+2315729+con+invito+aperto+%2C+di+un+servizio+di+supporto+specialistico+triennale+%2C+finalizzato+al+mantenimento+di+della+certificazione+JACIE+e+all%27ottenimento+del%27autorizzazione+alla+somministrazione+delle+terapie+a+base+di+car-t+cells&qs=chrome.69157.290j78Sourceid=chrome&ie=UTF-8.
126. Deliberazione della Giunta Regionale n. 477 del 23.04.2019. Consorzio per la Ricerca Sanitaria - CORIS. Attribuzione delle funzioni di coordinamento generale in materia di raccolta, manipolazione, conservazione e distribuzione di cellule staminali e bioprodotto per terapie avanzate (Advanced Therapy Medicinal Products - ATMP). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://bur.regione.veneto.it/BurServices/Pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=393232>.
127. la Repubblica. CAR-T, ecco i primi centri che potranno trattare i pazienti. 08 ottobre 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.repubblica.it/dossier/salute/geni-contro-il-cancro/2019/10/08/news/car-t_identificati_i_primi_centri_accreditati_per_l_ erogazione_del_trattamento-237962621/?refresh_ce
<http://www.lacitta.eu/eventi/47541-ematologia-al-via-il-47-congresso-sie-italia-all-avanguardia-in-europa-e-nel-mondo-per-la-cura-dei-tumori-del-sangue.html>.
128. Comunicato n. 34, del 15 marzo 2019. Irccs, via al Gruppo di progetto per le terapie CAR-T [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=5162.
129. LEGGE 30 dicembre 2018, n. 145. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/12/31/302/s0/62/sq/pdf>.
130. Legge 17 dicembre 2018, n. 136. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 23 ottobre 2018, n. 119, recante disposizioni urgenti in materia fiscale e finanziaria. (18G00162) (GU Serie Generale n.293 del 18-12-2018). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/2018/12/18/18G00162/sq>.
131. Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome. n. 3606 - giovedì 9 maggio 2019. Sanità: Toma, intesa su riparto 4 miliardi per investimenti. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.regioni.it/newsletter/n-3606/del-09-05-2019/sanita-toma-intesa-su-riparto-4-miliardi-per-investimenti-19721/>.
132. XVIII LEGISLATURA. Allegato A. Seduta di Domenica 30 dicembre 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.camera.it/leg18/410?idSeduta=0106&tipo=documenti_seduta.
133. Ministero della salute. Relazione sull'attività del ministero a un anno dall'insediamento. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2869_allegato.pdf.
134. CAMERA DEI DEPUTATI. Giovedì 28 marzo 2019. XVIII LEGISLATURA. BOLLETTINO DELLE GIUNTE E DELLE COMMISSIONI PARLAMENTARI. Affari sociali (XII). Allegato 6: 5-01773 De Filippo: Iniziative per ampliare l'utilizzo del trattamento sperimentale «Car-T». Testo della risposta. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.camera.it/leg18/824?tipo=A&anno=2019& mese=03&giorno=28&view=filtered&commissione=12>.
135. Aboutpharma. Tumori, pronto il Piano per le terapie Car-T in Italia. 29 aprile 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=5162.
136. Aboutpharma. Dai nuovi target tumorali ai brevetti, ecco cosa prevede il Progetto Italia Car-T. 6 maggio 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.aboutpharma.com/blog/2019/05/06/dai-nuovi-target-tumoral-ai-brevetti-ecco-cosa-prevede-il-progetto-italia-car-t/>.
137. insalutene news. Tumori, sei gruppi lavoro per identificare nuovi target terapeutici. Al via Progetto Italia Car-T Cells. 4 maggio 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.insalutene.it/in-salute/tumori-sei-gruppi-lavoro-per-identificare-nuovi-target-terapeutici-al-via-progetto-italia-car-t-cells/>.
138. Tecnomedicina. Progetto Italia Car-T: sei gruppi lavoro da tumori solidi a brevetti. 3 maggio 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.tecnomedicina.it/progetto-italia-car-t-sei-gruppi-lavoro-da-tumori-solidi-a-brevetti/>.
139. Aboutpharma. Nessuna CAR-T di Stato è possibile (almeno per ora). Luglio | Agosto 2019 | N. 170. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.molmed.com/sites/default/files/2019-07/Car-T%20di%20stato.pdf>.
140. IOV. Cellule CAR-T: l'Istituto Oncologico Veneto tra i leader del progetto nazionale. 5 aprile 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://ioveneto.it/cellule-car-t-istituto-oncologico-veneto-tra-i-leader-del-progetto-nazionale/>.
141. Sole24Ore. Oncologia innovativa, al via un progetto pubblico con l'uso di cellule «Car T». 3 maggio 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.ilssole24ore.com/art/oncologia-innovativa-via-progetto-pubblico-l-uso-celle-car-t-AB4f9t8>.
142. European Commission - EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Volume IV - Good Manufacturing - Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. 2017 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf.
143. Jommi Claudio, M.P., Pharmaceutical Pricing Policies in Italy, in (Zaheer-Ud-Din Babar (ed.), Pharmaceutical Prices in the 21st Century, Springer, London, pp. 131-151., 2015.
144. AIFA. Farmaci innovativi. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>.
145. Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale. Gennaio-Dicembre 2018. Primo rilascio. 11.04.2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Monitoraggio_Spesa_gennaio-dicembre_2018_18.04.2019.pdf.
146. "Pugliesi al Bambin Gesù: la Regione costretta ad anticipare i farmaci", La Gazzetta del Mezzogiorno, 12/5/2018.
147. AIFA. Rapporto Nazionale OsMed 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976.
148. Aiuti, A., M.G. Roncarolo, and L. Naldini. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*, 2017. 9(6): p. 737-740.
149. European Medicines Agency. Strimvelis - Summary of product characteristics. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526134818/aux_134818_it.pdf.
150. ClinicalTrials.gov. 4 Studies found for: OTL-101. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=OTL-101&cntry=&state=&city=&dist=>.
151. Orchard Therapeutics. Adenosine deaminase severe combined immunodeficiency (ADA-SCID). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.orchard-tx.com/disease-areas-and-pipeline/medical-professionals/primary-immune-deficiencies>.
152. Telethon. ADA-SCID. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.telethon.it/ricerca-progetti/malattie-trattate/ada-scid>.
153. Zeiser, R. and B.R. Blazar. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377(22): p. 2167-2179.
154. Goopu, M. and J. Koreth. Better acute graft-versus-host disease outcomes for allogeneic transplant recipients in the modern era: a tacrolimus effect? *Haematologica*, 2017. 102(5): p. 806-808.
155. Committee for Advanced Therapies (CAT). 09 October 2019 EMA/CAT/556528/2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-cat-agenda-9-11-october-2019-meeting_en.pdf.
156. GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo). Report annuale di attività trapiantologica. Anno 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.gitmo.it/images/pdf/segreteria/Attivitrap2018.pdf>.
157. Ruutu, T., et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*, 2014. 49(2): p. 168-73.
158. TENDAS, A. Fofafes extracorporea come terapia di prima linea nel trattamento della GVHD cronica dopo trapianto allogenico di cellule staminali. *Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "TOR VERGATA"*, Dottorato di Ricerca in Ematologia [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/53822474.pdf>.
159. Dailey, F.E., et al. Review of stem cells as promising therapy for perianal disease in inflammatory bowel disease. *World J Transplant*, 2018. 8(4): p. 97-101.
160. European Medicines Agency. Alofisel - Summary of Product Characteristics. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_en.pdf.
161. Di Domenicantonio, R., et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in central Italy: a study based on health information systems. *Dig Liver Dis*, 2014. 46(9): p. 777-82.
162. AMICI ONLUS Associazione Nazionale - RASSEGNA STAMPA WORLD IBD DAY 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://amicitalia.eu/sites/default/files/Rassegna-Stampa-World-IBD-2018.pdf>.
163. Sciaudone, G., et al. Treatment of complex perianal fistulas in Crohn disease: infliximab, surgery or combined approach. *Can J Surg*, 2010. 53(5): p. 299-304.
164. L. Alessandrini, L.G. Papparella, M.C. Addari, I. Guadagni, C. Papi, A. Kohn. CLINICAL COURSE OF PERIANAL FISTULAS IN CROHN'S DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY. Abstracts of the 19th National Congress of Digestive Diseases / Digestive and Liver Disease 455 (2013) S55-S218. Available from: [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(13\)60266-2/abstract](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(13)60266-2/abstract).
165. Scanu, A.M., FISTOLE PERIANALI NELLA MALATTIA DI CROHN. ITER FORMATIVO IN COLOPROCTOLOGIA - CORSO AVANZATO E UPDATE IN COLOPROCTOLOGIA - Vercelli, 15-17 Dicembre 2008. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.siccr.org/wp-content/uploads/2015/08/scanu_doc.pdf.
166. Radice, E., Valutazione dell'attività e delle complicità della Malattia di Crohn perianale: confronto tra ecografiografia perfusionale, elastografia ecografica e risonanza magnetica nucleare. Università degli Studi di Milano, Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali. Anno Accademico 2010/2011. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/169149/168336/phd_unimi_R07547.pdf.
167. Orlando, A., et al., The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*, 2011. 43(1): p. 1-20.
168. Gece, K.B., et al., A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*, 2014. 63(9): p. 1381-92.
169. Gionchetti, P., et al., 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*, 2017. 11(2): p. 135-149.
170. AIRC - Guida ai Tumori - Leucemia linfoblastica acuta. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/leucemia-linfoblastica-acuta>.
171. European Medicines Agency. Kymriah - Summary of product characteristics. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf.
172. Conter V., Colombini A., Ceppi F. Prospettive in Pediatria. La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA): quali sfide per il tumore più frequente? - *Oncologia pediatrica*, 2016 [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.sip.it/wp-content/uploads/2017/10/02B_Valentino.pdf.
173. Mahajan, A., ELSEVIER - Apollo Medicine - Guidelines for the management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood. ELSEVIER, 2011. 8(4): p. 297-301.
174. National Cancer Institute - Surveillance, Epidemiology and End Result Program - Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>.
175. Sun, W., et al., Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia*, 2018. 32(11): p. 2316-2325.
176. ALL IC-BFM 2009 - A Randomized Trial of the r-BFM-SG for the Management of Childhood non-B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia 2009 [cited 2019 ottobre]; Available from: http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.
177. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna - Direzione Generale Sanità e Politiche sociali - 4° Corso Regionale per farmacisti, tecnici e infermieri dell'area oncologica "SCHEMI TERAPEUTICI IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA: PRESCRIZIONE, ALLESTIMENTO E SOMMINISTRAZIONE". 2 Ottobre 2014 - Leucemie e Linfomi. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/convegni-e-seminari/corsi-di-formazione/convegno-2014-schemi-terapeutici-in-onco-ematologia-pediatria-prescrizione-allestimento-e-somministrazione-2014-bologna-2-ottobre-2014/Pession_Leucemie%20e%20linfomi.pdf.

178. Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Acute-Lymphoblastic-Leukaemia>.
179. Anna Candoni, A.M., Erica Simeone, Daniela Damiani, Michele Bacarani, Renato Fanin, Efficacy of liposomal daunorubicin and cytarabine as reinduction chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukaemia despite expression of multidrug resistance related proteins. *European Journal of Haematology*, 2006. 77(4): p. 293-9.
180. European Medicines Agency. Yescarta - Summary of Product Characteristics. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf.
181. ClinicalTrials.gov. 5 Studies found for: Isocabtagene maraleucel. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=isocabtagene+maraleucel&cntry=&state=&city=&dist=>.
182. Bristol-Myers Squibb, Celgene. INVESTOR PRESENTATION MARCH 25, 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://s21.q4cdn.com/104148044/files/doc_presentations/2019/BMYPipeline-Supplement-Investor-Presentation-03-25-19-01074872-2x26CA.PDF.
183. Raut, L.S. and P.P. Chakrabarti, Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer*, 2014. 3(1): p. 66-70.
184. EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE - AIRTUM Working Group - THE BURDEN OF RARE CANCERS IN ITALY. REPORT 2015. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2016/TUMORIRARI/AIRTUM_RARI_full.pdf.
185. Corriere della Sera. CAR-T therapy e immunoterapia per combattere i tumori più difficili. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.corriere.it/salute/sportello_cancro/18_novembre_30/cart-therapy-immunoterapia-combattere-tumori-piu-difficili-ca71d9e2-f31f-11e8-8e5b-38ebb30a6cd8.shtml.
186. NHS - Westminster PCT - Protocol Name: CHOP & Rituximab W.L.L.C. Network, Editor. 2008.
187. Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI REGIONALI DEI DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI. 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.reteoncologica.it/area-operatori/gruppi-per-patologie/patologie/linfomi/500-raccomandazioni/2650-percorsi-diagnostico-terapeutici-regionali-dei-disordini-linfoproliferativi-anno-2018>.
188. Machover, D., et al., Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage therapy for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2001. 12(10): p. 1439-43.
189. NHS - South East London Cancer Network - DHAP +/- R (dexamethasone, cytarabine, cisplatin +/- rituximab) for relapsed / refractory Lymphoma.
190. The Oncologist - 2016 ASH Annual Meeting Highlights - R-CHOP Remains the Standard of Care in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2016. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/site/conference/ash2016/r-chop.html>.
191. Friedberg, J.W., ASH - Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *ASH (American Society of Haematology)*, 2011. 2011 no. 1: p. 498-505.
192. Lena Modvig, M.V., Francesco d'Amore, BJH - Clinical and treatment-related features determining the risk of late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *BJH (British Journal of Haematology)*, 2017. 179(1): p. 75-82.
193. Gisselbrecht, C., et al., Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*, 2010. 28(27): p. 4184-90.
194. Policlinico "Umberto I" - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Distrofie Retiniche - DISTROFIE RETINICHE: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.forumriskmanagement.it/images/FORUMRISK11/LABORATORIO-PDTA/REGIONI/LAZIO/policlinico_distrofie_retiniche.pdf.
195. Hamel, C., Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis*, 2006. 1: p. 40.
196. Privett B., Stone E. RPE65-associated Leber Congenital Amaurosis. February 16, 2010. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/genetic/001-RPE65-LCA.htm>.
197. Allikmets, R., Leber congenital amaurosis: a genetic paradigm. *Ophthalmic Genet*, 2004. 25(2): p. 67-79.
198. Georgiadis, A., et al., Development of an optimized AAV2/5 gene therapy vector for Leber congenital amaurosis owing to defects in RPE65. *Gene Ther*, 2016. 23(12): p. 857-862.
199. EMA - 21 May 2015. EMA/COMP/440597/2007 Rev.1. Committee for Orphan Medicinal Products - Public summary of opinion on orphan designation - Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene for the treatment of retinitis pigmentosa. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/07/486-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-adenovirus-associated-viral-vector-serotype-4_en.pdf.
200. Cappellini, M.D., et al., A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev*, 2018. 32(4): p. 300-311.
201. Origa, R.G.A.R., OJRD - Articles - Beta-thalassaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2010. 5: 11.
202. OMAR. Talassemia, la comunità scientifica si prepara ad accogliere la terapia genica. 31 Luglio 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.osservatoriomalattie rare.it/talassemia/15088-talassemia-la-comunita-scientifica-si-prepara-ad-accogliere-la-terapia-genica>.
203. Angelucci, E., et al., Hematopoietic stem cell transplantation in thalassaemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*, 2014. 99(5): p. 811-20.
204. Al-Zaidy, S., et al., Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*, 2019. 54(2): p. 179-185.
205. ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xio). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.zolgensma.com/>.
206. Committee for Advanced Therapies (CAT). 11 September 2019 EMA/CAT/501754/2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-cat-agenda-11-13-september-2019-meeting_en.pdf.
207. Orphanet. Atrofia muscolare spinale prossimale, tipo 1. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=83330.
208. DETERMINA 25 settembre 2017 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Spinraza». (Determina n. 1611/2017). (17A06571) (GU Serie Generale n.226 del 27-09-2017). [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-09-27&atto.codiceRedazionale=17A06571.
209. Rapporto ISTISAN 2017. Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. [cited 2019 ottobre]; Available from: http://old.iss.it/binary/publ/cont/19_8_web.pdf.
210. ClinicalTrials.gov. 4 Studies found for: valoctocogene roxaparvovec. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=valoctocogene+roxaparvovec&cntry=&state=&city=&dist=>.
211. ClinicalTrials.gov. 1 Study found for: fidanacogene elaparvovec. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=fidanacogene+elaparvovec&cntry=&state=&city=&dist=>.
212. BioMarin Announces Second Quarter 2019 Financial Results. Aug 1, 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://investors.biobio.com/2019-08-01-BioMarin-Announces-Second-Quarter-2019-Financial-Results>.
213. Adnkronos salute. TERAPIA GENICA EMOFILIA. 8 ottobre 2019, NUMERO 153. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://streamer.adnkronos.com/Salute/Newsletter/data/Pk153e19.pdf>.
214. Raju, N., et al., Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 380(18): p. 1726-1737.
215. ClinicalTrials.gov. 5 Studies found for: bb2121. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=bb2121&cntry=&state=&city=&dist=>.
216. AIOM. Linee guida - Mieloma 27 Ott 2018. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.aiom.it/mieloma-2017/>.
217. Associazione Italiana Adrenoleucodistrofia ONLUS - Trattamento AdrenoLeucoDistrofia. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.adrenoleucodistrofia.it/il-trattamento/>.
218. Moser, H.W., A. Mahmood, and G.V. Raymond, X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007. 3(3): p. 140-51.
219. ClinicalTrials.gov. 3 Studies found for: Lenti-D. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Lenti-D&cntry=&state=&city=&dist=>.
220. Bluebird bio. READY TO RECODE. 37th Annual J.P. Morgan, Healthcare Conference. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://investor.bluebirdbio.com/static-files/942436fc-f3a-4d9e-9429-7df393f6494c>.
221. Bluebird bio Presents Updated Data from Phase 2/3 Clinical Study of Lenti-D™ Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD) at the 13th European Pediatric Neurology Society (EPNS) Congress. Sep. 18, 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-presents-updated-data-phase-23-clinical-study-lenti>.
222. Wiesinger, C., F.S. Eichler, and J. Berger, The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet*, 2015. 8: p. 109-21.
223. Miller, W.P., et al., Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*, 2011. 118(7): p. 1971-8.
224. Rosenberg, J.B., et al., Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Res*, 2016. 94(11): p. 1169-79.
225. Orchard Therapeutics. Metachromatic leukodystrophy (MLD). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.orchard-tx.com/otl-200-study-summary>.
226. Orchard Therapeutics Reports Second Quarter 2019 Financial Results and Builds Momentum Ahead of Regulatory Filings. Aug. 08, 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/08/08/1899075/0/en/Orchard-Therapeutics-Reports-Second-Quarter-2019-Financial-Results-and-Builds-Momentum-Ahead-of-Regulatory-Filings.html>.
227. Cell & Gene Therapy Bioprocessing & Commercialization. Sector Overview. September 12, 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/09/IL-CGT-BC-State-of-the-Industry-FINAL.pdf>.
228. Aiuti A., La terapia genica. *CuSMBio* 26/2/2018 [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.cusmbio.unimi.it/sciicare/terapiagenicaAIUTI.pdf>.
229. Kojima K., Nakajima T., Taga T., et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain*, Volume 142, Issue 2, February 2019, Pages 322–333.
230. Ana Pena. Gene Therapy Shows Promise for AADC Deficiency But Requires Early Diagnosis, Study Says. *AADC News*. JULY 23, 2019 [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://aadnews.com/2019/07/23/gene-therapy-shows-promise-aadc-deficiency-requires-early-diagnosis-study/>.
231. Orphanet. Deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=35708.
232. Orphanet. Distrofia muscolare di Duchenne. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=98896.
233. ClinicalTrials.gov. 2 Studies found for: srp-9001. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=srp-9001&cntry=&state=&city=&dist=>.
234. I Quaderni Orphanet. Prevalenza e incidenza delle malattie rare: Dati bibliografici. Gennaio 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://www.orpha.net/orphacon/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf.
235. European Medicines Agency. Translana- Summary of product characteristics. [cited 2019 ottobre]; Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/2016111136420/anx_136420_it.pdf.
236. Telethon - La Ricerca - Le malattie studiate - Sindrome di Stargardt. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://www.telethon.it/ricerca-progetti/malattie-trattate/sindrome-di-stargardt>.
237. Oxford BioMedica. SAR 422459 (Sanoft). [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.oxfordbiomedica.co.uk/pipeline-items/sar-422459-sanoft>.
238. Rete Toscana malattie rare. MALATTIA DI STARGARDT. 30 September 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <http://malattiarare.toscana.it/dati-statistici/casi/stargardt-malattia-di/>.
239. FiercePharma. Bluebird prices gene therapy Zynteglo at €1.575M in Europe, to be paid over 5 years. Jun 14, 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/bluebird-prices-gene-therapy-zynteglo-at-eu-1-575m-europe-to-be-paid-over-5-years>.
240. Forbes. At Over \$2 Million Zolgensma Is The World's Most Expensive Therapy, Yet Relatively Cost-Effective. Jun 5, 2019. [cited 2019 ottobre]; Available from: <https://www.forbes.com/sites/joshuacohen/2019/06/05/at-over-2-million-zolgensma-is-the-worlds-most-expensive-therapy-yet-relatively-cost-effective/#679c61645f5>.

Acronimi	
AADC	Aromatic L-Aminoacid Decarboxylase, Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici
ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry, Associazione del Settore Farmaceutico Britannico
ADA-SCID	Severe Combined Immunodeficiency due to Adenosine Deaminase Deficiency, Immunodeficienza Grave Combinata da Deficit di Adenosina Deaminasi
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
AIRTUM	Associazione Italiana Registri Tumori
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia, Leucemia Linfoblastica Acuta
AMG	Arzneimittelgesetz, Legge Tedesca dei Medicinali
AML	Acute Myeloid Leukemia, Leucemia Mieloide Acuta
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, Atto sulla Riforma del Mercato per i Medicinali
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu, Miglioramento del Servizio Medico Reso
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product, Prodotto Medicinale Di Terapia Avanzata
ATU	Authorization for Temporary Use, Autorizzazione Temporanea di Utilizzo
AWMSGAI	Wales Medicines Strategy Group
CALD	Cerebral Adrenoleukodystrophy, Adrenoleucodistrofia Cerebrale
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-Cell
CAT	Committee for Advanced Therapies
CD	Crohn Disease, Malattia di Crohn
CDF	Cancer Drugs Fund
CEESP	Commission Evaluation Economique et de Santé Publique, Commissione di Valutazione Economica Sanitaria Pubblica
CEPS	Committee for Health Care Products, Comitato per i Prodotti di Assistenza Sanitaria
CGCOF	Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Consiglio Generale dei Collegi Ufficiali dei Farmacisti
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIPM	Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y Productos Sanitarios, Commissione Interministeriale sui Prezzi dei Farmaci
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
CRO	Contract Research Organisation
CSUR	Criterios para la Designación de Centros, Servicios o Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud
CTS	Commissione Tecnico Scientifica
DGCBSF	Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, Direzione Generale dei Farmaci
DH	Department of Health, Dipartimento della Sanità
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Linfoma Diffuso A Grandi Cellule B
DRST	German Registry for Stem Cell Transplantation, Registro Tedesco per il Trapianto di Cellule Staminali
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation, Società Europea per i Trapianti di Midollo Osseo
EMA	European Medicines Agency, Agenzia Europea per i Medicinali
G-BA	Federal Joint Committee, Comitato Federale Congiunto
G-DRG	German Diagnosis Related Groups, Raggruppamenti Omogenei di Diagnosi Tedeschi

GKV-SV	National Association of Statutory Health Insurance Funds, Associazione Nazionale dei Fondi di Assicurazione Sanitaria Statale
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, Legge per una Maggiore Sicurezza nella Fornitura di Medicinali
GvHD	Graft versus Host Disease, Malattia Acuta da Rigetto
GWQ	Gesellschaft Für Wirtschaftlichkeit Und Qualität Bei Krankenkassen, Società per l'Economica e la Qualità delle Casse Malati
HAS	Haute Autorité de Sante, Alta Autorità della Salute
HCT	Hematopoietic Cell Transplantation, Trapianto di Progenitori Emopoietici
HFEA	Human Fertilisation and Embryology Authority
hHSCT	haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Trapianto Aploidentico di Cellule Staminali Ematopoietiche
HLA	Human Leukocyte Antigen, Antigene Leucocitario Umano
HRA	Health Research Authority
HRQoL	Health-Related Quality Of Life, Qualità della Vita Correlata alla Salute
HSC	Haematopoietic Stem Cells, Cellule Staminali Ematopoietiche
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche
HSTP	Highly Specialised Technologies Programme
HTA	Health Technology Assessment
ICE	Immune Effector Cell, Cellule Immunoefetttrici
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio, Rapporto Incrementale Costo-Efficacia
ICRS	International Cartilage Repair Society
InEK	Institut Für Das Entgeltssystem Im Krankenhaus, Istituto Tedesco per il Sistema Tariffale Ospedaliero
IPT	Informe de Posicionamiento Terapéutico
IRCCS	Istituti di Ricovero e Cura di Carattere Scientifico
ISCT	International Society for Cellular Therapy
ITT	Intention To Treat, Intenzione al Trattamento
JACIE	Joint Accreditation Committee ISCT-Europe and EBMT
LCA	Leber Congenital Amaurosis, Amaurosi Congenita di Leber
LPLD	Lipoprotein Lipase Deficiency, Deficit di Lipasi Lipoproteica
MA	Marketing Authorisation
MEA	Managed Entry Agreement
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Agenzia di Regolamentazione per i Medicinali e i Prodotti Sanitari
MLD	Metachromatic Leukodystrophy, Leucodistrofia Metacromatica
MM	Mieloma Multiplo
MoH	Ministry of Health, Ministero della Salute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, Nuovo Metodo Diagnostico e Terapeutico
PACE	Patient And Clinician Engagement
PEI	Paul-Ehrlich-Institute
PMBCL	Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, Linfoma Primitivo del Mediastino a Grandi Cellule B
PMI	Piccole e Medie Imprese
PRIME	Priority Medicines

PRST	Paediatric Registry for Stem Cell Transplantation, Registro Pediatrico per il Trapianto di Cellule Staminali
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur, Farmacia a Uso Interno
QALY	Quality Adjusted Life Years, Anni di Vita con Qualità Normalizzata
RMEG	Regenerative Medicine Expert Group
RP	Retinite Pigmentosa
SGB	Sozialgesetzbuch, Codice Tedesco di Previdenza Sociale
SMA 1	Spinal Muscular Atrophy Type 1, Atrofia Muscolare Spinale di Tipo 1
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu, Servizio Medico Reso
SoC	Standard of Care
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TAP	Technology Appraisal Programme
TC	Transparency Committee, Comitato per la Trasparenza
TDT	Transfusion-Dependent β -Thalassemia, β -Talassemia Trasfusione-Dipendente
UK	United Kingdom, Regno Unito
UTC	Cell Therapy Unit, Unità di Terapia Cellulare





via Vincenzo Monti 3
20123 Milano
tel +39 02 89096682
fax +39 02 89098927
e-mail | info@maprovider.com

piazza San Salvatore in Lauro 10
00186 Roma
tel | fax +39 06 68806614
e-mail | info.roma@maprovider.com

web | www.maprovider.com