



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

- NOVEMBRE 2021 -



Prefazione a cura dell'Onorevole Angela Ianaro,
XII Commissione Affari Sociali, Camera dei Deputati;
Presidente Intergruppo Parlamentare Scienza e Salute

Autori (in ordine alfabetico)

Pier Luigi Canonico
Claudio Jommi
Elena Lanati
Chiara Lucchetti
Fulvio Luccini
Marianna Morani
Martina Raimondi

Partecipanti alla survey (in ordine alfabetico)

Angelucci Emanuele, Biondi Andrea,
Caniglia Maurizio, Capolsini Ilaria,
Corradini Paolo, Fagioli Franca,
Falini Brunangelo, Freilone Roberto,
Gagliardi Delio, Gambella Massimiliano,
Ladisa Vito, Pani Marcello, Perriello Vincenzo,
Saglio Francesco, Sansone Valeria,
Sica Simona, Francesca Simonelli,
Trama Ugo, Zamagni Elena

Si ringraziano tutte le Regioni e i Centri che hanno partecipato alla *survey* dell'ATMP Forum

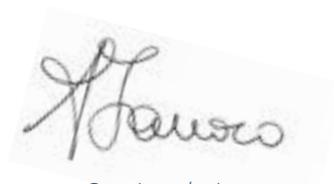
PREFAZIONE

Con grande piacere, presento la quarta edizione del report italiano sulle ATMP, redatto dall'ATMP Forum.

Il report nasce, unitamente all'intero progetto ATMP Forum, come momento di raccolta delle esperienze maturate nell'ambito dello sviluppo e dell'erogazione delle ATMP, e delle necessità di ulteriore confronto tra tutti gli attori del sistema, con il fine ultimo di supportare le possibilità di cura che la ricerca ci mostra con la risoluzione delle sfide - normative, organizzative, di sostenibilità economica - che ci si pongono davanti per garantire l'accesso dei pazienti alle cure stesse.

Coerentemente con il Manifesto dell'Intergruppo Parlamentare Scienza e Salute, ed in qualità di suo Presidente, ritengo fondamentale consolidare ed anzi rafforzare l'impegno nel tradurre le eccellenze della ricerca in soluzioni di assistenza sanitaria ed instaurare un dialogo con tutti gli attori coinvolti nelle Scienze della Vita, ancor più nell'ambito delle ATMP dove spesso ci confrontiamo con patologie anche molto gravi per le quali ci si affaccia oggi a possibilità terapeutiche che possono effettivamente cambiare la prospettiva di vita dei pazienti.

Inoltre, in questo particolare momento storico di ripresa dopo la pandemia, non va trascurata l'opportunità che il Recovery Plan, attraverso il PNRR e gli altri fondi europei ed italiani, possa offrire allo sviluppo e all'effettiva implementazione delle terapie avanzate in Italia, per fornire prospettive non solo terapeutiche ma anche industriali e occupazionali.



On. Angela Ianaro

*Presidente Intergruppo Parlamentare Scienza e Salute
XII Commissione Affari Sociali, Camera dei Deputati*

INDICE

1. EXECUTIVE SUMMARY	Pag. 04
2. LO SCENARIO ATTUALE DELLE ATMP	06
2.1. I NUMERI DELLE ATMP	06
2.2. ATMP APPROVATE IN EUROPA.....	08
2.3. ATMP RITIRATE	10
2.4. LE FUTURE ATMP	12
2.5. KEY LEARNINGS	23
3. L'ACCESSO E LA RIMBORSABILITÀ DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI.....	24
3.1. LE PRINCIPALI NOVITÀ SULL'ACCESSO DEI FARMACI NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	25
3.2. LO STATO DELL'ARTE DELL'ACCESSO ALLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI	28
3.3. KEY LEARNINGS	32
4. LE ATMP IN ITALIA.....	33
4.1. L'ACCESSO E LA RIMBORSABILITÀ IN ITALIA DELLE ATMP APPROVATE DA EMA.....	35
4.2. I MODELLI DI RIMBORSO DELLE ATMP IN ITALIA.....	37
4.3. LE TEMPISTICHE DEL PROCESSO DI RIMBORSABILITÀ IN ITALIA	39
4.4. FOCUS SULLO SCENARIO INDUSTRIALE: LE <i>START UP</i> ITALIANE E IL PNRR.....	43
4.5. KEY LEARNINGS	52
5. MANAGEMENT E IMPATTO ORGANIZZATIVO LOCALE DELLE ATMP IN ITALIA	53
5.1. OVERVIEW DELLO SCENARIO REGIONALE.....	53
5.2. LA SURVEY ATMP FORUM	59
5.3. FOCUS CAR-T.....	63
5.4. FOCUS <i>GENE THERAPIES</i>	81
5.5. IL PUNTO DI VISTA DEL FARMACISTA.....	86
5.6. RINGRAZIAMENTI.....	90
5.7. KEY LEARNINGS	91
6. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2022-2026)	92
6.1. DESCRIZIONE DEL MODELLO	92
6.2. I DATI DI INPUT DEL MODELLO	93
6.3. CONFRONTO DELLA SPESA 2020 E VALIDITÀ DEL MODELLO PREVISIONALE.....	101
6.4. ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA DELLE ATMP PER IL PERIODO 2022-2026	102
6.5. CONCLUSIONI.....	108
7. LE PROPOSTE DELL'ATMP FORUM	109
8. ACRONIMI.....	110
9. INDICE DELLE TABELLE	115
10. INDICE DELLE FIGURE	118
11. BIBLIOGRAFIA	119

1. EXECUTIVE SUMMARY

Negli ultimi anni, le ATMP hanno avuto uno sviluppo significativo. Negli ultimi 12 mesi sono state approvate da EMA 4 nuove ATMP. 14 ATMP sono oggi in commercio in Europa, approvate per 16 indicazioni.

Il presente report fornisce un quadro complessivo delle politiche di accesso delle ATMP in Italia e nei principali Paesi Europei, del loro utilizzo a livello territoriale, aggiornando una *survey* sulle principali problematiche di gestione delle ATMP, *survey* allargata alle nuove terapie geniche approvate a inizio 2021 (Luxturna e Zolgensma), del ruolo delle ATMP nello sviluppo di iniziative imprenditoriali e dell'impatto sulla spesa atteso dalle ATMP in fase di approvazione o di conclusione del percorso di sviluppo clinico.

L'Italia ad oggi ha rimborsato 7 ATMP ed è stato il primo paese a rimborsare una terapia con un meccanismo innovativo di pagamento dilazionato (in 5 anni), cui si associa una rivalutazione dell'esito. Tale terapia è stata di fatto riconosciuta non come un costo "one shot", ma come un investimento nel tempo a fronte però di una valutazione dei risultati raggiunti.

Le prime CAR-T, per cui abbiamo oltre un anno e mezzo di esperienza d'uso, ci hanno trasmesso una serie di insegnamenti che possono essere usati per rendere sempre migliori, anche in termini di tempistica, le condizioni di accesso dei pazienti alle ATMP.

Sul fronte dell'accesso nazionale si assiste all'adozione sempre più diffusa, anche a livello europeo, di accordi di accesso gestito, da una parte per consentire un rimborso rapido alle ATMP, dall'altra per evitare un impatto finanziario insostenibile e/o per valutare la coerenza tra costo sostenuto per ogni paziente e valore delle terapie in *real life*.

Si osservano ancora dei ritardi nella gestione sul territorio. In Italia 24 sono i centri attivi, a fronte di oltre 40 centri selezionati dalle Regioni per le CAR-T. Nel 2020 sono stati trattati 159 pazienti con CAR-T e, tra i centri partecipanti alla *survey*, si prevede, a chiusura del 2021, un aumento di oltre il 50% dei pazienti trattati. Il numero di pazienti trattati è però ancora limitato rispetto alla popolazione target, e inferiore alle stime, pur conservative, già effettuate nei precedenti report. Ciò è da attribuire, almeno in parte, alle difficoltà logistico-organizzative ed al problema della gestione delle mobilità dei pazienti ben evidenziate dalla *survey* effettuata sul territorio.

Per il quarto anno, è stato aggiornato il modello di impatto sulla spesa farmaceutica delle ATMP in Italia per i prossimi 6 anni. Da una parte, sono state confermate alcune assunzioni, quali i prezzi *ex factory* stimati che sono risultati affidabili e i modelli di pagamento. Dall'altra, sono state modificate le stime sui tassi di trattamento, sulla base di quanto rilevato dalle prime esperienze. In particolare, rispetto ai modelli precedenti, si nota un rallentamento nell'accesso, dovuto agli elevati tassi di fallimento nel processo di sottomissione ad EMA delle ATMP, o al ritardo nel percorso di adozione nel nostro Paese rispetto ai pazienti target delle diverse terapie. Il modello stima quindi una spesa pari a 199 milioni di € nel 2022, come valore *ex factory* e di 99 milioni di € come valore netto, per arrivare a 1.693 milioni di € nel 2026, come valore *ex factory* e di 846 milioni di € come valore netto. Va notato che per il 2020, il valore delle ATMP approvate e rilevate da AIFA è stato pari a 16,6 milioni di €.

In questo report, infine, abbiamo voluto focalizzare l'attenzione sull'impatto delle ATMP non solo sulla spesa, ma anche sul sistema economico (anche nella prospettiva degli investimenti del PNRR), analizzando, per la prima volta, i parametri chiave delle nuove aziende start up e incubatori che hanno iniziato a investire negli ultimi 4 anni in Italia nelle ATMP.

2. LO SCENARIO ATTUALE DELLE ATMP

Il presente capitolo è volto a descrivere lo stato dell'arte delle ATMP approvate in Europa dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), l'evoluzione negli anni e la permanenza o meno in commercio. Inoltre, viene data una prospettiva sulle ATMP in arrivo, analizzando in dettaglio le patologie target delle nuove terapie.

2.1 I NUMERI DELLE ATMP

Le **Tabelle 2.1** e **2.2** mostrano il quadro complessivo delle ATMP approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia, sia in termini di prodotto di terapia avanzata che in termini di indicazione terapeutica. A fronte di 32 richieste sottomesse alla valutazione del CAT, 19 ATMP sono arrivate sul mercato europeo e 14 tra queste sono tuttora in commercio. Come indicazioni terapeutiche, sono state valutate 36 richieste di autorizzazione all'immissione in commercio europea: 21 indicazioni sono state approvate e 16 sono attive.

A livello nazionale, delle 14 ATMP con *Marketing Authorization* (MA) attiva, 7 hanno ricevuto la rimborsabilità da AIFA, mentre 6 terapie avanzate sono in corso di valutazione (settembre 2021): 4 sono in valutazione da parte della CTS (Commissione Tecnico Scientifica), una in valutazione da parte del CPR (Comitato Prezzi e Rimborso) e una in attesa di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale per conclusione della procedura di negoziazione. Inoltre, 2 ATMP in Italia non hanno la rimborsabilità in quanto o sono in classe C, o non è stata sottoposta domanda di prezzo e rimborso.

TABELLA 2.1 Quadro complessivo delle ATMP approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia

ATMP	<2016	2016	2017	2018	2019	2020	2021	TOTALE
EMA								
Approvate EMA	6	2	1	4	1	3	2	19
Ritirate dal mercato	1	1	1	1	1	-	-	5
Attive	5	1	-	3	-	3	2	14
CAT								
Inizio valutazione CAT	11	-	5	4	1	9	2	32
Valutazione CAT in corso	-	-	-	-	-	-	6	6
Ritirate dal CAT	3	-	-	1	1	2	-	7
AIFA								
Inizio valutazione AIFA	-	2	1	3	2	2	4	14
Valutazione AIFA in corso	-	-	-	-	-	-	6	6
Rimborsate in Italia	-	1	2	-	1*	-	2	6
Non rimborsato (domanda non sottomessa/classe C)	1	-	-	1	-	-	-	2

*2 ATMP rimborsate, 1 ritirata (Zalmoxis)

TABELLA 2.2 Quadro complessivo delle indicazioni approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia

INDICAZIONI	<2016	2016	2017	2018	2019	2020	2021	TOTALE
EMA								
Approvate EMA	6	2	1	5	1	4	2	21
Ritirate dal mercato	1	1	1	1	1	-	-	5
Attive	5	1	-	4	-	4	2	16
CAT								
Inizio valutazione CAT	11	-	6	5	1	11	2	36
Valutazione CAT in corso	-	-	-	-	-	-	8	8
Ritirate dal CAT	3	-	-	1	1	2	-	7
AIFA								
Inizio valutazione AIFA	-	2	1	4	2	3	2	14
Valutazione AIFA in corso	-	-	-	-	-	-	6	6
Rimborsate in Italia	-	1	2	-	2*	-	3	8
Non rimborsato (domanda non sottomessa/classe C)	1	-	-	1	-	-	-	2

*3 nuove indicazioni rimborsate, 1 ritirata dal mercato

Per quanto riguarda le indicazioni, si presenta un quadro simile. Le differenze che si evidenziano dal quadro delle ATMP (**Tabella 2.1**) si riferiscono alle terapie che hanno più di una indicazione. Tra queste si trovano:

- ☑ Kymriah, approvata nel 2018 per la Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) e per il Linfoma Diffuso a grandi Cellule B (DLBCL)^[1]
- ☑ Zolgensma approvata nel 2020 per pazienti con Atrofia Muscolare Spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure per pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2^[2]
- ☑ Breyanzi, ancora in valutazione CAT, indicata per il trattamento del Linfoma Follicolare (LF), DLBCL e Linfoma Primitivo del Mediastino a grandi Cellule B (PMBCL)^[4]

2.2 ATMP APPROVATE IN EUROPA

La **Tabella 2.3** riporta le 19 ATMP approvate da EMA fino ad oggi. Rispetto alla pubblicazione, Terzo Report Italiano sulle ATMP, quattro nuove terapie avanzate hanno ricevuto l'approvazione:

- Tecartus** indicato per il Linfoma a cellule Mantellari;
- Libmeldy** per il trattamento della Leucodistrofia Metacromatica;
- Skysona** per l'Adrenoleucodistrofia;
- Abecma** per il Mieloma Multiplo.

TABELLA 2.3 ATMP approvate da EMA (aggiornamento: 31 agosto 2021)

ATMP	MA EU	AZIENDA	INDICAZIONE
ChondroCelect	05/10/2009	TiGenix NV	Riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio (grado III o IV, International Cartilage Repair Society [ICRS]) negli adulti.
Glybera	25/10/2012	uniQure biopharma B.V.	Deficit familiare di lipasi lipoproteica (Lipoprotein lipase deficiency, LPLD) e con gravi o ripetuti attacchi di pancreatite nonostante la dieta a ridotto contenuto di grassi.
Maci	27/06/2013	Vericel Denmark ApS	Riparazione di difetti sintomatici a tutto spessore della cartilagine del ginocchio (grado III e IV della scala Outerbridge modificata) di 3-20 cm ² in pazienti adulti con scheletro maturo.
Provenge	06/09/2013	Dendreon UK Ltd	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.
Holoclar	17/02/2015	Holostem Terapie Avanzate s.r.l.	Deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave (definito dalla presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea in almeno due quadranti, con coinvolgimento della parte centrale della cornea e grave compromissione dell'acuità visiva), unilaterale o bilaterale, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici. Per la biopsia sono necessari almeno 1 - 2 mm ² di tessuto limbare non danneggiato.
Imlygic	16/12/2015	Amgen Europe B.V.	Trattamento di pazienti adulti affetti da melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a) senza coinvolgimento dell'osso, del cervello, del polmone o altro coinvolgimento viscerale.
Strimvelis	26/05/2016	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Trattamento di pazienti con Immunodeficienza Grave Combinata da Deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano)-compatibili.
Zalmoxis	18/08/2016	MolMed SpA	Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio.
Spherox	10/07/2017	CO.DON AG	Riparazione di difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio (grado III o IV, Società Internazionale per la Rigenerazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni [ICRS]) con dimensioni dei difetti fino a 10 cm ² negli adulti.

ATMP	MA EU	AZIENDA	INDICAZIONE
Alofisel	23/03/2018	Takeda Pharma A/S	Trattamento delle fistole perianali complesse in pazienti adulti con Malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva, nei casi in cui le fistole hanno mostrato una risposta inadeguata ad almeno una terapia convenzionale o biologica. Alofisel deve essere utilizzato solo al termine dell'intervento di condizionamento delle fistole.
Kymriah	22/08/2018	Novartis Europharm Limited	Kymriah è indicato per il trattamento di: - pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi, con Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL) a cellule B, refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva; - pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.
Yescarta	23/08/2018	Kite Pharma EU B.V./Gilead	Trattamento di pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) e Linfoma Primitivo del Mediastino a Grandi Cellule B (PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.
Luxturna	22/11/2018	Novartis Europharm Limited	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.
Zynteglo	29/05/2019	bluebird bio (Netherlands) B.V.	Trattamento di 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 Cellule Staminali Ematopoietiche (HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC Antigene Leucocitario Umano (HLA)-compatibile.
Zolgensma	18/05/2020	Novartis Gene Therapies EU Limited	Trattamento di: - pazienti con Atrofia Muscolare Spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.
Tecartus	14/12/2020	Kite Pharma EU B.V./Gilead	Trattamento di pazienti adulti con Linfoma a Cellule Mantellari (MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della Tirosin Chinasi di Bruton (BTK).
Libmeldy	17/12/2020	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Trattamento della Leucodistrofia Metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene Arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: - nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia; - nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo.
Skysona	16/07/2021	bluebird bio (Netherlands) B.V.	Trattamento dell'Adrenoleucodistrofia Cerebrale (CALD) precoce in pazienti <18 anni di età, con una mutazione genetica ABCD1 e per i quali non è disponibile un donatore consanguineo di Cellule Staminali Ematopoietiche (HSC) compatibile per l'Antigene Leucocitario Umano (HLA).
Abecma	18/08/2021	Celgene Europe BV	Pazienti adulti con Mieloma Multiplo recidivante refrattario precedentemente trattati con almeno altre 3 terapie, tra cui un agente immunomodulatorio, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, che hanno dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia.

2.3 ATMP RITIRATE

Per la loro complessità, le ATMP vedono diversi casi non solo di fallimento del processo autorizzativo, ma anche di ritiro dal commercio dopo aver ottenuto l'autorizzazione EMA per mancanza di sostenibilità delle Aziende produttrici.

La **Tabella 2.4** mostra le 5 ATMP autorizzate e poi ritirate dal commercio. Per Provenge, Glybera e Maci, in seguito all'autorizzazione all'immissione in commercio, le aziende titolari hanno operato il ritiro dal commercio rispettivamente nel maggio del 2015, nell'ottobre del 2017 e nel luglio del 2018^[5]. ChondroCelect, prima ATMP approvata in Europa, ha ritirato nel novembre 2016 la MA per motivi commerciali (rimborso ottenuto solamente in Spagna, Belgio e Olanda)^[5].

Zalmoxis, alla quale l'agenzia aveva concesso un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, è stata ritirata dal mercato su volontà dell'azienda titolare dell'AIC poiché i risultati degli studi supplementari non avevano raggiunto i risultati sperati^[6].

TABELLA 2.4 ATMP ritirate dal commercio in seguito ad approvazione (aggiornamento 31/08/2021)

ATMP	INDICAZIONE	DATA EU MA	DATA RITIRO
ChondroCelect	ICRS di grado III o IV	05/10/2009	30/11/2016
Glybera	LPLD familiare e attacchi severi o multipli di pancreatite	25/10/2012	28/10/2017
Maci	Riparazione dei difetti asintomatici a tutto spessore del ginocchio	27/06/2013	01/07/2018
Provenge	Carcinoma asintomatico o lievemente sintomatico metastatico della prostata	06/09/2013	06/05/2015
Zalmoxis	Trapianto aploidentico di HSCT in pazienti adulti con neplasie maligne ematologiche ad alto rischio	18/08/2016	09/10/2019

La **Tabella 2.5** mette in evidenza le potenziali terapie che invece non sono arrivate al mercato in quanto le aziende titolari hanno ritirato la domanda di valutazione prima della decisione del CAT in merito all'adozione.

Il motivo comune per il quale le aziende titolari delle terapie candidate hanno preso la decisione di ritirare la domanda di valutazione è la mancanza di dati solidi di efficacia. In alcuni casi, come nel caso di Advexin, Raligize, Luxceptar e Roctavian, lo studio registrativo principale non dimostrava un'efficacia sostanziale; Cerepro invece, mostrava effetti avversi non trascurabili (emiparesi e gravi crisi convulsive) a fronte di scarsa efficacia e pertanto, il rapporto rischio/beneficio dimostrava essere poco favorevole. CLG presentava delle impurità poco indagate durante gli studi, di conseguenza non si poteva assicurare totale sicurezza durante l'assunzione. Artobend infine è stata ritirata dalla valutazione poiché l'azienda era impossibilitata a fornire i dati supplementari richiesti dall'Agenzia Europea^[7, 8, 9, 10, 11, 12].

TABELLA 2.5 ATMP ritirate durante la valutazione CAT (aggiornamento 31/08/2021)

ATMP	AZIENDA	INDICAZIONE	DATA INIZIO VALUTAZIONE CAT	DATA RITIRO
Advexin <i>contusugene ladenovec</i>	Introgen Therapeutics	Sindrome di Li-Fraumeni	06/09/2007 [^]	17/12/2008
CLG <i>(contusugene ladenovec Gendux) contusugene ladenovec</i>	Introgen Therapeutics	Neoplasie della testa e del collo	02/07/2008 [^]	12/06/2009
Cerepro <i>sitimogene ceradenovec</i>	Ark Therapeutics	Glioma operabile	04/10/2005 [^]	08/03/2010
Raligize <i>axalimogene filolisbac</i>	Advaxis	Neoplasie della cervice uterina	18/04/2018	10/07/2018
Luxceptar <i>viable T-cells</i>	Kiadis Pharma	GvHD in caso di hHST per neoplasie ematologiche maligne ad alto rischio	23/05/2018	06/11/2019
Roctavian* <i>valoctocogene roxaparvovec</i>	BioMarin International Limited	Emofilia A	22/01/2020	04/11/2020
Artobend <i>Autologous human chondrocytes in vitro expanded</i>	Tetec Tissue Engineering Technologies AG	Riparazione dei difetti della cartilagine del ginocchio	09/09/2020	18/11/2020

[^]Data prima riunione CAT non disponibile, si riporta la data di sottomissione della domanda di valutazione

*Roctavian ha sottomesso una nuova richiesta di approvazione in data 14/07/2021. Attualmente è in corso la valutazione del CAT.

2.4 LE FUTURE ATMP

2.4.1 LE ATMP IN CORSO DI VALUTAZIONE CAT

Le ATMP prossime alla approvazione e al momento oggetto di valutazione da parte del CAT sono 6, come riportato in **Tabella 2.6**. Di queste 6, 3 sono destinate al trattamento di patologie oncologiche: nello specifico Breyanzi e Ciltacabtagene per patologie onco-ematologiche e Gliovac per il glioma, malattia neuro-oncologica. Le restanti Upstaza, Lumevoq e Roctavian sono deputate rispettivamente a patologie neurologiche, oculistiche ed ematologiche.

TABELLA 2.6 ATMP in corso di approvazione all'EMA (aggiornamento 31/08/2021)

ATMP	AZIENDA	INDICAZIONE	DATA INIZIO VALUTAZIONE CAT
Upstaza <i>eladocogene exuparvovec</i>	PTC Therapeutics	Deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC)	19/02/2020
Breyanzi <i>lisocabtagene maraleucel (liso-cel)</i>	Bristol Myers Squibb	Adulti con la forma recidivante refrattaria di linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado IIIb (FL3B)	09/09/2020
Gliovac <i>cellule autologhe e allogeniche del glioma inattivate e lisati di cellule autologhe e di cellule allogeniche del glioma inattivate</i>	Epitopoietic Research Corporation	Glioma	07/10/2020
Lumevoq <i>lenadogene nolparvovec</i>	GenSight Biologics	Trattamento della perdita della vista in pazienti con Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione del gene mitocondriale ND4	02/12/2020
Ciltacabtagene <i>autoleucel (cilta-cel)</i>	Janssen	Mieloma Multiplo recidivante refrattario	16/06/2021
Roctavian <i>valoctocogene roxaparvovec</i>	Biomarin	Emofilia A	14/07/2021

2.4.2 LE ATMP IN SPERIMENTAZIONE

È stato realizzato un percorso di *Horizon Scanning*, impiegando sia le metodologie di ricerca precedenti^[13], sia analizzando i siti web delle aziende coinvolte nello sviluppo delle ATMP e risultanti dall'analisi, per cui si prevede un'immissione in commercio nei prossimi 5 anni.

Sono state tracciate 19 patologie oggetto di sviluppo di ATMP, di cui 10 sono nuove patologie con solamente un trattamento in sviluppo mentre 5 sono oggetto di ricerca di più aziende. Infine, 4 sono patologie con un solo trattamento in sperimentazione ma per le quali esistono già delle ATMP approvate sul mercato.

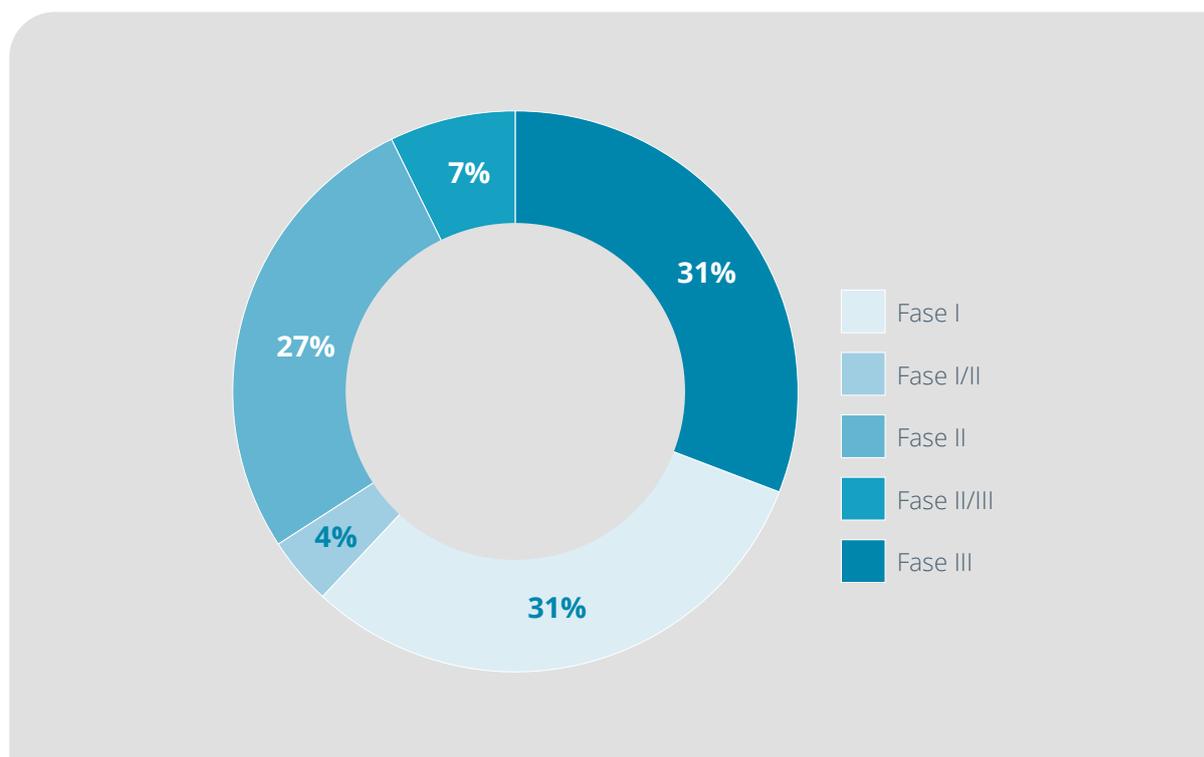
TABELLA 2.7 ATMP in sperimentazione (aggiornamento 31 agosto 2021)

PATOLOGIE	RARITÀ	ATMP	AZIENDA	FASE SVILUPPO CLINICO
Immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)	sì	OTL-101	Orchard	II/III
AdrenoLeucodistrofia Metacromatica	sì	Lenti-D	bluebird bio	III
Anemia Falciforme	sì	LentiGlobin	bluebird bio	III
		BIV003	Sanofi	I/II
		CSL200 CAL-H	CSL Behring	I pivotale
Beta-talassemia	sì	GT ST400	Sanofi	I
Coroideremia	sì	BIIB111	Biogen	III
Degenerazione maculare senile	no	HMR59	Janssen	I
Distrofia muscolare di Duchenne	sì	SPK-9001	Pfizer	III
		SRP-9001	Roche	II
Emofilia A	sì	SPK-8011	Roche	III
		BMN-270	Biomarin	III
		Giroctocogene fitelparvovec	Pfizer	III
Emofilia B	sì	AMT-061	CSL Behring	III
		Fidanacogene elaparvovec	Pfizer	III
Leucemia linfocitica acuta	sì	Brexu-cel	Gilead	II
Leucemia linfocitica cronica	sì	TAK-008	Takeda	II
Linfoma non-Hodgkin	no	TAK-007	Takeda	II
		CD19 Next-T	Bristol Myers Squibb	I
Liposarcoma mixoide	sì	GSK3377794	GSK	II
Malattia di Huntington	sì	ATM-130	uniQure	I
Malattia di Pompe	sì	SPK-3006	Roche	II
Mieloma Multiplo	sì	bb21217	Bristol Myers Squibb	I
		GPRC5D	Bristol Myers Squibb	I
Retinite pigmentosa	sì	BIIB112	Biogen	II
Sarcoma Sinoviale	sì	GSK3377794	GSK	II
Sindrome di Rett	sì	AVXS-201	Novartis	I
Sindrome di Wiskott-Aldrich	sì	OTL-103	Orchard	III

2. LO SCENARIO ATTUALE DELLE ATMP

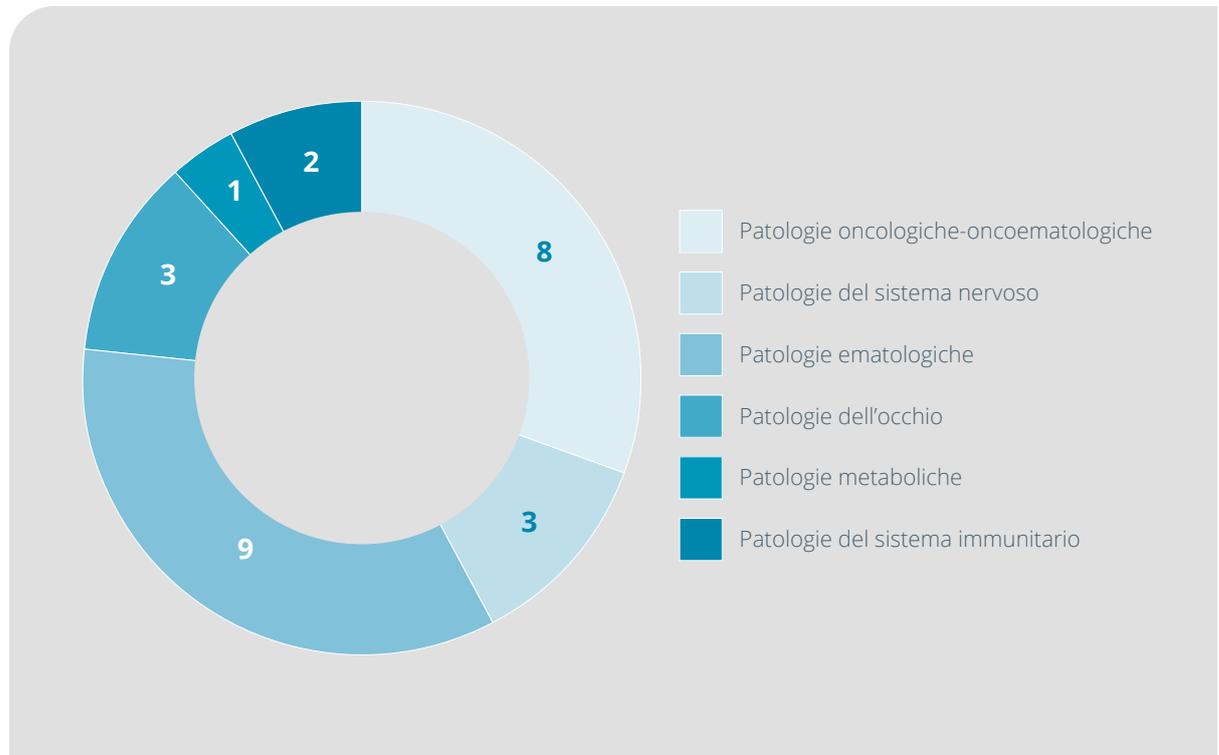
Dalla **Tabella 2.7**, si evidenzia un'equa distribuzione delle sperimentazioni nelle varie fasi dello sviluppo (vedi **Figura 2.1**): 8 in fase I, 7 in fase II, 8 in fase III. Altre 3 terapie sono oggetto di studi sperimentali combinati di fase I/II (1) o di fase II/III (2). Questa tipologia di studi permette di accorciare i tempi della sperimentazione che può proseguire senza interruzioni. Solitamente gli studi combinati si effettuano quando ci sono forti evidenze sull'efficacia terapeutica del farmaco già nelle fasi precliniche e precoci del suo sviluppo^[14].

FIGURA 2.1 ATMP in sperimentazione analizzate per fase di sviluppo



La **Figura 2.2** sottolinea che le aree terapeutiche maggiormente coinvolte nella sperimentazione delle terapie avanzate sono l'oncologia e l'ematologia. Nello specifico, sono in sviluppo 9 ATMP per 4 patologie ematologiche e 8 terapie per 6 patologie oncologiche delle quali 4 onco-ematologiche. A seguire, si trovano 3 terapie in sviluppo per 3 patologie neurologiche, 3 ATMP per 3 patologie dell'occhio, 2 terapie per altrettante sindromi da immunodeficienza ed infine una terapia per una patologia metabolica.

FIGURA 2.2 ATMP in sperimentazione analizzate per area terapeutica



Il quarto report analizza le nuove patologie che non sono state incluse nel Terzo Report Italiano sulle ATMP. Per ogni patologia viene riportata una breve descrizione, l'epidemiologia in Italia, lo *standard of care* e le ATMP in sviluppo.

2.4.2.1 ANEMIA FALCIFORME (*SICKLE CELL DISEASE, SCD*)

La Malattia Drepanocitica o Anemia Falciforme (SCD) è una grave forma ereditaria di anemia che ha origine da una mutazione puntiforme al sesto codone della catena β -globina (da acido glutammico a valina) del tetramero dell'emoglobina adulta (Hb) ($\alpha_2\beta_2$), che è incline alla polimerizzazione a bassi livelli di ossigeno^[15].

Il gene mutato interferisce con la classica architettura biconcava dei globuli rossi rendendoli di forma irregolare, meno flessibili e più viscosi. Di conseguenza tendono ad aggregarsi e, ostruendo il normale flusso sanguigno, causano episodi dolorosi e danno agli organi potenzialmente letali^[16].

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da Anemia Falciforme. L'ATMP è in fase di sviluppo, pertanto il target specifico non è ancora stato stabilito.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

- ✓ LentiGlobin (betibeglogeneautotemcel): in fase III dello sviluppo clinico ^[17]
- ✓ CSL200 CAL-H (CD34+ trasdotte con un vettore lentivirale che codifica la γ -GlobinG16D umana e l'RNA a catena corta734): studio pivotale di fase I completato nel maggio 2021 ^[18]
- ✓ BIVV003 (cellule staminali ematopoietiche progenitrici autologhe CD34+ trasfettate *ex-vivo* con nucleasi a dita di zinco): in fase I/II dello sviluppo clinico ^[19].

Epidemiologia

L'Anemia Falciforme è una malattia ereditaria che rappresenta l'emoglobinopatia più diffusa nel mondo. La SITE (Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie) e l'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica) stimano che i pazienti italiani affetti da Anemia Falciforme sono tra i 2.500 e i 4.000 (4-7 casi su 100.000). Storicamente, la presenza della condizione del portatore eterozigote di Falcemia (SCT, *Sickle Cell Trait*) era quasi esclusivamente presente nelle regioni meridionali: in particolare in Sicilia, dove la prevalenza del SCT raggiunge in alcune zone picchi del 13%. Successivamente, a seguito dei flussi migratori Sud-Nord ed internazionali, anche in Italia, il SCT è oggi pressoché presente su tutto il territorio nazionale ^[20, 21].

Standard of care

Per il trattamento del dolore dato dalle crisi vaso occlusive (VOC) si prediligono paracetamolo (con o senza codeina) e FANS (ibuprofene, ketoralac) per il dolore da lieve a moderato. In caso di dolore da moderato a grave, si utilizzano gli oppioidi (morfina, fentanyl, tramadolo, codeina). Per la prevenzione degli episodi dolorosi e in caso di anemia grave e/o persistente si ricorre all'utilizzo di idrossiurea o alle trasfusioni di sangue ^[22].

L'unico strumento di guarigione dell'Anemia Falciforme è il trapianto di cellule staminali da soggetti donatori; purtroppo però è impiegato in pochi casi per la mancanza di donatori compatibili ^[23].

2.4.2.2 COROIDEREMIA

La coroideremia è una distrofia corioretinica recessiva che conduce alla degenerazione progressiva dei fotorecettori, dell'epitelio pigmentato retinico e della corioide. È una patologia recessiva causata da mutazioni del gene CHM sul cromosoma X. La prognosi è caratterizzata dalla progressiva riduzione dell'acuità visiva fino alla cecità ^[24, 25].

Indicazione della ATMP

Trattamento dei pazienti con coroideremia ^[26]. L'ATMP è in fase di sviluppo, perciò, il target non è ancora totalmente definito.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

BIIB111 (Timrepigene emparvovec) è un prodotto di terapia genica per il trattamento della coroideremia. Attualmente si trova in fase III dello sviluppo clinico ^[27].

Epidemiologia

La prevalenza globale della coroideremia è di un caso ogni 50.000-100.000 persone, perciò, si stima che i pazienti affetti da questa patologia in Italia siano tra 596 e 1.193 ^[28].

Standard of care

Ad oggi non esiste una terapia disponibile per il trattamento della coroideremia ^[29].

2.4.2.3 DEGENERAZIONE MACULARE SENILE (*AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION, AMD*)

La degenerazione maculare senile è una malattia progressiva che porta ad una grave compromissione della porzione centrale della retina, la macula, sede della visione distinta. È una delle principali cause di cecità irreversibile nella popolazione di età superiore ai 65 anni ^[30].

Si possono distinguere due forme distinte: la AMD secca o atrofica (più grave e frequente) e la AMD essudativa ^[31].

Indicazione della ATMP

Pazienti con degenerazione maculare senile evoluta con atrofia geografica ^[32]. L'ATMP è in fase di sviluppo, pertanto, l'indicazione specifica è ancora da definire.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

HMR59 è un prodotto di terapia genica oculare che induce le cellule retiniche a produrre una forma solubile di CD59 che protegge le cellule retiniche prevenendo la formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC). L'ATMP si trova nella fase I dello sviluppo clinico ^[33].

Epidemiologia

La Degenerazione Maculare Senile in Italia colpisce circa il 2% della popolazione, più di un milione di persone e l'80-85% dei casi presenta atrofia geografica. Pertanto, si stima che ci siano tra 954.264 e 1.013.905 pazienti affetti da AMD con atrofia maculare. Ogni anno in Italia si verificano circa 63 mila nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età e la sua incidenza aumenta al crescere dell'età ^[32, 34].

Standard of care

La terapia attuale per la forma atrofica dell'AMD consiste sostanzialmente nella prevenzione dei fattori di rischio (quali il fumo di sigaretta, il controllo della pressione arteriosa, del peso, del colesterolo) e nell'assunzione di complessi antiossidanti ^[31].

2.4.2.4 LIPOSARCOMA MIXOIDE (*MYXOID LIPOSARCOMA, MLPS*)

Il Liposarcoma è un tumore maligno raro molto aggressivo che colpisce il tessuto adiposo. Si localizza più frequentemente negli arti o nei tessuti interni dell'addome. Il tipo mixoide predilige come sede di sviluppo le braccia e compare in soggetti più giovani rispetto agli altri sottotipi di sarcoma. Nella maggior parte dei casi, questa neoplasia si genera dalla traslocazione tra il cromosoma 12 e il cromosoma 16 ^[36].

2. LO SCENARIO ATTUALE DELLE ATMP

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da Liposarcoma Mixoide Avanzato^[36]. L'ATMP è ancora in fase di sperimentazione, pertanto, l'indicazione esatta non è ancora definita.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

GSK3377794 è composto da cellule T ingegnerizzate TCR che hanno come bersaglio NY-ESO-1. L'ATMP si trova in fase II dello sviluppo clinico.

Epidemiologia

I liposarcomi riguardano circa il 15-20% di tutti i sarcomi dei tessuti molli^[37]. Tra i liposarcomi, il tipo mixoide (MLPS) è la seconda tipologia più comune di Liposarcoma dopo il Liposarcoma ben differenziato. Il MLPS è principalmente localizzato alle estremità e solitamente si sviluppa negli adulti nonostante possa verificarsi anche in soggetti più giovani. L'incidenza globale è di circa 2 casi per milione di individui. L'MLPS rappresenta circa 30% di tutti i casi di Liposarcoma^[38].

Considerando che, in Italia, i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli sono circa 3.500^[39], possiamo stimare che i pazienti con diagnosi di Liposarcoma mixoide siano circa 210.

Standard of care

Quando possibile, il trattamento di elezione per il Liposarcoma mixoide è la rimozione chirurgica. Storicamente, nelle fasi più avanzate, si ricorreva anche all'amputazione dell'arto interessato; oggi invece, grazie all'aiuto delle terapie adiuvanti, le amputazioni sono considerevolmente diminuite^[38].

Nelle forme metastatiche, il Liposarcoma mixoide è trattato con la radioterapia e la chemioterapia: in prima linea si utilizzano antracicline (doxorubicina o epirubicina) spesso accompagnate da ifosfamide; in seconda linea si utilizza la trabectedina che, a differenza delle antracicline, non è cardiotossica ed è ben tollerata anche nei trattamenti di lunga durata^[35].

2.4.2.5 MALATTIA DI HUNTINGTON

La Malattia di Huntington è una malattia neurodegenerativa ereditaria. Tale patologia è determinata da una mutazione da espansione di un tratto del DNA che interessa il gene HTT e che produce la huntingtina, una proteina anomala che provoca la morte di neuroni nei gangli della base e nella corteccia cerebrale. I sintomi caratteristici sono disturbi neuropsichiatrici, disturbi motori (tipicamente coreiformi - movimenti rapidi, involontari, irregolari ed afinalistici) e deterioramento cognitivo progressivo^[40, 41, 42].

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da Malattia di Huntington^[43].

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

ATM-130 consiste in un vettore AAV5 che trasporta un micro-RNA artificiale specificamente progettato per silenziare il gene dell'huntingtina^[43].

Epidemiologia

Secondo Orphanet la prevalenza nella popolazione caucasica è stimata a 1/10.000-1/20.000^[44]. L'incidenza invece è di 5-10 casi ogni 100.000 individui, anche se probabilmente sottostimata poiché non sempre viene correttamente diagnosticata^[45].

Standard of care

Attualmente la Malattia di Huntington non ha una terapia di cura definitiva; i trattamenti farmacologici agiscono sui sintomi riducendone l'entità. Tipicamente si utilizzano farmaci neurolettici per i sintomi psicotici, depletori dopaminergici per le ipercinesie, antiepilettici per le alterazioni psico-comportamentali ecc^[46].

2.4.2.6 MALATTIA DI POMPE AD ESORDIO TARDIVO (*LATE ONSET POMPE DISEASE, LOPD*)

La glicogenosi di tipo II, più comunemente conosciuta come Malattia di Pompe, è una condizione rara di origine genetica e appartiene al gruppo delle malattie metaboliche da accumulo lisosomiale. È causata dalla carenza dell'enzima alfa-glucosidasi acida (GAA) presente all'interno dei lisosomi che provoca l'accumulo di glicogeno all'interno delle cellule; ciò provoca il danneggiamento cellulare soprattutto a livello delle cellule muscolari cardiache, dei muscoli delle gambe e delle braccia e delle cellule muscolari deputate alla respirazione^[47].

In particolare, la forma ad esordio tardivo è caratterizzata dal minimo interessamento cardiaco ma da un importante coinvolgimento muscolare soprattutto a carico della muscolatura respiratoria.

Indicazione della ATMP

Pazienti con Malattia di Pompe ad esordio tardivo che stanno seguendo una terapia di sostituzione ormonale^[48]. L'ATMP si trova in fase di sviluppo clinico, pertanto, l'indicazione terapeutica non è definitiva.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

L'ATMP SPK-3006 si trova in fase II dello sviluppo clinico. Si tratta di una terapia genica con vettore virale adeno-associato (AAV) che ha come target le cellule epatiche.

Epidemiologia

La Malattia di Pompe ha una prevalenza europea di 1 caso ogni 283.000 individui^[49]. La forma ad esordio tardivo è più frequente rispetto alla malattia ad esordio infantile; infatti, costituisce il 79% dei casi diagnosticati^[50]. Di conseguenza, la stima dei pazienti con Malattia di Pompe ad esordio tardivo sul territorio nazionale conta circa 166 casi.

Standard of care

Lo standard di cura per la Malattia di Pompe è la somministrazione della terapia enzimatica sostitutiva (*Enzyme Replacing Therapy, ERT*) tramite infusione dell'enzima alfa-glucosidasi acida prodotto per via ricombinante^[51].

2.4.2.7 NEUROPATIA OTTICA EREDITARIA DI LEBER (*LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY, LHON*)

Oltre il 90% delle mutazioni si localizza nelle posizioni nucleotidiche 11778, 3460 o 14484. Tutte le mutazioni provocano difetti dei geni delle subunità del complesso I della catena respiratoria nel mtDNA: MT-ND1, MT-ND4 e MT-ND6^[52].

Indicazione della ATMP

Pazienti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber^[53].

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

Lumevoq (lenadogene nolparvovec) è una terapia genica costituita da un vettore virale ricombinante adeno-associato contenente un cDNA che codifica per la proteina mitocondriale ND4 (NADH deidrogenasi 4 umana wild-type)^[54]. L'ATMP è in fase di valutazione CAT dal dicembre 2020^[55].

Epidemiologia

In Italia, i casi di LHON sono stimati con una prevalenza di 1,5 casi/100.000 con 912 pazienti teorici. A causa della ultra-rarità della patologia, non ci sono dati di incidenza pubblicati. L'incidenza, calcolata sulla base dei dati di prevalenza, è di circa 0,07/100.000^[56].

Come sopra citato, il 90% delle mutazioni provoca difetti ai geni MT-ND1, MT-ND4 e MT-ND6. Ipotizzando che questi geni possano subire delle mutazioni con la stessa probabilità, i pazienti eleggibili al trattamento con l'ATMP in oggetto sono circa 30.

Standard of care

Al fine di prevenire l'esacerbazione della malattia, è importante che i pazienti si astengano dall'alcol, dal fumo e dall'utilizzo di alcuni antibiotici che possono interferire con la fosforilazione ossidativa mitocondriale^[57].

Attualmente non esistono trattamenti risolutivi per la LHON. L'unico farmaco approvato per il trattamento della LHON è l'idebenone.

2.4.2.8 SARCOMA SINOVALE

Il Sarcoma Sinoviale è un tumore dei tessuti molli raro, aggressivo e più frequente nei giovani adulti ma può svilupparsi anche in età pediatrica. La malattia è associata ad una traslocazione cromosomica: nelle cellule del Sarcoma Sinoviale, frammenti del cromosoma X vengono scambiati con il cromosoma 18. I fattori di rischio non sono ancora stati ben definiti tuttavia; le cellule del Sarcoma Sinoviale contengono un gene mutato che si pensa contribuisca allo sviluppo della malattia^[58].

Indicazione della ATMP

Sarcoma Sinoviale avanzato (metastatico o non resecabile) precedentemente trattato e/o Liposarcoma trattato^[59]. Il target non è ancora definitivo in quanto le ATMP sono in fase di sviluppo.

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

- ✓ GSK3901961 (cellule T ingegnerizzate TCR, con co-espressione del recettore di superficie cellulare CD8α): in fase I dello sviluppo clinico^[59].
- ✓ GSK3845097 (cellule T ingegnerizzate TCR, con co-espressione del recettore di superficie cellulare dnTGF-βRII): in fase I dello sviluppo clinico^[59].

Epidemiologia

L'incidenza di questa neoplasia è di solo 1-3 casi per milione di individui. Può svilupparsi a qualsiasi età ma è più comune nella seconda decade di vita e fra i giovani adulti (tra i 15 e i 40 anni). Sembra avere una leggera preferenza per il genere maschile, con 12 pazienti maschi ogni 10 femmine^[60].

Considerando che in Italia i pazienti con sarcoma dei tessuti molli sono circa 3.500 e che il Sarcoma Sinoviale costituisce il 10% dei sarcomi dei tessuti molli diagnosticati, possiamo stimare che la prevalenza del Sarcoma Sinoviale in Italia è di 350^[58].

Standard of care

Quando possibile, il trattamento primario è la rimozione chirurgica ad ampi margini. In caso di malattia avanzata o metastatica, è raccomandato l'uso di chemioterapici (solitamente antracicline con o senza ifosfamide)^[61].

2.4.2.9 SINDROME DI RETT

La Sindrome di Rett è una rara patologia neurologica dello sviluppo. È causata da mutazioni nel gene MECP2, che si traducono nella produzione difettosa della proteina legante metil-CpG 2 (MeCP2) - importante per lo sviluppo del cervello e la regolazione di altri geni. Questa sindrome può presentarsi con una moltitudine di sintomi tra cui, ma non solo, una decelerazione nella crescita della testa, anomalie dell'andatura, perdita di movimenti delle mani spesso sostituiti da movimenti stereotipati ripetitivi, perdita del linguaggio e anomalie respiratorie^[62, 63].

Indicazione della ATMP

Trattamento della Sindrome di Rett^[63].

ATMP in sviluppo clinico/in valutazione al CAT

AVXS-201 è un prodotto di terapia genica che utilizza un vettore virale adeno-associato (AAV9) che trasporta la forma normale del gene umano MECP2 che, una volta rilasciato nella cellula, compensa la mutazione difettosa portando alla produzione della proteina normale^[63].

Epidemiologia

La Sindrome di Rett è diffusa in tutto il mondo e colpisce soggetti pediatrici di sesso femminile. In questa fascia di individui, la sua incidenza è di 7-10 casi su 100. Si riduce a circa 3 casi su 100.000 se si prende come riferimento la popolazione generale. In Italia si ritiene che le pazienti italiane affette dalla Sindrome di Rett siano 2.500-3.500^[64, 65].

Standard of care

Ad oggi il trattamento è destinato ad attenuare la sintomatologia. La terapia farmacologica si deve basare sulle problematiche individuali del paziente: per i disturbi del comportamento si utilizzano risperidone ed antipsicotici atipici, per i disturbi del sonno si somministra melatonina o, per i pazienti adulti, zolpidem e ipnoinducenti ecc. Ad ogni modo, non è ancora disponibile una cura definitiva per la Sindrome di Rett^[66].

2.5 KEY LEARNINGS

- ✓ A fronte di 32 richieste sottomesse alla valutazione del CAT, 19 ATMP sono arrivate sul mercato europeo e 14 tra queste sono tuttora in commercio. In Italia, delle 14 ATMP con *Marketing Authorization* (MA) attiva, 7 hanno ricevuto la rimborsabilità da AIFA, mentre 6 terapie avanzate sono in corso di valutazione.
- ✓ Tra le ATMP autorizzate a livello europeo, 5 sono state ritirate per mancanza di sostenibilità da parte delle aziende produttrici.
- ✓ 7 sono le ATMP ritirate durante la valutazione del CAT per evidenze non sufficienti e con profilo rischio/beneficio poco favorevole. Tra queste, Roctavian, a fronte di nuove evidenze, ha ripresentato la domanda di sottomissione nel mese di luglio 2021.
- ✓ Le terapie avanzate in corso di valutazione CAT (6) sono deputate a patologie oncologiche, neurologiche, oculistiche ed ematologiche.
- ✓ Le ATMP in sperimentazione clinica si dividono omogeneamente nelle varie fasi dello sviluppo. Mostrano una prevalenza di indicazione nelle patologie oncologiche ed onco-ematologiche. 10 nuove patologie sono target di una sola ATMP in sviluppo, 5 sono oggetto di ricerca di più aziende.

3. L'ACCESSO E LA RIMBORSABILITÀ DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Il presente capitolo illustra lo stato dell'accesso e lo stato di rimborsabilità (P&R) delle ATMP nei principali Paesi Europei (Francia, Germania, Italia, Regno Unito, Spagna). Nella prima parte vengono illustrati i principali cambiamenti nella modalità di regolazione del P&R dei farmaci in generale. Non vi sono infatti variazioni significative sul sistema di accesso delle ATMP, per il quale si rimanda al Secondo Report Italiano sulle ATMP^[67]. Nella seconda si illustra lo stato dell'accesso di ogni ATMP approvata e commercializzata.

Lo scenario europeo sul P&R delle ATMP è ancora caratterizzato da due elementi.

Il primo è rappresentato da procedure di P&R non diverse da quelle dei farmaci tradizionali^[13, 68, 69], ad eccezione della Germania, in cui le ATMP vengono preliminarmente classificate dalla Commissione G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss* - Commissione Federale) in:

- farmaci inseriti nel sistema Amnog (*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz* - Legge di Riorganizzazione del Mercato Farmaceutico), sistema che prevede la negoziazione, entro un anno dall'ingresso di un nuovo farmaco, di uno sconto sul prezzo liberamente determinato dalle imprese al lancio; tale negoziazione si basa su diversi elementi, tra cui il valore terapeutico aggiunto e la dimensione della popolazione target;
- procedure mediche e chirurgiche valutate dall'Istituto PEI (*Paul Ehrlich Institut*).

Il secondo consiste nell'assenza di sistemi strutturati e programmati di finanziamento delle prestazioni associate alla somministrazione di ATMP, con la sola eccezione di:

- Germania in cui gli ospedali possono richiedere all'Istituto InEK (*Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus* - Istituto di Remunerazione degli Ospedali), attraverso la procedura NUB (*Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode* - Nuovo esame / procedura), un rimborso di farmaci (e dispositivi) usati in ambito ospedaliero, per i quali non sia stata ancora determinata la tariffa collegata al sistema di classificazione G-DRG (adattamento al contesto tedesco del sistema di classificazione dei ricoveri DRG - *Diagnosis Related Group*);
- Francia, che ha previsto, nel caso delle CAR-T, un finanziamento ad hoc di € 15.000,00 da aggiungersi all'attuale tariffa DRG relativa alla degenza.

3.1 LE PRINCIPALI NOVITÀ SULL'ACCESSO DEI FARMACI NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Con riferimento in generale alla regolazione di P&R dei farmaci, in alcuni paesi vi sono state importanti novità.

In **Italia** è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il DM 2 agosto 2019 (Criteri e modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale - GU 185 del 24-07-2020) e sono state approvate le Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo da parte delle aziende farmaceutiche^[70]. Si sono parzialmente modificati i criteri di negoziazione di P&R, con l'inclusione esplicita del sistema di ranking del valore terapeutico aggiunto previsto per la valutazione delle richieste di innovatività; è stato arricchito e strutturato il dossier di P&R, prevedendo, ad esempio, che per tutti i nuovi farmaci e le nuove indicazioni vengano prodotte evidenze farmacoeconomiche. È stato esteso l'ambito di regolazione dei prezzi: si è infatti previsto che i prezzi vengano negoziati ai fini dell'inserimento dei medicinali nell'elenco della Legge 648/1996 (utilizzo e rimborso SSN fuori indicazione approvata) e dell'acquisto, per esigenze di salute pubblica, di specifiche categorie di medicinali di fascia C e Cnn.

In **Francia** si è assistito ad un'importante riforma del sistema di accesso precoce dei farmaci. Dal 1° luglio 2021 il programma di autorizzazione provvisoria all'utilizzo dei farmaci ATU (*Autorisation Temporaire d'Utilisation*) è stato sostituito da un'autorizzazione di accesso precoce (AAP - *Autorisation d'Accès Précoce*)^[71, 72]. Il programma ATU è stato introdotto nel 1992 ed esteso dal 2014 anche alla fase tra approvazione e rimborso, con applicazione dal 2019 anche ai farmaci approvati senza ATU pregressa. Le principali novità introdotte con il Programma AAP sono:

- ☑ la richiesta che vengano fornite evidenze sulla presunzione di innovatività rispetto all/ai possibile/i comparatore/i, aspetto che potrebbe restringere le possibilità di accesso precoce;
- ☑ la gestione della richiesta da parte della HAS (*Haute Autorité de Santé*), e non più dall'agenzia del farmaco (ANSM, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits*), che mantiene la sola funzione di supporto nella valutazione del profilo di efficacia e sicurezza;
- ☑ l'introduzione di una tempistica specifica per l'approvazione (tre mesi dalla richiesta) e messa a disposizione del farmaco dalle imprese (due mesi dall'approvazione dell'AAP);
- ☑ una riduzione del prezzo applicato all'uso in AAP (stesso prezzo se si tratta di un'estensione di indicazione, prezzo liberamente determinato dalle imprese se si tratta di primo lancio). Viene infatti previsto un abbattimento dei prezzi anno per anno in relazione ai volumi realizzati ed un *payback* in caso di prezzi successivamente negoziati inferiori a quelli in AAP.

Viene invece mantenuto l'obbligo di predisporre un protocollo per la raccolta dati post avvio del programma di AAP su efficacia (che includa anche *patient-reported outcome measure*), sicurezza, caratteristiche della popolazione in trattamento.

In **Spagna** è in fase di test su un farmaco per area terapeutica la revisione del sistema di valutazione dei farmaci, lanciata a novembre 2020 con l'attivazione del Network REValMed-SNS (*Red de Evaluación de Medicamentos - Sistema Nacional de Salud*). Tale riforma è finalizzata a rendere più rapido e trasparente il processo di revisione delle evidenze dei farmaci e di produzione dei Report IPT (*Informes de posicionamiento terapéutico*) della AEMPS (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*), in cui vengono sintetizzate le evidenze esistenti ai fini della identificazione dell'indicazione rimborsata. Nello specifico sono previsti:

- ☑ lo sviluppo di un metodo strutturato di prioritizzazione dell'accesso dei farmaci (la lista viene poi definita dalla *Comisión Permanente de Farmacia*);
- ☑ l'introduzione della valutazione economica nei Report IPT.

Il Network REValMed-SNS comprende esperti di AEMPS, del Ministero della Salute (*Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia*) e delle regioni spagnole (*Comunidades Autonomas*), supportati da una rete di revisori per sette macro-aree terapeutiche, tra cui malattie rare e terapie avanzate.

Il dossier di valutazione di impatto economico, oltre alla stima del costo unitario trattamento, dovrà riportare valutazioni di costo-efficacia e *budget impact* declinata a livello regionale^[73, 74].

In **Germania e UK** non si è assistito nel 2021 ad un cambiamento sostanziale nell'accesso dei farmaci basato sulla libera definizione dei prezzi da parte delle imprese e dalla regolazione (i) post-marketing in Germania, attraverso uno sconto sul prezzo, negoziato a partire dal valore terapeutico aggiunto e dalla dimensione della popolazione target (cfr. supra); (ii) indiretta in Inghilterra e Scozia, attraverso una valutazione della costo-efficacia e di un *budget impact test*.

In **Germania**, ad agosto 2020 è stato emendato il sistema Amnog a seguito della entrata in vigore della Legge GSAV (*Sicherheit in der Arzneimittelversorgung*). L'emendamento prevede che in caso di beneficio non quantificabile, la Commissione Federale Congiunta G-BA (*Der Gemeinsame Bundesausschuss*) possa richiedere, per i farmaci orfani e per quelli autorizzati con approvazione condizionata o in circostanze eccezionali, la raccolta di dati *real-world* (con possibile restrizione della prescrivibilità ai centri in cui tali dati vengono raccolti) per provare l'eventuale beneficio terapeutico aggiunto rispetto ai possibili comparatori disponibili sul mercato. Nel caso in cui tale beneficio incrementale non venga rilevato, si applica una riduzione automatica dei prezzi^[75]. La raccolta di dati *real world* è stata richiesta, ad esempio, per Zolgensma (onasemnogene abeparvovec)^[76].

Nel **Regno Unito** è stato lanciato nel 2021 il programma Innovative ILAP (*Licensing and Access Pathway*) finalizzato ad accelerare il processo di approvazione dei farmaci, ora integralmente gestito dalla MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) vista l'uscita del Regno Unito dall'Unione Europea. Il programma è stato attivato in collaborazione con i soggetti incaricati della valutazione dei farmaci ai fini dell'accesso a carico del servizio sanitario pubblico, ovvero NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e SMC (*Scottish Medicines Consortium*), ed i soggetti incaricati della negoziazione di sconti ed altri contratti di accesso (NHSE&I^[77] - *NHS England e NHS Improvement*). Il programma ILAP prevede un accesso accelerato per farmaci per patologie gravi e con elevato bisogno insoddisfatto,

a condizione che l'impresa fornisca delle evidenze di beneficio incrementale rispetto ad alternative presenti sul mercato. Il programma si rivolge potenzialmente a tutti i nuovi farmaci, incluse le terapie avanzate.

Sono state poi avviate da NICE diverse consultazioni finalizzate a modificare l'attuale assetto di valutazione delle tecnologie sanitarie ^[78]. Nel documento in consultazione sui metodi di valutazione delle tecnologie, NICE ha nuovamente sottolineato le peculiarità delle ATMP rispetto alla valutazione economica, confermando però che tali terapie non richiedano l'attivazione di un percorso di valutazione ad hoc.

Infine, l'esperienza del *Cancer Drugs Fund* è stata estesa ad altri farmaci attraverso il programma "*Innovative Medicines Fund*" (con uno stanziamento di 680 milioni di sterline nel 2021) ^[79]. Il sito dell'NHS England include, tra i potenziali farmaci innovativi, le terapie geniche.

3.2 LO STATO DELL'ARTE DELL'ACCESSO ALLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

Al momento della redazione del presente rapporto sono stati approvate da EMA 19 ATMP di cui 5 ritirate dal commercio (vedi **Tabella 3.1**).

Delle 14 ATMP con approvazione europea:

- dieci sono rimborsate in **Germania**; tre sono in fase di negoziazione dello sconto nell'ambito del sistema Amnog e per due non è stata ancora trasmessa la documentazione a G-BA;
- nove sono raccomandate in **Inghilterra**, anche se Holoclar e Spherox sono state approvate per il rimborso su popolazione più ristretta rispetto all'indicazione autorizzata e le due CAR-T e Tecartus sono stati introdotti nel *Cancer Drugs Fund*, con un *Managed Access Agreement* che prevede una definizione più specifica della eleggibilità al trattamento dei pazienti;
- sette sono rimborsate in **Francia**, di cui due per tramite del nuovo programma di accesso precoce AAP;
- sei sono rimborsate in **Italia**;
- cinque sono rimborsate in **Spagna**.

TABELLA 3.1 L'accesso alle ATMP nei principali Paesi Europei

ATMP					
Holoclax	MEA (<i>Payment by result</i>)	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)	ASMR IV	Procedura medica NUB 4	Non rimborsato
Imlygic	Richiesta di rimborso non sottomessa	MEA (PAS - sconto)	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valore aggiunto NUB 1	Non rimborsato
Strimvelis	Innovatività piena (scaduta) MEA (<i>Payment by result</i>)	HST	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valutazione AMNOG (prezzo non definito)	Richiesta di rimborso non sottomessa
Spherox	Procedura CPR conclusa (attesa GU)	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)	Richiesta di rimborso non sottomessa	Procedura medica	Richiesta di rimborso non sottomessa
Alofisel	Classe C	Non raccomandato	ASMR IV	Beneficio non quantificabile NUB 1	Rimborsato (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico)
Kymriah	Innovatività piena, confermata a rivalutazione un anno. Sconto per DLBCL. MEA (<i>Payment at result</i>) per entrambe le indicazioni	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	ASMR IV per DLBCL ASMR III per ALL	Beneficio non quantificabile. Outcome-based MEA con alcune assicurazioni. NUB 1	MEA (<i>Payment at result</i> per entrambe le indicazioni)
Yescarta	Innovatività piena, confermata rivalutazione a un anno. Sconto e MEA (<i>Payment at result</i>) per entrambe le indicazioni	Cancer Drugs Funds (MAA, CAA - sconto)	ASMR III	Beneficio non quantificabile (rivalutazione a 3 anni). Outcome-based MEA con alcune assicurazioni. NUB 1	MEA (<i>Payment at result</i> per entrambe le indicazioni)
Luxturna	Innovatività piena. Sconto e MEA (tetto di prodotto)	HST CAA (sconto)	ASMR II	Valore aggiunto importante NUB 1	Tetto di spesa biennale
Zynteglo	In valutazione (CPR)	Valutazione sospesa	ASMR III (pazienti 12-35 anni) Prezzo in negoziazione	Ritirato dal mercato per mancato accordo sul prezzo	In valutazione AEMPS

3. L'ACCESSO E LA RIMBORSABILITÀ DELLE ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

ATMP					
Zolgensma	Innovatività piena (a rivalutazione annuale). Rimborso su indicazione ristretta. Sconto e MEA (<i>payment at result</i>). Pagamenti annuali (prima tranche + 4 anni)	MAA	AAP post AMM ASMR III/IV	In fase AMNOG	Accordo di prezzo (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico)
Tecartus	In valutazione (CTS)	Cancer Drugs Funds (MAA, sconto)	AAP ASMR III Prezzo in negoziazione	In fase AMNOG	In valutazione AEMPS
Libmeldy	In valutazione (CTS)	In valutazione (NICE - HST)	ASMR III Prezzo in negoziazione	In fase AMNOG	In valutazione AEMPS
Skysona	In valutazione (CTS)	In valutazione (NICE - HST)	ATU	N/D	In valutazione AEMPS
Abecma	In valutazione (CTS)	In valutazione (NICE)	ATU	N/D	In valutazione AEMPS

Legenda:

-  in verde le ATMP rimborsate,
-  in rosso quelle non rimborsate,
-  in giallo quelle in valutazione;
-  in bianco quelle per le quali le valutazioni non sono ancora state avviate.

Acronimi: AAP = Autorisation d'Accès Précoce; AEMPS = Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Amnog (Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz - Legge di Riorganizzazione del Mercato Farmaceutico); AMM = Autorisation de mise sur le marché; ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu; ALL = Leucemia Linfoblastica Acuta; ATU = Autorisations Temporaires d'Utilisation; CAA = Commercial Access Agreement; Classe C = farmaco non rimborsato; Classe Cnn = farmaco autorizzato e in attesa di chiusura della procedura di P&R; CPR = Comitato Prezzi e Rimborso; CTS = Commissione Tecnico-Scientifica; DLBCL = Linfoma diffuso a grandi cellule B; HST = Highly Specialized Technologies (tecnologie per le quali non viene applicata la procedura standard del NICE e che presentano valori soglia di costo-efficacia molto più elevati); MAA = Market Access Agreement; MEA = Managed Entry Agreement; N/D = Non disponibile; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NUB = Neue Untersuchungs und Behandlungsmethoden (Nuovo metodo diagnostico e terapeutico); PAS = Patient Access Scheme; P&R = Prezzo e Rimborso; RW = Real World.

L'incertezza sulle evidenze di beneficio e rischio e l'impatto economico rilevante (per paziente trattato essendo il target di popolazione abbastanza limitato) hanno spinto i principali Paesi Europei a negoziare sconti e/o stipulare accordi di rimborso condizionato alla risposta del paziente (vedi **Tabella 3.1**). I primi di fatto incorporano nello sconto l'incertezza dell'effetto del farmaco, i secondi rinviando al momento della raccolta di evidenze la condivisione del rischio di insuccesso. Con la sola eccezione della Francia, in tutti i paesi è stato introdotto almeno un accordo di rimborso condizionato alla risposta del singolo paziente (Italia e Spagna) o agli effetti complessivi della terapia sulla popolazione target (Germania, Inghilterra). Si tratta di un fenomeno:

- ☑ in controtendenza rispetto alla sempre più diffusa visione critica della letteratura sui MEA basati sull'esito clinico, sotto il profilo teorico e di impatto sui singoli paesi^[80, 81, 82, 83]. In Italia si è poi assistito ad una riduzione negli ultimi anni di accordi di *payment by result* applicati ai farmaci oncologici;
- ☑ nuovo per alcuni paesi:
 - in Spagna accordi basati sull'esito sono stati stipulati nel passato per i farmaci oncologici a livello regionale (particolarmente attiva è stata nel passato la Catalogna)^[84];
 - in Germania le Casse Mutue hanno una lunga esperienza di accordi finanziari, ma rappresentano una sostanziale novità contratti basati sull'esito; si è poi già discusso dell'introduzione della raccolta di dati *post marketing* a livello nazionale a supporto della valutazione di farmaci il cui beneficio comparativo non è valutabile sulla base delle evidenze provenienti dagli studi pivotali (cfr. supra).

È invece ancora poco diffusa la stipulazione di contratti di frazionamento della spesa in più anni: un accordo di questo tipo è stato di fatto stipulato solo per il farmaco Zolgensma in Italia e Spagna e, comunque, tale accordo è collegato ad una valutazione degli effetti anno per anno (accordo misto finanziario ed *outcome-based*).

Un altro *trend* in corso è la creazione di forme di finanziamento ad hoc delle terapie innovative, di cui hanno beneficiato anche alcune ATMP (dai Fondi Farmaci Innovativi italiani, al *Cancer Drugs Fund* inglese, ora esteso a tutti i farmaci innovativi -cfr. supra). In generale, la creazione di fondi dedicati non rappresenta una soluzione corretta ad un problema di sotto-finanziamento generale dei farmaci o ad una errata allocazione delle risorse disponibili, in quanto riproducono un approccio "silos" alla gestione delle risorse. Tuttavia possono rappresentare un segnale di attenzione nei confronti di farmaci per i quali si riconosce in modo oggettivo e trasparente il valore per il sistema sanitario^[85]; qualora tale valore sia incerto / presunto per effetto di evidenze non mature, a maggior ragione è importante implementare un sistema di valutazione *post marketing* degli effetti.

In conclusione, da una parte si sta assistendo ad un miglioramento nell'accesso delle ATMP, per effetto dell'esperienza accumulata nel passato e del riconoscimento che le ATMP, se non per l'importante impatto organizzativo e per il forte disallineamento temporale tra costi e benefici (e costi evitati), non rappresentano una categoria a parte di farmaci. Dall'altra rimane comunque la grande difficoltà di affrontare un'importante spesa per singolo paziente trattato e, in futuro, per la popolazione nel suo complesso, visto che i target delle ATMP in *pipeline* non sono più rappresentati in maggioranza da malattie rare^[13]. A valle della negoziazione di P&R, l'accesso del paziente alle ATMP è poi condizionato da ulteriori problematiche di selezione dei centri, dalla stipulazione dei contratti, dalla gestione del *referral*, problematiche acute dalla limitata attenzione alla copertura dei costi di gestione dei pazienti a cui vengono somministrate le ATMP, tutti aspetti che vengono affrontati in altre parti del presente rapporto.

3.3 KEY LEARNINGS

- ☑ Lo scenario europeo per l'accesso al P&R delle ATMP è caratterizzato da due elementi: il primo è l'utilizzo di procedure d'accesso molto simili a quelle per i farmaci tradizionali (ad eccezione della Germania che prima di stabilire P&R classifica le ATMP in farmaci classificati nel sistema AMNOG o nelle procedure mediche e chirurgiche); il secondo consiste nell'assenza di sistemi di finanziamento ad hoc per le prestazioni associate alla somministrazione delle ATMP (fanno eccezione Francia e Germania).
- ☑ In materia di regolazione di P&R dei farmaci, ci sono state importanti novità. In Italia sono state approvate le nuove Linee Guida per il dossier P&R ed i criteri di negoziazione sono stati modificati - inclusione di un *ranking* specifico per il valore terapeutico aggiunto. In Francia il programma ATU è stato sostituito dal programma AAP. In Spagna si sta testando un nuovo sistema di valutazione dei farmaci tramite il Network REvalMed-SNS, allo scopo di rendere più trasparente il processo di revisione dei farmaci. In Germania è stato emendato il sistema Amnog: in caso di beneficio non quantificabile, il G-BA può richiedere la raccolta di studi di *real-world* per provare l'eventuale beneficio terapeutico aggiunto. In UK è stato lanciato nel 2021 il programma Innovative ILAP che ha lo scopo di accelerare il processo di approvazione dei farmaci - gestito dalla MHRA.
- ☑ Il rapporto rischio/beneficio incerto e l'impatto economico rilevante hanno registrato nei principali Paesi Europei la tendenza a negoziare sconti e/o stipulare accordi di rimborso condizionato alla risposta del paziente. L'approccio basato sul frazionamento della spesa in più anni è invece ancora poco diffuso.
- ☑ Un'altra nuova tendenza è la creazione di forme di finanziamento ad hoc delle terapie innovative che, pur non essendo la soluzione definitiva, rappresenta un segnale di attenzione verso questi farmaci per i quali si riconosce il valore per il sistema sanitario.

4. LE ATMP IN ITALIA

L'Italia è stato uno dei Paesi di riferimento attivo nella ricerca e sviluppo delle ATMP, tanto che tra le prime 5 ATMP approvate, 3 sono frutto della ricerca italiana, come già analizzato nel Primo Report ATMP.

TABELLA 4.1 ATMP approvate in EU e Paese in cui sono state sviluppate (aggiornamento 31 agosto 2021)

ATMP	AIC EU	Azienda	Paese
HOLOCLAR	Febbraio 2015	Chiesi Farmaceutici	
IMLYGIC	Dicembre 2015	Amgen Europe B.V.	
STRIMVELIS	Maggio 2016	GlaxoSmithKline, Fondazione Telethon e Ospedale San Raffaele di Milano	
ZALMOXIS	Agosto 2016	MolMed SpA	
SPHEROX	Luglio 2017	Co.Don Ag.	
ALOFISEL	Marzo 2018	Takeda Pharma A/S	
KYMRIAH	Agosto 2018	Novartis Europharm Limited	
YESCARTA	Agosto 2018	Kite Pharma EU B.V.	
LUXTURNA	Novembre 2018	Spark Therapeutics	
ZYNTEGLO	Maggio 2019	bluebird bio (Netherlands) B.V.	
ZOLGENSMA	Maggio 2020	Novartis Gene Therapies EU Limited	
TECARTUS	Dicembre 2020	Kite Pharma EU B.V.	
LIBMELDY	Dicembre 2020	Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.	
SKYSONA	Luglio 2021	bluebird bio (Netherlands) B.V.	
ABECMA	Agosto 2021	Celgene Europe B.V.	

La ricerca nell'ambito delle ATMP si è notevolmente ampliata, tanto che ad oggi, secondo una recente pubblicazione del gruppo ATMP Forum (Ronco V, Dilecce M, Lanati E, et al. Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? J Pharm Policy Pract 2021; 19;14(1):30) vi sono 249 studi clinici in corso. Il peso relativo dell'Italia nel portare sul mercato le ATMP è diminuito, nonostante ci siano centri di eccellenza di primissimo livello nel contesto internazionale, e diverse *start up* che negli ultimi anni hanno investito in questo settore.

In questo capitolo quindi non solo verrà analizzata la situazione italiana relativa all'accesso dei farmaci già approvati a livello europeo, ma verrà presentata anche una breve analisi delle aziende attive in Italia nel settore e delle opportunità che le ATMP potrebbero rappresentare in termini di sviluppo economico.

4.1 L'ACCESSO E LA RIMBORSABILITÀ IN ITALIA DELLE ATMP APPROVATE DA EMA

In Italia, su 14 autorizzazioni all'immissione in commercio in vigore a livello europeo, ci sono:

- 6 ATMP rimborsate e in commercio
- 6 ATMP in corso di valutazione
- 1 ATMP per la quale AIFA non ha concesso la rimborsabilità
- 1 ATMP per cui non è stata sottomessa la domanda di prezzo e rimborso

TABELLA 4.2 Accesso delle ATMP in Italia (aggiornamento settembre 2021)

ATMP	PRINCIPIO ATTIVO
Holoclar	cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse <i>ex-vivo</i> e contenenti cellule staminali
Imlygic	talimogene laherparepvec
Strimvelis	frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana
Spherox	sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice
Alofisel	darvadstrocel
Kymriah	tisagenlecleucel
Yescarta	axicabtagene ciloleucel
Luxturna	voretigene neparvovec
Zynteglo	betibeglogene autotemcel
Zolgensma	onsemnogene abepaevovec
Tecartus	brexucabtagene autoleucel
Libmeldy	cellule CD34+ autologhe trasdotte <i>ex-vivo</i> con un vettore lentivirale che codifica per il gene umano arilsulfatasi A (ARSA)
Skysona	elivaldogene autotemcel
Abecma	idecabtagene vicleucel (ide-cel)

Legenda: ○ in verde le ATMP rimborsate, ○ in rosso le ATMP non rimborsate o per le quali non è stata sottomessa una domanda di rimborso, ○ in giallo le ATMP in corso di valutazione P&R

TABELLA 4.3 Quadro complessivo delle ATMP in Italia (aggiornamento settembre 2021)

RIMBORSABILITÀ	N°	ATMP
Classe H	6	HOLOCLAR, STRIMVELIS, KYMRIAH, YESCARTA, LUXTURNA, ZOLGENSMA
Classe C	1	ALOFISEL
Domanda non sottomessa	1	IMLYGIC
In valutazione AIFA	6	SPHEROX, ZYNTEGLO, TECARTUS, LIBMELDY, SKYSONA, ABECMA

4.2 I MODELLI DI RIMBORSO DELLE ATMP IN ITALIA

Per quanto le ATMP seguano il percorso di accesso degli altri farmaci, le loro peculiarità hanno portato, in alcuni casi, alla stipulazione di accordi negoziali specifici.

Il primo esempio è quello di Strimvelis, in cui la peculiarità consiste non solo nella negoziazione molto rapida di P&R (3 mesi), ma anche nelle modalità di gestione della mobilità internazionale dei pazienti, essendo l'IRCCS Ospedale San Raffaele, dalla cui collaborazione con Telethon è nato Strimvelis, ad avere in gestione i pazienti target. L'NHS (*National Health Service*, Servizio Sanitario Nazionale) inglese, ad esempio, si è fatto carico del costo del farmaco (definito in Euro e non in Sterline), ma anche delle spese logistiche di pazienti e famiglie, concordando come rimborso il costo del trattamento e approvando come centro di riferimento solamente l'IRCCS Ospedale S. Raffaele di Milano^[86].

Le CAR-T hanno poi generato l'introduzione di un nuovo meccanismo di rimborso rappresentato dal *payment at result*^[87] che, al contrario del "classico" *payment by result*, non consiste nel rimborso dei pazienti *non responder*, ma subordina il pagamento in tranche al raggiungimento di un obiettivo clinico.

Per la prima volta poi l'AIFA ha stabilito dei criteri minimi di selezione dei Centri prescrittori da parte delle Regioni, proprio per le CAR-T, ovvero:

- certificazione del Centro nazionale trapianti in accordo con le direttive EU;
- accreditamento 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^[88, 89].

AIFA ha poi dato prova di grande innovazione, rimborsando, per prima in Europa, Zolgensma con un meccanismo di rimborso che considera il valore del farmaco come investimento, dilazionando il pagamento in 5 anni e collegando le rate annuali ad una valutazione di esito della terapia. Tale modello segue quanto proposto dall'azienda al momento del lancio di Zolgensma nel mercato US. Il costo di Zolgensma è stato infatti suddiviso in 5 *tranche*: alla consegna del farmaco, a 12, 24, 36 e 48 mesi^[90] di trattamento secondo un accordo di *payment at result*. A queste misure si uniscono la rinuncia della sospensione dell'applicazione delle riduzioni di legge (ne avrebbe diritto in quanto farmaco innovativo) e uno sconto confidenziale.

Certamente modalità di rimborso che prevedono la ripartizione su più anni potrebbero portare all'attenzione un possibile problema di gestione dei fondi per i farmaci innovativi alla luce delle attuali regole che prevedono la permanenza nel fondo per tre anni.

Tali modelli potrebbero inoltre essere vantaggiosi prendendo in considerazione il costo complessivo delle ATMP anziché il costo del singolo farmaco, per mitigare o comunque diluire l'impatto di spesa negli anni.

Con uno sguardo al futuro, sarà interessante anche osservare come si contestualizzeranno queste modalità di rimborso alla luce dell'arrivo di ATMP con una popolazione target di pazienti ben più ampia di quelle attualmente rimborsate e di ATMP "non curative" che non rappresenteranno più la soluzione definitiva ma una parte, pur fondamentale, del percorso di cura del paziente.

TABELLA 4.4 ATMP e meccanismi di rimborso

ATMP	Prezzo al Pubblico	Prezzo Ex Factory	Prezzo al netto delle riduzioni di legge	Data Gazzetta Ufficiale	Innovatività	Sconto obbligatorio	Payment by Results	Payment at Results	Budget cap
Strimvelis	980.337,60 €	594.000,00 €	536.085,00 €	01/08/2016	✓ (scaduta)	✗	✓	✗	✗
Holoclax	156.788,00 €	95.000,00 €	85.737,50 €	24/02/2017	✗	✗	✓	✗	✗
Kymriah	528.128,00 €	320.000,00 €	-	12/08/2019	✓	✓ solo per DLBCL	✗	✓ per entrambe le indicazioni (3 tranches: all'infusione, a 6 e a 12 mesi)	✗
Yescarta	539.680,80 €	327.000,00 €	-	11/11/2019	✓	✓	✗	✓ per entrambe le indicazioni (3 tranches: a 180, 270 e 365 giorni)	✗
Luxturna	594.144,00 €	360.000,00 €	-	09/01/2021	✓	✓	✗	✗	✓ 21,6 Mln €/24 mesi
Zolgensma	3.556.817,72 €	2.155.124,65 €	1.945.000,00 €	13/03/2021	✓	✓	✗	✓ (5 tranches: alla consegna, a 12, 24, 36 e 48 mesi)	✗

4.3 LE TEMPISTICHE DEL PROCESSO DI RIMBORSABILITÀ IN ITALIA

Uno dei parametri interessanti da valutare relativamente alle ATMP sono le tempistiche relative alla durata del processo di rimborsabilità in Italia.

Abbiamo analizzato le tempistiche di accesso delle ATMP a partire dal parere del Comitato dei medicinali per uso umano CHMP (*Committee for Medicinal Product of Human Use*) di EMA fino ad arrivare alla messa a disposizione del prodotto sul mercato nazionale.

La **Tabella 4.5** traccia le tappe del processo autorizzativo che permette l'entrata in commercio sul territorio nazionale seguendo una prima valutazione europea seguita poi dalla valutazione nazionale con la definizione di prezzo e rimborso. In particolare, a livello europeo abbiamo tracciato le seguenti date:

- opinion* del CHMP;
- decisione della Commissione Europa che sancisce l'effettiva concessione della *Marketing Authorization* e della Gazzetta Ufficiale Europea che invece definisce concretamente l'entrata in vigore della MA concessa;
- data della valutazione della CTS;
- data della decisione del CPR;
- data della riunione del Consiglio d'Amministrazione che rende definitiva la trattativa;
- determina AIFA contenente i termini della negoziazione;
- pubblicazione della determina sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. La data di pubblicazione stabilisce l'ufficialità dell'esito negoziale.

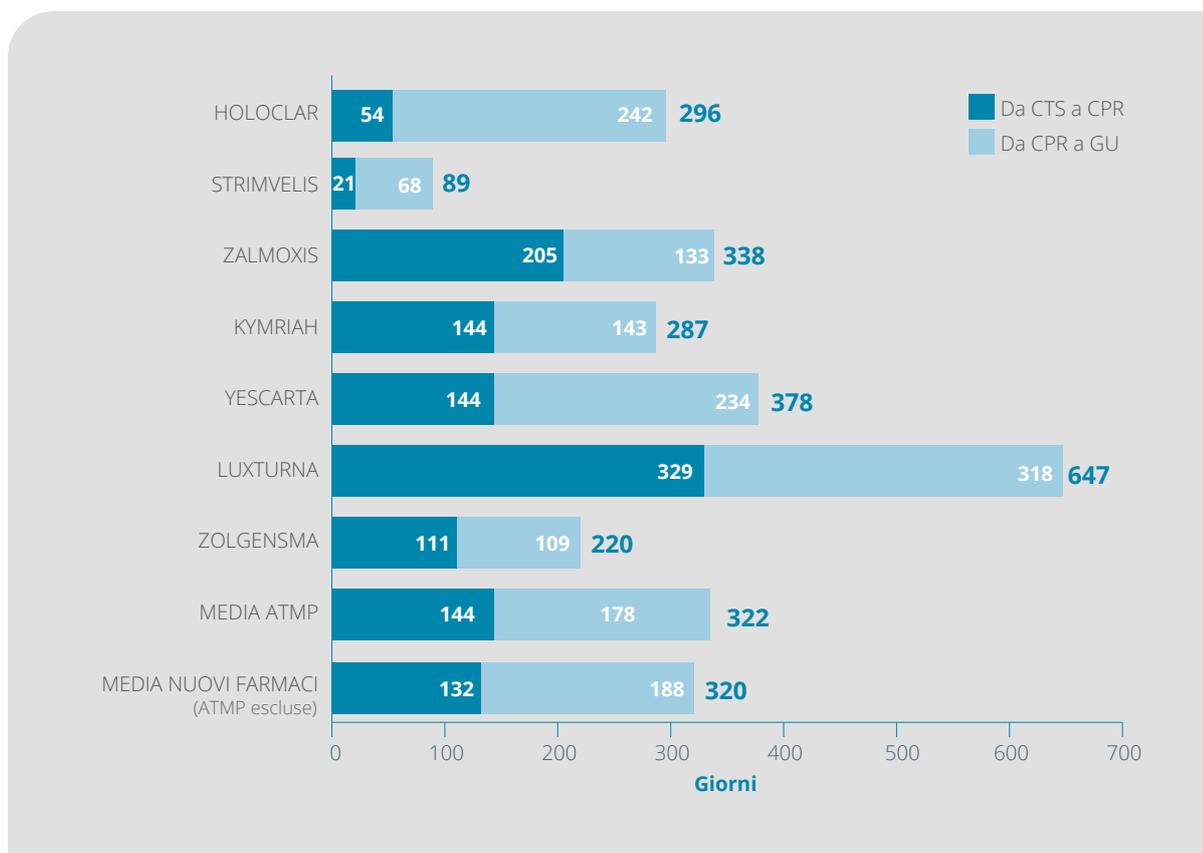
Nella presente analisi, sono state prese in considerazione le ATMP per le quali è stato possibile rintracciare le tappe del processo autorizzativo a partire dal 2015.

Zynteglo è stato escluso dall'analisi in quanto, a causa dello stop cautelativo a livello europeo per problemi relativi alla sicurezza, avrebbe dilatato considerevolmente i tempi falsandone i risultati. Anche la terapia Alofisel è esclusa dall'analisi in quanto non ha perseguito tutte le tappe della valutazione: la CTS infatti, non ritenendola idonea alla rimborsabilità, le ha attribuito la classe di rimborsabilità C, senza effettuare il passaggio in CPR.

Alcune terapie non hanno ancora terminato il processo di valutazione e negoziazione italiano e, pertanto, prenderanno parte all'analisi solo fino allo step dell'apertura della procedura CTS.

Dai dati presenti in **Tabella 4.5**, è possibile calcolare i giorni che intercorrono tra l'apertura della procedura CTS e la data di pubblicazione in Gazzetta. Per i 7 farmaci rimborsati la media è di 322 giorni, con un minimo di 89 giorni ed un massimo di 647 giorni. Il processo più rapido è quello di Strimvelis mentre quello più lungo è quello di Luxturna. Nonostante la variabilità delle singole ATMP, la tempistica media si assesta non lontana dalla media di valutazione relativa ai nuovi farmaci rimborsati in Italia, ad esclusione delle ATMP (calcolata dal 2016 ad oggi) - vedi **Figura 4.1**.

FIGURA 4.1 Durata dell'iter negoziale delle ATMP rimborsate in Italia - dettaglio valutazione CTS e CPR



Nello specifico, la **Figura 4.1** mostra nel dettaglio la durata delle singole valutazioni CTS e CPR delle ATMP confrontandole con la durata media di valutazione P&R dei nuovi farmaci in Italia.

Il tempo di valutazione della CTS è pari a 144 giorni in media e mostra grande variabilità: infatti, si passa dai 21 giorni di Strimvelis ai 329 giorni di Luxturna.

È interessante notare come le CAR-T hanno seguito un processo di durata molto simile, mentre le terapie geniche e i prodotti di ingegneria tissutale hanno registrato tempistiche molto eterogenee.

Dal parere del CHMP all'arrivo della terapia sul mercato nazionale, sancito dalla GU, possiamo stimare una media di 518 giorni. È necessario considerare che questo dato, che considera l'intervallo di tempo tra la data della Gazzetta Europea e l'apertura della procedura CTS, comprende un tempo variabile e totalmente dipendente dalla decisione dell'azienda titolare dell'ATMP a sottomettere il proprio dossier. L'azienda, infatti, ha la facoltà di decidere quando sottomettere la domanda di P&R per il proprio prodotto secondo le proprie esigenze commerciali.

TABELLA 4.5 Le tappe per l'accesso alle ATMP rimborsate in Italia: dalla valutazione europea all'esito nazionale.

ATMP	TIPOLOGIA	OPINION CHMP	MA UE	GUUE	PROCEDURA CTS	ISTRUTTORIA CPR	CdA	DETERMINA AIFA	GURI	GIORNI DA CTS a CPR	GIORNI DA CPR a GU	GIORNI DA CTS a GURI	DA CHMP a GURI
HOLOCLAR	ingegneria tissutale	18/12/2014	17/02/2015	27/03/2015	04/05/2016	27/06/2016	15/12/2016	03/02/2017	24/02/ 2017	54	242	296	799
STRIMVELIS	terapia genica	01/04/ 2016	26/05/ 2016	24/06/ 2016	04/05/ 2016	25/05/ 2016	21/06/ 2016	26/07/ 2016	01/08/ 2016	21	68	89	122
ZALMOXIS	terapia cellulare	23/06 /2016	18/08/ 2016	30/09/ 2016	13/03/ 2017	04/10/ 2017	30/11/ 2017	29/01 /2018	14/02/ 2018	205	133	338	601
KYMRIAH	CAR-T	28/06/ 2018	22/08/ 2018	28/09/ 2018	29/10/ 2018	22/03/ 2019	07/08/ 2019	07/08/ 2019	12/08 /2019	144	143	287	410
YESCARTA	CAR-T	28/06/ 2018	23/08/ 2018	28/09 /2018	29/10/ 2018	22/03/ 2019	30/10/ 2019	04/11/ 2019	11/11/ 2019	144	234	378	501
LUXTURNA	terapia genica	20/09/ 2018	22/11/ 2018	27/12/ 2018	03/04/ 2019	26/02/ 2020	11/11 2020	22/12/ 2020	09/01/ 2021	329	318	647	842
ZOLGENSMA	terapia genica	26/03/ 2020	18/05 /2020	25/06/ 2020	05/08 /2020	24/11/ 2020	09/03/ 2021	10/03/ 2021	13/03/ 2021	111	109	220	352

Acronimi: CHMP (Committee for Medicinal Product for Human Use); MA UE (Marketing Authorization Europea); GUUE (Gazzetta Ufficiale Europea); CTS (Commissione Tecnico Scientifica); CPR (Comitato Prezzi e Rimborsi); CdA (Consiglio d'Amministrazione); GURI (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana).

La **Tabella 4.6** descrive l'accesso delle ATMP ancora coinvolte nell'iter negoziale nazionale. Per queste 4 terapie si riporta una media di 100 giorni per l'intervallo di tempo tra la procedura CTS e la procedura CPR, mentre il tempo medio dall'*opinion* del CHMP all'apertura della procedura CTS è di 399 giorni. Da notare che mentre le aziende produttrici delle altre ATMP hanno sottomesso la domanda di P&R in Italia subito dopo la Gazzetta europea, per Spherox la domanda ad AIFA è stata sottomessa 3 anni dopo l'approvazione dell'EMA. Eliminando Spherox dall'analisi, la media si riduce a 117 giorni.

TABELLA 4.6 Le tappe per l'accesso alle ATMP in valutazione P&R in Italia: dalla valutazione europea all'esito nazionale

ATMP	TIPOLOGIA	OPINION CHMP	MA UE	GUJE	PROCEDURA CTS	ISTRUTTORIA CPR	GIORNI DA CTS a CPR
SPHEROX	ingegneria tissutale	18/05/2017	10/07/2017	29/09/2017	14/10/2020	26/01/2021	104
LIBMELDY	terapia genica	15/10/2020	17/12/2020	29/01/2021	17/03/2021	21/06/2021	96
TECARTUS	CAR-T	15/10/2020	14/12/2020	29/01/2021	11/01/2021	N/A	N/A
SKYSONA	terapia genica	20/05/2021	16/07/2021	27/08/2021	07/09/2021	N/A	N/A

4.4. FOCUS SULLO SCENARIO INDUSTRIALE ITALIANO: LE *START UP* ITALIANE E IL PNRR

L'Italia, fin dall'inizio, ha giocato un ruolo chiave nella ricerca e sviluppo delle ATMP, tanto che tra le prime 5 approvate da EMA, 3 sono frutto della ricerca italiana. Il modello oggi più comune a livello globale sembra essere quello per cui le grandi aziende acquisiscono *spin off/start up* proprietarie della tecnologia, e completano lo sviluppo o solamente utilizzano le loro risorse e capacità produttive/commerciali per portare la tecnologia ai pazienti.

L'Italia è dotata di un buon numero di centri di eccellenza, ma la propulsione scientifica non ha ancora visto una proporzionale presenza di investimenti adeguati allo sviluppo di queste terapie, che tra l'altro vedono un tasso di rischio e di fallimento superiore alle terapie tradizionali.

Nel 2018, Il Parlamento ha stanziato 5 milioni di euro per il 2019 per un progetto di ricerca relativo alle nuove tecnologie CAR-T per la cura dei tumori, e altri 5 milioni sono stati stanziati per la medesima finalità dalla legge 17 dicembre 2018, n. 136 (...), per lo sviluppo di un progetto ad hoc guidato da Alleanza contro il Cancro e dai principali centri italiani esperti di CAR-T^[91]. È stato poi annunciato un investimento di 60 milioni di € dal Ministro Speranza per costruire 6 officine per la produzione di CAR-T^[92].

4.4.1 ANALISI DELLE AZIENDE ITALIANE CHE INVESTONO IN RICERCA NEL CAMPO DELLE ATMP

L'interesse verso le ATMP sta crescendo anche nel nostro Paese tanto che, oltre alle prime aziende già presenti in Italia che hanno lanciato le prime ATMP, diversi investitori stanno finanziando *start up* promettenti e altre realtà stanno raccogliendo finanziamenti dal mercato per continuare lo sviluppo. Abbiamo condotto un'analisi sulle realtà italiane attualmente impegnate nel campo della ricerca di ATMP, concentrandoci in particolare sulle nuove aziende che si affiancano a quelle già storicamente impegnate (Holostem, Molmed, ora ACG Biologics e non più a capitale italiano) in questo settore.

Le strutture che risultano dall'analisi impegnate in ambito di ATMP in Italia sono 9, di cui:

- 6 aziende (Holostem, Genenta, Altehia Science, Epsilen Bio, AAvantgarde Bio, Genespire)
- 2 fondazioni (Telethon, Fondazione Toscana Life Sciences)
- 1 acceleratore (Aurora TT)

TABELLA 4.7 Realtà Italiane impegnate in ambito ATMP, analisi per tipologia

TIPOLOGIA	DENOMINAZIONE	ANNO DI NASCITA	SEDE
AZIENDA	Holostem	2008	Modena
	Genenta	2014	Milano
	Altheia Science	2017	Milano
	Epsilen Bio	2019	Milano
	AAvantgarde Bio	2021	Milano
	Genespire	2021	Milano
FONDAZIONE	Telethon	1990	Roma
	Fondazione Toscana Life Science (TLS)	2005	Siena
ACCELERATORE	Aurora TT	2017	Milano

Fatta eccezione per la Fondazione Telethon, fondata nel 1990, tutte le altre entità sono nate tra il 2005 e il 2021. Il numero di realtà italiane attive in campo ATMP sta rapidamente crescendo nell'ultimo periodo.

Da un punto di vista geografico, è evidente una concentrazione nel Nord Italia, soprattutto intorno a Milano, dove hanno sede 6 strutture su 9. Fanno eccezione:

- Fondazione TLS, con sede a Siena
- Holostem, con sede a Modena
- Telethon, con sede a Roma

FOCUS ATTIVITÀ E PIPELINE

Le aziende analizzate indirizzano la loro ricerca su tre aree principali: terapie geniche, terapie cellulari e cellule staminali.

Nel dettaglio, il focus della ricerca è:

- Terapie geniche: 5 aziende (Holostem, Genenta, Altheia Science, Epsilen Bio, AAvantgarde Bio, Genespire)
- Cellule Staminali: 2 aziende (Holostem e Altheia Science)
- Terapie cellulari: 1 azienda (Holostem)

Tutte le aziende focalizzano la ricerca su un'area specifica, solo Holostem, che è l'azienda con più esperienza, copre tutte e tre le aree di ricerca.

TABELLA 4.8 Focus ricerca aziende italiane attive in ambito ATMP

AZIENDE	TERAPIE GENICHE	TERAPIE CELLULARI	CELLULE STAMINALI
Holostem	X	X	X
Genenta	X		
Altheia Science			X
Epsilen Bio	X		
AAvantgarde Bio	X		
Genespire	X		
TOTALE	5	1	2

I farmaci in pipeline sono in tutto 15, di cui:

- 4 in fase preliminare di ricerca
- 6 in fase di sperimentazione preclinica
- 4 in fase I/II
- 1 in *Conditional Approval*

L'azienda con più terapie in pipeline è Altheia Science, che ha 5 terapie nelle fasi iniziali di ricerca e sperimentazione preclinica. Solo Holostem ha un farmaco che ha ottenuto l'approvazione condizionale, si tratta di una terapia cellulare per il trattamento del deficit di cellule staminali limbari.

TABELLA 4.9 Pipeline delle aziende analizzate

AZIENDE	DISCOVERY PHASE	PRECLINICAL STUDIES	PHASE I/II	PHASE II/III	REGULATORY APPROVAL	TOTALE
TOTALE	4	6	4	-	1	15
Holostem	-	-	3	-	1 (conditional approval)	4
Genenta	-	1	1	-	-	1
Altheia Science	2	3	-	-	-	5
Genespire	2	2	-	-	-	4

Aurora TT è un acceleratore, che si occupa di supportare la creazione di start-up innovative in ambito biomedico, tramite campagne di *fund-raising*, operazioni di *technology transfer* e mettendo l'esperienza dei soci a servizio delle giovani realtà per mezzo di programmi di *mentoring*.

Fondazione Toscana Lifesciences è un ente no-profit che opera sul territorio regionale supportando lo *start-up creation process* in ambito biotecnologico, sostenendo i progetti di ricerca per le malattie orfane, gestendo attività di trasferimento tecnologico. La fondazione ha creato un bioincubatore dedicato al *business development* in campo *lifescience*.

Toscana Life Sciences è un ecosistema innovativo in continua crescita. Nel 2020 ha attratto 58,2 milioni di euro di investimenti. Il risultato di esercizio, l'utile e il numero di addetti sono cresciuti del 2,6%, del 24,4% e del 17,8% rispetto all'anno precedente. Il Bioincubatore creato dalla fondazione conta 49 realtà industriali, ha attratto investimenti complessivi per circa 23 milioni di euro e ha registrato un fatturato complessivo di 27milioni nel 2020 (+59% vs 2019).

La **Fondazione Telethon** ha come mission il supporto alla ricerca medico-scientifica per la cura delle malattie genetiche rare. Telethon si occupa principalmente di raccolta fondi e finanziamenti alla ricerca, inoltre mette a servizio della scienza il know-how e l'esperienza acquisite negli oltre trent'anni di attività prendono parte ad alcuni progetti di ricerca. Dal 1990 ha finanziato 2.720 progetti di ricerca (di cui 192 sono ancora in corso) e raccolto fondi per un totale di 592,5 milioni di euro.

Dalla collaborazione tra la Fondazione Telethon, l'Ospedale San Raffaele e GSK, è stata sviluppata Strimvelis, la prima terapia genica a ricevere l'approvazione EMA. Strimvelis è una terapia genica *ex-vivo* con cellule staminali, indicata per il trattamento di pazienti pediatriche affetti da ADA-SCID. Nel 2018 Telethon ha instaurato una collaborazione con la società di *venture capital* Sofinnova (leader europeo nel finanziamento di aziende healthcare, con un volume di trading pari a 2 miliardi di euro). Dalla collaborazione è nato il Sofinnova Telethon Fund (STF), dedicato al sostegno di progetti italiani in "early-stage" nell'ambito delle malattie genetiche rare. Il Fondo, il più grande in Italia (108 milioni di euro), ha lo scopo sia di sostenere la creazione di aziende biotecnologiche, che di finanziare la ricerca di aziende già esistenti e mette a disposizione fino a 1,5 milioni di euro per progetto.

Tre delle aziende analizzate sono nate come *spin-off* della ricerca Telethon:

- ☑ Epsilen Bio, fondata su una piattaforma tecnologica messa a punto dai ricercatori SR-Tiget (San Raffaele *Telethon Institute for Gene Therapy*);
- ☑ Genespire, fondata su risultati della ricerca SR-Tiget;
- ☑ AAVantgarde Bio, piattaforma tecnologica messa a punto da un gruppo di ricercatori di Tigem (*Telethon Institute of Genetics and Medicine*).

COMPOSIZIONE DEI BOARD

Tutte le realtà analizzate hanno due *board*: il *Board of Directors* e il *Board* Scientifico.

I *Board of Directors* sono prevalentemente composti da italiani, gli stranieri rappresentano solo il 14% del totale. I *Scientific Board* risultano più internazionali, con una percentuale di stranieri pari all'82%. La presenza femminile nei board è minoritaria in entrambi i casi: si attesta al 30% nei *Scientific Board* mentre è leggermente superiore nei *Board of Directors* (37%).

TABELLA 4.10 Composizione del *Board of Directors* e dello *Scientific Board*

BOARD OF DIRECTORS		SCIENTIFIC BOARD	
	MEDIA		MEDIA
Membri	7	Membri Board	5
Stranieri nel Board (%)	14%	Stranieri nel Board (%)	82%
Donne nel Board (%)	37%	Donne nel Board (%)	30%

FINANZIAMENTI E INVESTIMENTI

Le informazioni rese pubbliche dalle aziende e dai fondi di investimento sui finanziamenti ricevuti dalle aziende sono riportati in **Tabella 4.11**.

TABELLA 4.11 Finanziamenti iniziali e raccolti

TIPOLOGIA	DENOMINAZIONE	FINNZIAMENTI E FONTI	
AZIENDA	Holostem	n/d	Spin-off dell'Università di Modena con finanziamenti di Chiesi Farmaceutici
	Genenta	30,2 milioni di euro	Finanziatori vari (dal 2015 al 2018)
	Altheia Science	11 milioni di dollari	Rottapharm Biotech (2018)
	Epsilon Bio	n/d	Sofinnova
	AAvantgarde Bio	3,7 milioni di euro	Sofinnova (luglio 2021)
	Genespire	16 milioni di euro	Sofinnova (aprile 2020)
FONDAZIONE	Telethon	592,5 milioni di euro	Raccolta fondi complessiva
	Fondazione Toscana Life Science (TLS)	n/d	n/d
ACCELERATORE	Aurora TT	50 milioni di euro (target)	n/d

Genenta ha raccolto nei primi tre anni di attività 30,2 milioni di euro di finanziamenti, mentre Altheia Science ha ottenuto 11 milioni di dollari con un round di finanziamento da Rottaharm Biotech.

Sofinnova è il principale veicolo di finanziamento: ha iniettato nel settore italiano delle *start-up biotech* 20 milioni di euro nel 2020 e 6 nel 2021, contribuendo significativamente allo sviluppo di Epsilon Bio, AAvantgarde (3,7 milioni) e Genespire (16 milioni). I dati sono in linea con gli obiettivi del Fondo che, in collaborazione con Telethon, intende finanziare 15 *start up* italiane dei prossimi anni.

4.4.2. GLI INVESTIMENTI ED IL PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR) - LA PROPOSTA ATMP FORUM

Il livello di investimento globale nelle ATMP è significativo. Di seguito è riportata una breve sintesi dei più recenti investimenti nell'ambito delle ATMP.

Alcuni Fondi attivi nel settore terapie avanzate con diversi livelli di investimento:

TABELLA 4.12 Fondi attivi nel settore ATMP

FONDI	ASSETS UNDER MANAGEMENT
ARKG	2,4b €
PBE	193m €
IDNA	140m €
GNOM	55m €

Questi livelli di investimento vanno confrontati con i potenziali ritorni a seguito di operazioni di M&A (*Mergers and Acquisitions*, fusioni ed acquisizioni):

TABELLA 4.13 Principali operazioni di acquisizione e/o fusione nel settore ATMP

ACQUISITORE	ACQUISITO	PREZZO
Novartis	Avexis	6,72 b€
Roche	Spark	3,6 b€
Bayer	Asklepios	3,6 b€
Astellas	Audentes	2,4 b€
Biogen	Nightstar	700 m€
PTC Tx	Agilis Bio	640 m€
Amicus	Celenex	360 m€
Novartis	Luxturna	143 m€
Sarepta	Myonex	140 m€
Castle Creek	Fibrocell	50 m€

Il Piano Nazionale per la Ripresa e Resilienza, presentato dal Governo italiano il 30 aprile 2021, pur non menzionando in specifico le ATMP, fornisce un inquadramento generale e destina risorse tali da creare un substrato favorevole allo sviluppo delle stesse.

L'ATMP Forum ritiene fondamentale che il Piano che ridisegna l'Italia dei prossimi decenni e che guarda con favore all'innovazione dedichi risorse significative certe a un settore che porterà le scienze della vita a una frontiera oggi difficilmente immaginabile, nonché un importante potenziale di crescita in termini di nuove professionalità, attrazione di investimenti e quindi crescita del PIL.

Le ATMP, quindi, si candidano a rappresentare un *driver* di investimento economico e di salute del PNRR.

Per questa ragione, con la speranza di dare un contributo strategico al Paese, ATMP Forum, nel marzo 2021 ha elaborato un insieme di proposte, presentandole alle Istituzioni in una audizione presso l'Intergruppo Parlamentare Scienza e Salute e nel corso di un evento tenutosi in *live streaming* il 19 aprile 2021.

La proposta prevede tre raccomandazioni:

1. Istituzione di un fondo di investimento partecipato pubblico-privato “ATMP MISSION 2030” dedicato al passaggio delle tecnologie dalla ricerca al mercato

Il fondo finanzia quella parte di ricerca sulle ATMP che ha come obiettivo il brevetto dell'*outcome* della ricerca stessa e accompagna gli *spin off / start up* nel percorso imprenditoriale con l'obiettivo di arrivare al mercato direttamente o di trasferire la tecnologia a *player* commerciali globali.

Il fondo potrebbe utilizzare meccanismi quali le *Risk Sharing Financial Facilities*, strumento da tempo proposto dalla BEI rivolto a portafogli di progetti ad alto rischio che permetterebbe di vedere in prima battuta coperta dall'investimento pubblico la fase più rischiosa della ricerca.

Considerato il livello di investimento necessario si ritiene che la capienza del fondo, prevedendo una co-partecipazione del privato nella misura del 50%, dovrebbe essere non inferiore a 150m solo per la parte pubblica.

2. Piano generale di ammodernamento delle dotazioni tecnologiche, Network centri e formazione

La somministrazione delle ATMP richiede investimenti infrastrutturali, tecnologici e formativi e sembra ragionevole proporre che, nell'interesse del paziente, si vada incontro ad una concentrazione degli sforzi piuttosto che a una dispersione su diversi centri.

Si propone quindi una riflessione sugli attuali modelli regionali attivati, sulla loro concentrazione e specializzazione e sulla creazione di una rete sovraregionale di HUB dedicati alle ATMP coordinata secondo il modello del Centro Nazionale Trapianti.

Si propone anche la costruzione di un fondo rotativo ad hoc di almeno 100 milioni di € finanziato dalle risorse aggiuntive del PNRR e da altri *donors* pubblici e privati per il continuo adeguamento infrastrutturale e tecnologico dei centri, sulla base di una programmazione dell'obsolescenza tecnologica e dei fabbisogni realizzata a livello della Rete.

Si propone di inserire un percorso formativo specifico nei corsi di laurea e, nel breve, di somministrare al personale coinvolto nelle strutture e al *management* delle Regioni, delle ASL e degli IRCCS, corsi teorico-pratici sia in campo clinico che economico gestionale tramite ISS o enti similari.

3. Innovativi sistemi di rimborso delle ATMP e finanziamenti coerenti basati sulla pianificazione

Il Terzo Report ATMP Forum ha previsto per gli anni 2021-2026 un impatto di spesa in un range tra i 329 e 657 milioni, dimostrando un'ottima capacità di previsione di spesa, come si vedrà nel **Capitolo 6**, in cui le stime sono state aggiornate sempre in un arco temporale di 5 anni.

Le ATMP, essendo, almeno in parte, terapie “one shot”, rappresentano un investimento puntuale con

benefici di salute a lungo termine. Il loro passaggio, laddove rappresentino realmente un investimento *one-shot* con benefici a lungo termine, da spesa corrente ad investimento, al pari delle dotazioni tecnologiche, permetterebbe l'utilizzo di risorse aggiuntive provenienti dal PNRR da considerarsi al di fuori del perimetro della spesa farmaceutica corrente, o in alternativa in aggiunta ai fondi innovativi.

Tale passaggio ha reso possibile innovativi sistemi di rimborso, quali il pagamento dilazionato su più anni, che AIFA ha implementato per prima in Europa nel caso della terapia SMA. L'auspicio è che questo meccanismo possa essere ulteriormente considerato e continuamente migliorato per tenere conto di tutte le implicazioni operative, correlate all'impiego da parte degli ospedali.

Il dettaglio del documento è disponibile sul sito www.atmpforum.com, sessione documenti.

4.5 KEY LEARNINGS

- ✓ Ad oggi, in Italia sono state approvate e rimborsate 6 ATMP, ancora attive sul mercato, con un tempo medio di approvazione di 322 giorni (dall'avvio della procedura CTS alla GU, con un numero di giorni medi simile per le due fasi valutative).
- ✓ I nuovi modelli di rimborso potrebbero essere vantaggiosi per mitigare o diluire l'impatto di spesa negli anni, soprattutto alla luce di popolazioni target di pazienti più ampie e per ATMP "non curative", ma potrebbero porre in attenzione la gestione della diversa durata dell'innovatività ed il relativo accesso ai fondi, rispetto ai termini degli schemi di rimborso.
- ✓ Le tempistiche medie che intercorrono tra l'apertura della procedura CTS e la data di pubblicazione, per le ATMP si attestano intorno ai 322 giorni. Le CAR-T hanno registrato tempistiche più simili tra di loro, mentre le terapie geniche e i prodotti di ingegneria tissutale hanno registrato tempistiche molto eterogenee. Dal parere del CHMP all'arrivo della terapia sul mercato nazionale, si stima un'attesa media di 518 giorni. I tempi di effettivo accesso al mercato risultano però molto variabili e strettamente dipendenti dalle decisioni commerciali delle aziende farmaceutiche.
- ✓ Il numero di realtà italiane attive in campo ATMP e gli investimenti a sostegno di *start-up biotech* promettenti stanno rapidamente crescendo negli ultimi anni. Le aziende analizzate indirizzano la loro ricerca su tre aree principali: terapie geniche, terapie cellulari e cellule staminali. Le terapie in pipeline sono numerose, ma ancora nelle fasi preliminari di ricerca e sperimentazione. Il Fondo Sofinnova Telethon (nato dalla collaborazione tra il *venture capital* europeo Sofinnova e Telethon) è il più grande fondo italiano dedicato alle biotecnologie, specializzato in investimenti *early stage* in aziende italiane attive nella ricerca per la cura delle malattie rare.
- ✓ A livello globale gli investimenti nel settore ATMP risultano significativi. È pertanto auspicabile che parte delle risorse del PNRR vengano dedicate al settore, che ha le potenzialità per diventare un importante *driver* di crescita e investimento per il Paese, nonché un potente motore di sviluppo sia in termini economici che di salute pubblica.

5. MANAGEMENT E IMPATTO ORGANIZZATIVO LOCALE DELLE ATMP IN ITALIA

5.1. OVERVIEW DELLO SCENARIO REGIONALE

Le prime ATMP approvate nel 2019 hanno determinato un cambio significativo anche nel processo di approvazione dei centri prescrittori da parte delle Regioni, in quanto, per la prima volta, i Centri prescrittori sono stati selezionati a partire da criteri minimi obbligatori e comuni, definiti da AIFA durante la riunione CTS del 3-5 Aprile 2019 e trasmessi alla "Commissione Salute" della Conferenza delle Regioni con nota prot. N.STDG/42891 del 12.04.2019.

I centri selezionati per la prescrizione e l'erogazione di CAR-T ad oggi risultano 47. La **Tabella 5.1.a** riporta l'elenco dei Centri selezionati dalle Regioni per le CAR-T e dei Centri che risultano attivi. Vengono considerati attivi i Centri che hanno trattato almeno un paziente.

TABELLA 5.1.a Centri selezionati dalle Regioni e centri attivi per le CAR-T

ATMP	REGIONE	CENTRO	CENTRO SELEZIONATO	CENTRO ATTIVO
KYMRIAH E YESCARTA	Abruzzo	P.O. Santo Spirito, Pescara - U.O.C. di Ematologia Clinica	X	X
	Calabria	Azienda ospedaliera GOM di Reggio Calabria	X	X
	Campania	Istituto nazionale tumori IRCCS Fondazione Giovanni Pascale, Napoli	X	
		AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno	X	
		AOU Federico II, Napoli	X	
		AORN Santobono-Pausilipon, Napoli	X	
		AORN Cardarelli, Napoli	X	
		AORN S.G. Moscati, Avellino	X	
	Emilia-Romagna	AOU di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi	X	X
	Friuli-Venezia Giulia	PO "Santa Maria della Misericordia" dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine	X	
		Oncoematologia dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste	X	

5. MANAGEMENT E IMPATTO ORGANIZZATIVO LOCALE DELLE ATMP IN ITALIA

ATMP	REGIONE	CENTRO	CENTRO SELEZIONATO	CENTRO ATTIVO
KYMRIAH E YESCARTA	Lazio	Policlinico Umberto I, Roma	X	X
		Policlinico A. Gemelli, Roma	X	X
		Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	X	X
	Liguria	IRCCS Istituto G. Gaslini (per i pazienti pediatrici), Genova	X	
		IRCCS Policlinico San Martino, Genova	X	X
	Lombardia	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	X	
		Istituto Europeo di Oncologia, Milano	X	
		Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano	X	X
		ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano	X	X
		IRCCS Humanitas, Rozzano	X	X
		IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano	X	X
		ASST Spedali Civili di Brescia	X	X
		ASST Spedali Civili Brescia - Clinica Pediatrica	X	
		ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo	X	X
		Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia - Dipartimento di Ematologia	X	
		Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia - Oncoematologia Pediatrica	X	
		ASST di Monza - Clinica Pediatrica Dell'Università di Milano-Bicocca Ospedale San Gerardo di Monza	X	X
		Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma	X	
	Marche	Clinica Universitaria dell'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona - Ematologia	X	X
		Ospedale di Ascoli Piceno, UOC di Ematologia e Terapia Cellulare	X	
Piemonte	AON SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria	X	X	
	AOU Città della Salute e della Scienza PO Molinette, Torino	X	X	
	AOU Città della Salute e della Scienza PO Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino	X	X	
	AO Santa Croce e Carle, SC Ematologia, Cuneo	X		

ATMP	REGIONE	CENTRO	CENTRO SELEZIONATO	CENTRO ATTIVO
KYMIRAH E YESCARTA	Puglia	PO SS Annunziata-Moscati, Taranto	X	
	Sardegna	Ospedale Oncologico A. Businco, Cagliari	X	
		AO OR Villa Sofia-Cervello, Palermo	X	
	Sicilia	Istituto oncologico "La Maddalena", Palermo	X	X
		AOU "Policlinico Vittorio Emanuele", Catania	X	
	Toscana	AOU Careggi di Firenze	X	X
		AOU Meyer di Firenze	X	X
		AOU di Pisa	X	X
		AOU di Siena	X	
	Umbria	AO di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia	X	X
	Veneto	Ospedale di Vicenza dell'Azienda Ulss 8 Berica	X	X
		AOUI Verona	X	

Per le nuove terapie geniche, i requisiti sono indicati da AIFA, in Gazzetta Ufficiale e dalle aziende. Per Luxturna (GU 9.1.21, RCP) un centro prescrittore deve prevedere:

1. Presenza di un oftalmologo con esperienza nella cura e nel trattamento di pazienti con distrofia retinica ereditaria.
2. Presenza di - o affiliazione con - un chirurgo della retina esperto in chirurgia sotto-retinica ed in grado di somministrare Luxturna.
3. Presenza di una farmacia clinica in grado di manipolare e preparare prodotti di terapia genica basati su vettori AAV.

Con l'approvazione di Luxturna (GU 9.1.21), e di Zolgensma (GU 10.3.21), sono stati identificati dalle Regioni 22 nuovi Centri (4 per Luxturna e 18 per Zolgensma).

TABELLA 5.1.b Centri selezionati dalle Regioni e centri attivi per Luxturna

ATMP	REGIONE	CENTRO	CENTRO SELEZIONATO	CENTRO ATTIVO
LUXTURNA	Campania	Azienda Ospedaliera Universitaria "Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli", Napoli	X	X
	Lazio	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (joint consortium with Ospedale Pediatrico Bambin Gesù), Roma	X	X
	Lombardia	ASST Fatebenefratelli, Ospedale Luigi Sacco	X	X
	Toscana	Azienda Ospedaliera Universitaria "Careggi" (joint consortium with Azienda Ospedaliera Universitaria-Meyer), Firenze	X	X

TABELLA 5.1.c Centri selezionati dalle Regioni e centri attivi per Zolgensma

ATMP	REGIONE	CENTRO	CENTRO SELEZIONATO	CENTRO ATTIVO
ZOLGENSMA	Campania	Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon, Napoli	X	X
	Emilia-Romagna	Ospedale Bellaria, Bologna	X	
	Friuli-Venezia Giulia	IRCSS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste	X	
	Lazio	Ospedale Policlinico Agostino Gemelli, Roma	X	X
		Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	X	
	Liguria	Istituto Giannina Gaslini, Genova	X	
	Lombardia	Policlinico Maggiore, Milano	X	
		Ospedale Niguarda - Centro NEMO, Milano	X	X
		Istituto Besta, Milano	X	X
		Ospedale Buzzi, Milano	X	
		Mondino, Pavia	X	
	Piemonte	Ospedale Infantile Regina Margherita/Ospedale Molinette Torino	X	
	Puglia	Ospedale Pediatrico Giovanni XIII, Bari	X	X
		Istituto Scientifico Eugenio Medea, Brindisi	X	
	Sardegna	Azienda Ospedaliera Brotzu-Microcitemico, Cagliari	X	
	Sicilia	Azienda Ospedaliera Universitaria Gaetano Martino, Messina	X	
	Toscana	AOU Meyer di Firenze	X	
Veneto	Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova	X		

La fotografia complessiva vede quindi 69 unità operative selezionate, corrispondenti a 66 centri diversi (solo l'AOU Meyer di Firenze e l'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma sono stati selezionati sia per CAR-T che per Terapie Geniche).

TABELLA 5.2 Numero di reparti selezionati per la somministrazione delle ATMP, Analisi per Regione

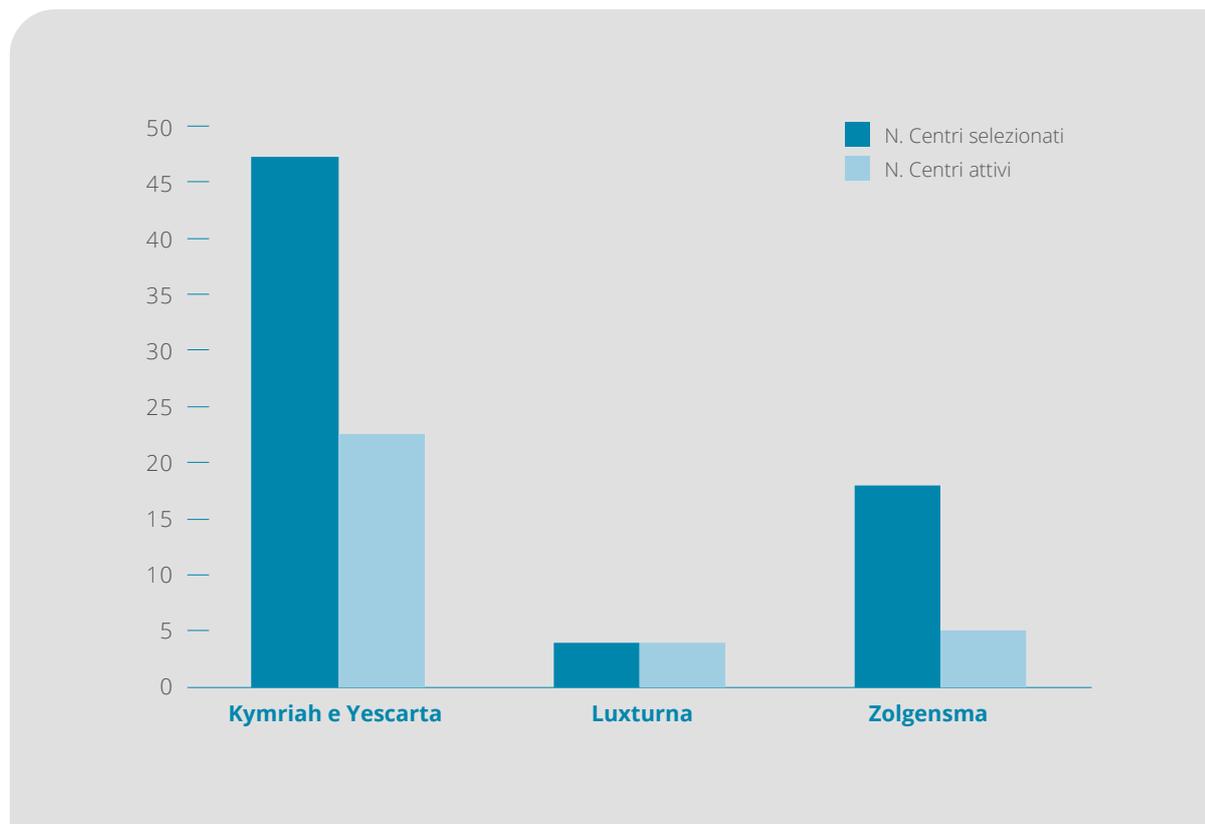
REGIONE	KYMRIAH E YESCARTA	LUXTURNA	ZOLGENSMA	TOTALE COMPLESSIVO
Abruzzo	1			1
Calabria	1			1
Campania	6	1	1	8
Emilia-Romagna	1		1	2
Friuli-Venezia Giulia	2		1	3
Lazio	3	1	2	6
Liguria	2		1	3
Lombardia	13	1	5	19
Marche	2			2
Piemonte	4		1	5
Puglia	1		2	3
Sardegna	1		1	2
Sicilia	3		1	4
Toscana	4	1	1	6
Umbria	1			1
Veneto	2		1	3
Totale complessivo	47	4	18	69

Complessivamente, il numero di centri **attivi è il 46% del totale.**

TABELLA 5.3 Numero di centri selezionati vs numero di centri attivi, Analisi aggregata

ATMP	N. CENTRI SELEZIONATI	N. CENTRI ATTIVI	%
Kymriah e Yescarta	47	24	51%
Luxturna	4	4	100%
Zolgensma	18	5	28%
TOTALE	69	32	46%

FIGURA 5.1 Centri selezionati vs Centri attivi per tipo di ATMP



5.2 LA SURVEY ATMP FORUM

A partire dalla III edizione del Report, l'ATMP Forum ha chiesto la collaborazione di clinici e farmacisti ospedalieri per capire meglio e confrontare i modelli organizzativi messi in atto dalle singole Regioni, per l'erogazione delle ATMP.

L'obiettivo della *survey* di quest'anno è stato raccogliere dati per tracciare i punti di forza e debolezza dell'attuale scenario locale italiano sulla base delle prime esperienze con le CAR-T approvate, e allargare l'orizzonte all'impatto delle nuove terapie geniche, approvate nel 2021. La *survey* è stata sottoposta ai clinici e ai farmacisti ospedalieri, coinvolti nella somministrazione delle CAR-T, di Luxturna e Zolgensma.

MATERIALI E METODI

Il Board scientifico dell'ATMP Forum ha definito tre questionari da sottoporre agli stakeholder clinici, ciascuno articolato in cinque *topic* (**Tabella 5.4**), con un totale di 14 domande aperte o chiuse a risposta multipla. I dati sono stati raccolti, confrontati e analizzati tramite MS Excel.

TABELLA 5.4 Topic e punti chiave coperti dalla *survey* sottoposta a Stakeholder Clinici

QUESTIONARIO STAKEHOLDER CLINICI ATMP
Topic I: Selezione dei Centri e modelli di coordinamento
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Esistenza gruppi di lavoro per la selezione e la gestione dei centri prescrittori della ATMP ✓ Esistenza linee guida o protocolli per la selezione e la gestione dei Centri prescrittori ✓ Modelli di coordinamento tra Centri Prescrittori
Topic II: Qualificazione dei Centri e sottoscrizione dei contratti
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tempistiche medie per la qualificazione dei Centri e la sottoscrizione dei contratti Azienda-Centro ✓ Criteri per la qualificazione del Centro e la somministrazione delle terapie
Topic III: Numeriche Pazienti
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pazienti trattati con le CAR-T dal 2019 al 2021 nelle singole Regioni ✓ Terapie Erogate con processi di <i>Early Access Programme</i> ✓ Problematiche che hanno limitato l'impiego delle ATMP nei diversi Centri
Topic IV: Gestione del paziente
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Gestione della lista di attesa ✓ Gestione del paziente dalla selezione alla presa in carico ✓ Figure professionali che compongono il <i>team</i> multidisciplinare ATMP ✓ Impatto organizzativo della ATMP sulla struttura del reparto
Topic V: Rendicontazione
<ul style="list-style-type: none"> ✓ DRG e indicatori utilizzati per la copertura dei costi associati alla somministrazione della terapia ✓ Criticità del <i>payment at result</i> e del <i>budget cap biennale</i>

I dati raccolti si riferiscono al 2020 e al periodo Gennaio-Agosto 2021.

COPERTURA DELLA SURVEY

A) CAR-T

Come si osserva nella **Tabella 5.1.a**, a oggi, esistono 16 regioni italiane che hanno selezionato Centri prescrittori CAR-T; in totale i Centri selezionati sono 47, quelli attivi invece risultano essere 23. Sono stati 8 i Centri da cui abbiamo ricevuto risposta: Emilia-Romagna (1), Lazio (1 su 3), Liguria (1), Lombardia (2 su 6), Piemonte (2 su 3), Umbria (1). La copertura della *survey* è pari al 35% in termini di centri attivi. (**Tabella 5.5**)

TABELLA 5.5 Centri attivi nella somministrazione delle CAR-T e copertura della *survey*

ATMP	REGIONE	CENTRI ATTIVI	CENTRI INCLUSI NELLA SURVEY
		Totale Centri: 23	Totale Centri: 8
KYMRIAH & YESCARTA	Abruzzo	1. P.O. Santo Spirito, Pescara – U.O.C. di Ematologia Clinica	-
	Calabria	2. Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria	-
	Emilia-Romagna	3. AOU di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi	1. AOU di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi
	Lazio	4. Policlinico Gemelli 5. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù 6. Policlinico Umberto I, Roma	2. Policlinico Gemelli
	Liguria	7. IRCCS Policlinico San Martino	3. IRCCS Policlinico San Martino
	Lombardia	8. Ospedale Niguarda 9. IRCCS Istituto Nazionale Tumori 10. IRCCS Ospedale S. Raffaele 11. IRCCS Humanitas 12. ASST Monza 13. ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo 14. ASST Spedali Civili di Brescia	4. IRCCS Istituto Nazionale Tumori 5. Clinica Pediatrica Milano Bicocca (ASST Monza)
	Marche	15. Ospedali Riuniti di Ancona	-
	Piemonte	16. AON SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria 17. AOU Le Molinette, Torino 18. AOU Regina Margherita, Torino	6. AOU Le Molinette, Torino 7. AOU Regina Margherita, Torino
	Toscana	19. AOU Meyer Firenze 20. AOU Careggi 21. AOU Pisa	-
	Sicilia	22. Istituto oncologico “La Maddalena”, Palermo	-
	Umbria	23. AO di Perugia	8. AO di Perugia
	Veneto	24. Ospedale di Vicenza dell’Azienda Ulss 8 Berica	-

B) GENE THERAPIES (GT)

Per quanto riguarda i centri coinvolti nella somministrazione di Luxturna e Zolgensma, la cui rimborsabilità è stata concessa a inizio 2021, la *survey* analizza i dati di 3 centri, 2 per Zolgensma e 1 per Luxturna, pari a una copertura dei Centri del 40% per Zolgensma e del 25% per Luxturna attivi al momento della raccolta dei dati.

TABELLA 5.6 Centri attivi nella somministrazione di Luxturna e Zolgensma al 30.8.2021 e copertura della *survey*

ATMP	REGIONE	CENTRI ATTIVI	CENTRI INCLUSI NELLA SURVEY
		Totale Centri: 3	Totale Centri: 1
LUXTURNA	Campania	1. AOU "Luigi Vanvitelli"	1. AOU "Luigi Vanvitelli"
	Lazio	2. Policlinico Gemelli	-
	Toscana	3. AOU "Careggi"	-
		Totale Centri: 5	Totale Centri: 2
ZOLGENSMA	Campania	1. AO Santobono Pausilipon	-
	Lazio	2. Policlinico Gemelli	-
	Lombardia	3. Centro NeMo, Niguarda 4. Istituto Neurologico "Carlo Besta"	2. Centro NeMo, Niguarda
	Puglia	5. Ospedale Pediatrico Giovanni XIII, Bari	3. Ospedale Pediatrico Giovanni XIII, Bari

C) PAZIENTI TRATTATI

La tabella sottostante fornisce il quadro complessivo del numero di pazienti trattati con tutte le ATMP dal 2019 al 2021 nei centri che hanno partecipato alla *survey*.

I dati raccolti individuano un totale di 8 pazienti trattati nel 2019, 75 nel 2020 e 93 nei primi otto mesi del 2021. A tali pazienti si aggiungono 51 pazienti trattati nell'ambito di *Early Access Programme* e studi clinici; il dato è un cumulato al 2021 per EAP e reclutamento in studi clinici.

Il numero di pazienti trattati è in crescita, come conseguenza sia dell'immissione sul mercato di nuove ATMP che dell'attivazione di nuovi centri sul territorio italiano, ma resta comunque ad oggi molto limitato, essendo le terapie approvate per malattie estremamente gravi e rare.

TABELLA 5.7 Numero totale di pazienti trattati rilevati dalla *survey*, analisi per terapia (Dati riferiti al

	STUDI CLINICI E EAP	2019	2020	2021
TOTALE	51	8	75	91
Yescarta	16	8	40	50
Kymriah	32	-	35	27
Luxturna	2	-	-	10
Zolgensma	1	-	-	4

2020 e al periodo Gennaio-Agosto 2021)

Secondo il rapporto OsMed, nel 2020 in Italia ci sono stati 159 pazienti trattati con le CAR-T. Come si vedrà in seguito, con la *survey* sono stati rilevati 75 pazienti trattati in tutto il 2020, corrispondenti al 47% del totale pazienti trattati lo scorso anno.

5.3 FOCUS CAR-T

TOPIC I: SELEZIONE DEI CENTRI E MODELLI DI COORDINAMENTO

A) GRUPPI DI LAVORO

La selezione dei Centri Prescrittori per le ATMP avviene, a livello Regionale, seguendo le direttive AIFA.

Lombardia, Piemonte e Umbria hanno segnalato l'esistenza di gruppi di lavoro regionali per la selezione e la gestione dei Centri Prescrittori ATMP, in tutte e tre le Regioni nei gruppi sono presenti clinici e farmacisti ospedalieri; il Piemonte vede il coinvolgimento anche di direttori sanitari, mentre in Lombardia sono coinvolte anche le Associazioni Pazienti. Anche se esistono dei gruppi di lavoro, nella maggior parte delle Regioni questi non hanno ancora emesso linee guida o protocolli. L'Umbria ha segnalato la presenza di tali gruppi di lavoro, ma nella *survey* non vengono specificati ulteriori dettagli.

TABELLA 5.8 Gruppi di lavoro e linee guida per la selezione dei Centri prescrittori

REGIONE	GRUPPO DI LAVORO	LINEE GUIDA PER LA SELEZIONE DEI CENTRI
Emilia-Romagna	NO	NO
Liguria	NO	NO
Lazio	NO	NO
Lombardia	SÌ	NO
Piemonte	SÌ	NO
Umbria	SÌ	SÌ

B) MODELLO DI COORDINAMENTO TRA CENTRI

Per quanto riguarda il modello di coordinamento tra Centri Regionali, delle Regioni analizzate nella *survey*, 3 (Lombardia, Piemonte e Lazio) hanno selezionato più Centri prescrittori che risultano essere indipendenti tra loro. Umbria, Liguria e Emilia-Romagna invece hanno individuato un solo centro.

In Liguria e in Emilia-Romagna è stato adottato il modello di coordinamento *Hub & Spoke*, limitato al territorio regionale. Il Policlinico San Martino di Genova e il Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna sono i rispettivi Hub. I dati confermano quanto emerso dalla *Survey* per la III edizione del Report.

TABELLA 5.9 Modello di coordinamento tra Centri: analisi per Regione

REGIONE	MODELLO ADOTTATO
Emilia-Romagna	<i>Hub and Spoke</i> limitato al territorio Regionale
Liguria	<i>Hub and Spoke</i> limitato al territorio Regionale
Lazio	Più centri indipendenti
Lombardia	Più centri indipendenti
Piemonte	Più centri indipendenti
Umbria	1 solo centro selezionato

TOPIC II: QUALIFICAZIONE DEI CENTRI E SOTTOSCRIZIONE DEI CONTRATTI

A) TEMPISTICHE MEDIE PER LA QUALIFICAZIONE DEI CENTRI E LA SOTTOSCRIZIONE DEI CONTRATTI AZIENDA-CENTRO

Dall'analisi condotta emerge che il periodo di tempo medio tra la qualificazione del Centro da parte delle Regioni e il contratto con l'Azienda farmaceutica è di 14 mesi per Kymriah e 4 mesi per Yescarta. Le tempistiche medie sono state calcolate tenendo in considerazione solo i Centri che hanno fornito le date precise (mese e anno) di qualificazione e contratto.

A fronte di una differenza temporale media di 14 mesi, per Kymriah, l'Ospedale Regina Margherita di Torino ha registrato le tempistiche più lunghe, 25 mesi, simile a quelle riportate dalla Clinica Pediatrica di Milano Bicocca, di 23 mesi.

Le tempistiche più brevi sono state rilevate dal Policlinico San Martino di Genova e dall'Istituto dei Tumori di Milano, che hanno concluso il contratto in meno di un mese dalla richiesta. Per Yescarta, il tempo medio di attesa è risultato più breve (4 mesi contro i 14 di Kymriah); per tale ATMP si nota che le tempistiche sono più simili tra i vari centri.

TABELLA 5.10 Tempistiche di qualificazione Centro, stipulazione dei contratti con le Aziende e inizio delle procedure: Analisi per Centro

Regione	Centro	KYMIRIAH				YESCARTA			
		Qualificazione	Contratto	Inizio	Tempi attesa (qual-contratto)	Qualificazione	Contratto	Inizio	Tempi attesa (qual-contratto)
Liguria	San Martino Genova	set-19	set-20	set-20	1	nov-20	mag-21	giu-21	7
Lombardia	Clinica Pediatrica Milano Bicocca	mar-18	feb-20	feb-20	23	-	-	-	-
Lombardia	Istituto Tumori Milano	ago-19	set-19	dic-19	1	set-19	dic-19	feb-20	3
Piemonte	Molinette Torino	mar-20	set-20	gen-21	6	mar-21	lug-21	set-21	4
Piemonte	Regina Margherita Torino	lug-18	ago-20	nov-20	25	-	-	-	-
Lazio	Policlinico Gemelli Roma	2019	2019	2020	-	2019	2019	2019	-
Umbria	AO Perugia	giu-20	n/d	giu-20	-	ott-20	na	mag-21	-
Emilia-Romagna	AOU Bologna	dic-19	n/d	apr-20	-	gen-20	na	mag-20	-
				Media*	11			Media*	4

*La media è stata calcolata tenendo in considerazione solo i Centri che hanno fornito date precise (indicando mese e anno)

B) CRITERI PER LA QUALIFICAZIONE DEL CENTRO E LA SOMMINISTRAZIONE DELLE TERAPIE

Il fattore che influisce maggiormente sulla qualificazione dei Centri è l'adeguamento alle norme richieste di *quality assurance* (QA), rilevata dall'83% dei Centri, seguita dalla disponibilità di infrastrutture nel 63% dei casi. L'esperienza clinica pregressa è risultata rilevante per i due centri lombardi e per Le Molinette di Torino. Il numero di pazienti potenzialmente afferenti al Centro invece ha influito sulla qualificazione solo per la Clinica Pediatrica di Milano Bicocca, Le Molinette di Torino e l'AOU di Bologna.

Lazio, Lombardia, Piemonte e Liguria segnalano tra i criteri rilevanti anche l'accREDITAMENTO JACIE, mentre la regione Piemonte sottolinea il ruolo avuto dall'autorizzazione mediante delibera di giunta regionale.

La Clinica Pediatrica di Milano Bicocca segnala che la qualificazione per il protocollo registrativo di Kymriah e l'impiego nell'*Expanded Access* abbia richiesto criteri più stringenti rispetto alla qualificazione per l'impiego commerciale.

FIGURA 5.2 Criteri per la qualificazione dei Centri da parte delle aziende: analisi aggregata

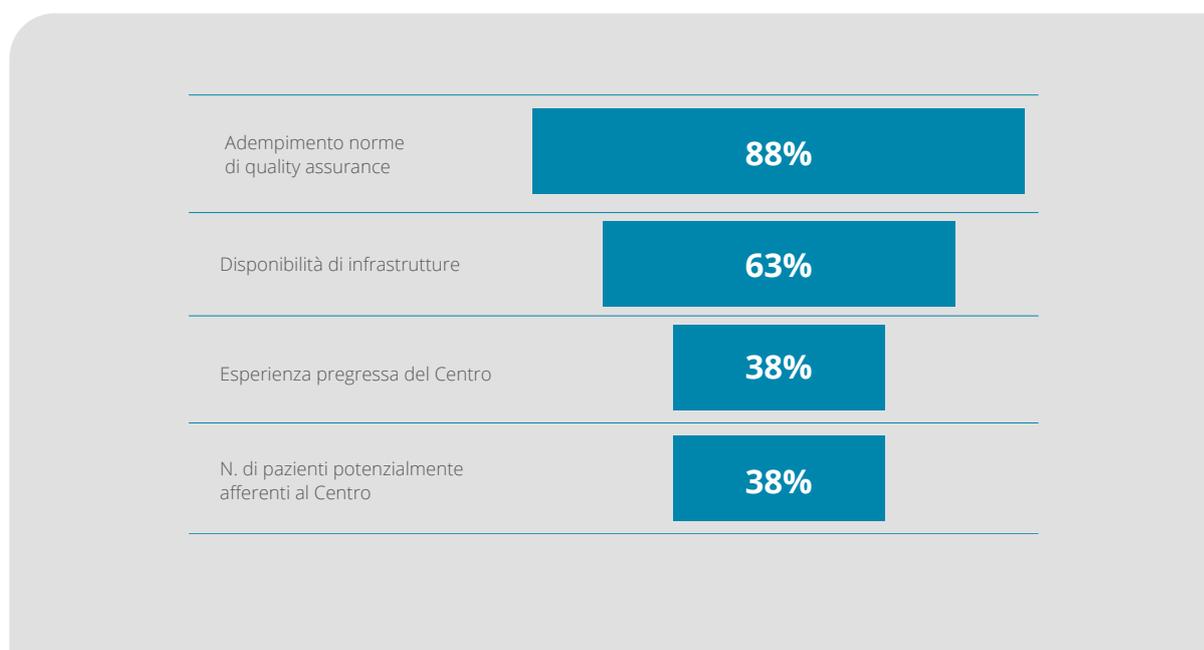


TABELLA 5.11 Criteri per la qualificazione dei Centri da parte delle aziende: analisi per Regione e singolo Centro

REGIONE	CENTRO	ADEMPIMENTO NORME DI QUALITY ASSURANCE	DISPONIBILITÀ DI INFRASTRUTTURE	ESPERIENZA CLINICA PREGRESSA DEL CENTRO CON LE CAR-T	NUMERO DI PAZIENTI POTENZIALMENTE AFFERENTI AL CENTRO	ALTRO	COMMENTI
Liguria	San Martino Genova	X				Accreditamento JACIE	
Lombardia	Clinica Pediatrica Milano Bicocca	X	X	X	X	Servizio aferesi accreditato JACIE + servizio di terapia in- tensiva di eccellenza disponibile all'interno dell'ospedale	La qualificazione per il protocollo registrativo di Kymriah e al suo impiego nell'Expanded Access ha richiesto criteri ancora più stringenti rispetto alla qualificazione per l'impiego commerciale
	Istituto Tumori Milano	X	X	X			
Piemonte	Molinette Torino	X	X	X	X	**Accreditamento tramite DRG regionale **Accreditamento JACIE per trapianto allogenico.	
	Regina Margherita Torino					Autorizzazione mediante delibera giunta regionale	
Lazio	Policlinico Gemelli Roma	X				Accreditamento JACIE	
Umbria	AO Perugia	X	X				
Emilia - Romagna	AOU Bologna	X	X		X		

TOPIC III: NUMERICHE PAZIENTI

A) DATI RACCOLTI

Prendendo in esame le 6 Regioni su cui è stato possibile effettuare l'analisi, sono stati trattati con le CAR-T in totale 160 pazienti, di cui 8 nel 2019, 75 nel 2020 e 77 nel 2021 (dato relativo fino al mese di agosto).

Considerando la media mensile dei pazienti trattati nel 2020 e nel 2021, questa passa da 6,25 nel 2020 a 9,62 nel 2021, con un incremento del 53%. Questo fenomeno può essere spiegato dalle tempistiche di attivazione dei Centri, che vedono nel 2021 più centri attivi e maggiore esperienza, e portano quindi ad incrementare il numero di pazienti in trattamento rispetto al 2020.

Basandosi su queste assunzioni e usando il tasso di crescita della media mensile, si prevede che, nei Centri coinvolti, i pazienti trattati nel 2021 siano in totale 115.

TABELLA 5.12 Numero di pazienti trattati dal 2019 al 2021 nelle Regioni su cui è stata effettuata l'analisi (Dati riferiti al 2020 e al periodo gennaio-agosto 2021)

REGIONE	2019		2020		2021	
	N° PAZIENTI	%	N° PAZIENTI	%	N° PAZIENTI	%
TOTALE	8	-	75	-	77	-
Media mensile	<i>0,67</i>		6,25		9,62	
Lazio	1	13%	12	16%	6	8%
Lombardia	7	88%	38	51%	26	34%
Emilia-Romagna	-	-	16	21%	18	23%
Piemonte	-	-	2	3%	5	6%
Liguria	-	-	3	4%	14	18%
Umbria	-	-	4	5%	8	10%

Considerando la distribuzione geografica, nel 2019 solo 2 Regioni, Lazio e Lombardia hanno trattato i pazienti. Nel 2020 si è allargato a 6 il numero delle Regioni con Centri attivi: Liguria, Lazio, Lombardia, Emilia-Romagna, Piemonte e Umbria.

La Lombardia è stata la Regione con la maggiore percentuale di pazienti trattati: 88% nel 2019, 51% nel 2020 e 34% nel 2021. Nel corso dei tre anni analizzati il peso della Lombardia è progressivamente diminuito, in risposta alla qualificazione di Centri prescrittori in altre Regioni italiane, ma la Lombardia rimane la Regione con il peso maggiore in termini di numero di pazienti in trattamento.

La seconda Regione per percentuale di pazienti trattati è l'Emilia-Romagna, che registra il 21% del totale pazienti nel 2020 e il 23% nel 2021.

B) TERAPIE EROGATE TRAMITE STUDI CLINICI O *EARLY ACCESS PROGRAMME*

Il report di quest'anno analizza anche il numero di pazienti trattati tramite studi clinici ed *Early Access Programme* (EAP).

Gli EAP consentono un accesso anticipato e facilitato alle terapie per determinate categorie di pazienti; si ricorda ai lettori che negli EAP sono compresi:

✓ **Programmi di uso compassionevole**

✓ **Fondo AIFA del 5% istituito dalla Legge n. 326/2003:** tale fondo nazionale permette l'impiego nominale, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

✓ **Legge 648/1996.**

B.1) PAZIENTI TRATTATI IN STUDI CLINICI ED EAP

La *survey* ha rilevato 28 pazienti trattati tramite studi clinici e 29 grazie tramite *Early Access Programme* (16 per uso compassionevole e 13 con il Fondo del 5%), tra il 2019 e il 2021. I dati raccolti riguardano le CAR-T rimborsate in Italia (Kymriah e Yescarta) e 3 farmaci ancora in fase sperimentale: JCAR017 (nome commerciale: Breyanzi), Ciltacel e Brexucel.

B.2) TERAPIE COPERTE DA EAP

I pazienti trattati con CAR-T nell'ambito di EAP sono stati in totale 48. Kymriah è stata la terapia più somministrata (47 pazienti), mentre Yescarta è stata utilizzata per 1 solo paziente, nell'ambito di uno studio clinico. Di questi 48 pazienti, il 50% è stato trattato durante studi clinici, il 27% per uso compassionevole e il 23% con il fondo 5% (**Tabella 5.13**).

TABELLA 5.13 Numero di pazienti trattati con studi clinici e EAPs tra il 2019 e il 2021, analisi per terapia rimborsata

		STUDI CLINICI	USO COMPASSIONEVOLE	FONDO 5% LEGGE 326/2003	
TOTALE		24	13	11	48
%		50%	27%	23%	-
FARMACO	STATUS TERAPIA	PAZIENTI	PAZIENTI	PAZIENTI	TOTALE
Kymriah	Rimborsata	23	13	11	47
Yescarta	Rimborsata	1	0	0	1

B.3) TERAPIE IN FASE SPERIMENTALE

I pazienti trattati con terapie in fase sperimentale sono stati in totale 9, e così distinti:

- 3 pazienti con JCAR017, indicato per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B
- 3 pazienti con Cilta-cel, indicato per il trattamento del Mieloma Multiplo
- 3 pazienti con Brexucel, indicato per il trattamento del linfoma mantellare

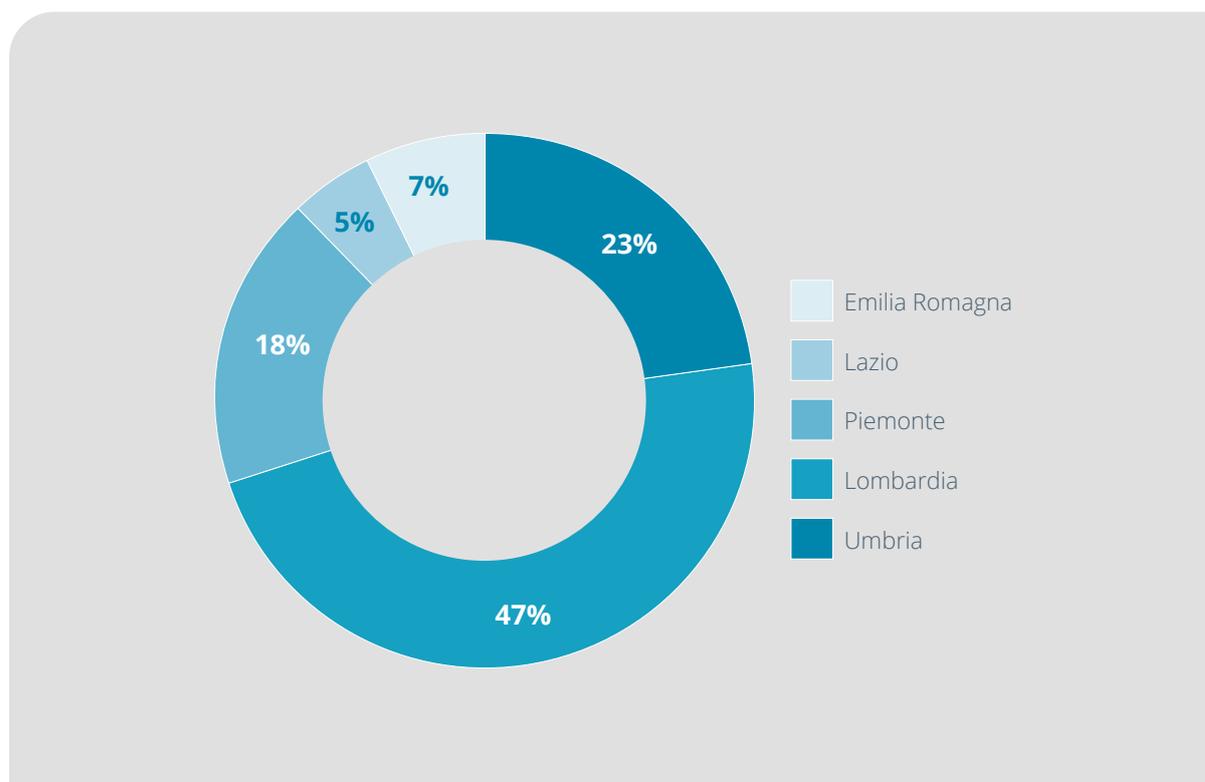
Di questi 9 pazienti, il 45% è stato trattato durante studi clinici, il 33% per uso compassionevole e il 22% con il fondo 5% (**Tabella 5.14**).

TABELLA 5.14 Numero di pazienti trattati con studi clinici e EAPs tra il 2019 e il 2021, analisi per terapia sperimentale

		STUDI CLINICI	USO COMPASSIONEVOL	FONDO 5% LEGGE 326/2003	
	TOTALE	4	3	2	9
	%	45%	33%	22%	-
FARMACO	STATUS TERAPIA	PAZIENTI	PAZIENTI	PAZIENTI	TOTALE
JCAR017	<i>Sperimentale</i>	1	0	2	3
Cilta-cel	<i>Sperimentale</i>	3	0	0	3
Brexucel	<i>Sperimentale</i>	0	3	0	3

B.4) DISTRIBUZIONE REGIONALE

Osservando la distribuzione geografica dei pazienti trattati in studi clinici e EAP, la Lombardia è la Regione con la prevalenza più alta (47%), seguita da Umbria (23%), Piemonte (18%), Emilia-Romagna (7%) e Lazio (5%). In Liguria, a oggi, non è stato trattato nessun paziente con studi clinici o EAP.

FIGURA 5.3 Terapie erogate con processi di *Early Access Programme*: analisi per Regione erogatrice**C) PROBLEMATICHE CHE HANNO LIMITATO L'IMPIEGO DELLE ATMP NEI DIVERSI CENTRI**

La somministrazione delle terapie CAR-T richiede un processo più complesso rispetto a terapie più tradizionali. La *survey* ha voluto evidenziare quali siano le potenziali problematiche legate all'impiego nei diversi Centri.

Dai dati raccolti emerge che le criticità maggiormente rilevanti sono (**Tabella 5.15**):

- il *referral* dei pazienti dal 75% dei Centri: Lombardia (2), Piemonte (2), Lazio (1), Umbria (1);
- criticità a livello logistico per i pazienti dal 25% dei Centri: Emilia-Romagna (1) e Lombardia (1);
- mobilità interregionale 13%: Lombardia (1)
- complessità del meccanismo di rimborso 13%: Lombardia (1)
- costo del prodotto 13%: Liguria (1)

TABELLA 5.15: Problematiche rilevate nell'impiego delle ATMP nei Centri, Analisi per Regione e singolo Centro

REGIONE	CENTRO	CRITICITÀ A LIVELLO LOGISTICO PER I PAZIENTI	CRITICITÀ LEGATE AL REFERRAL DEI PAZIENTI	MOBILITÀ INTERREGIONALE	COMPLESSITÀ NEL MECCANISMO DI RIMBORSO	ALTRO
Emilia - Romagna	AOU Bologna	X				
Lazio	Policlinico Gemelli Roma		X			
Liguria	San Martino Genova					Costo del Prodotto
Lombardia	Clinica Pediatrica Milano Bicocca		X	X	X	
	Istituto Tumori Milano	X	X			
Piemonte	Regina Margherita Torino		X			
	Molinette Torino		X			
Umbria	AO Perugia		X			

TOPIC IV: GESTIONE DEL PAZIENTE**A) GESTIONE DEL PAZIENTE DALLA SELEZIONE ALLA PRESA IN CARICO A LIVELLO TERRITORIALE**

Dalla *Survey* emerge che ogni Regione ha un proprio modello gestionale, più o meno complesso.

In particolare:

- 4 Regioni (Lombardia, Emilia-Romagna, Liguria, Piemonte e Umbria) adottano protocolli interni al Centro
- 1 Regione (Piemonte) adotta protocolli interni al Centro, PDTA Aziendali e PDTA Regionali
- 1 Regione (Umbria) segue protocolli interni al Centro e PDTA Regionali
- 1 Regione (Lazio) segue PDTA Aziendali

TABELLA 5.16 Modalità di gestione del percorso del paziente, Analisi per Regione

REGIONE	MODALITÀ DI GESTIONE
Lombardia	✓ Protocolli interni al Centro
Emilia-Romagna	✓ Protocolli interni al Centro
Liguria	✓ Protocolli interni al Centro
Piemonte	✓ Protocolli interni al Centro ✓ PDTA Aziendali ✓ PDTA Regionali
Umbria	✓ Protocolli interni al Centro ✓ PDTA Aziendali
Lazio	✓ PDTA Aziendali

Inoltre, in nessuna delle Regioni da cui abbiamo avuto ricevuto risposta esiste un modello di coordinamento tra Centri: ogni Centro gestisce la lista d'attesa in modo autonomo.

B) FIGURE PROFESSIONALI CHE COMPONGONO IL TEAM MULTIDISCIPLINARE ATMP

La composizione dell'*equipe* medica è simile tra centri. In media è composta da 20 professionisti, tra clinici, farmacisti, biologi e tecnici di laboratorio.

Le figure comuni a tutti i Centri sono 7:

- direttore dell'unità di oncoematologia
- ematologi
- neurologi
- aferesisti
- anestesisti
- farmacisti ospedalieri
- infermieri.

La media è stata calcolata escludendo il numero degli infermieri, che risulta molto variabile in funzione della struttura di appartenenza; il valore medio di infermieri è 10, ma il dato varia da un minimo di 2 a un massimo di 26 (esclusa AOU di Bologna che non ha fornito il dato relativo).

C) ALTRI RUOLI COINVOLTI

L'Istituto dei Tumori di Milano e Le Molinette di Torino segnalano la presenza anche di alcuni biologi di laboratorio, a supporto dell'*equipe* medica.

L'Istituto dei Tumori di Milano è il Centro con il più altro numero di professionalità all'interno dell'*equipe*, conta infatti 12 diverse figure: a quelle comuni e già citate si aggiungono radiologi, cardiologi, infettivologo, responsabile di Centro Trasfusionale, tecnici di laboratorio e biologi.

L'AOU di Bologna si avvale di un gruppo di patologia, di uno *study coordinator*, di un CTC (*Clinical Trial Coordinator*) con personale dedicato e di un *team* di trapianto.

Rispetto alla *survey* dello scorso report, si nota una composizione più omogenea delle *equipe* mediche.

TABELLA 5.17 Composizione dell'equipe medica per le CAR-T: Analisi per Centro (1 di 2)

REGIONE	LAZIO	LIGURIA	LOMBARDIA		PIEMONTE		UMBRIA	TOT.	MEDIA
			Clinica Pediatrica Milano Bicocca	Istituto Tumori Milano	Regina Margherita Torino	Molinette Torino			
Direttore unità oncoematologica	1	1	1	1	1	1	2	8	1
Ematologo	10	8	6	3	5	2	5	39	6
Neurologo	2	2	2	2	1	1	2	12	2
Aferesista	4	2	4	2	2	2	2	18	3
Anestesista	3	2	1	2	1	1	2	12	2
Farmacista Ospedaliero	3	2	1	2	2	1	2	13	2
Infettivologo	1	2	2	1	1	-	-	7	1
Radiologo	-	2	-	1	1	-	-	4	1
Cardiologo	1	2	-	1	1	1	1	7	1
Responsabile centro Trasfusionale	1	1	1	1	1	-	1	6	1
Tecnico di Laboratorio	4	-	4	2	-	1	2	13	3
Biologo	-	-	-	1	3	-	-	4	2
TOT.	30	24	22	19	19	10	19	143	20

TABELLA 5.17 Composizione dell'equipe medica per le CAR-T: Analisi per Centro (2 di 2)

AOU BOLOGNA								
Direttore unità oncoematologica	Ematologo	Neurologo	Infettivologo	Radiologo	Gruppo di patologia	Study coordinator	CTCT con persone dedicate	Programma trapianto (unità clinica, processing, collection)
1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1

EQUIPE INFERMIERISTICA									
Centro	San Martino Genova	Clinica Pediatrica Milano Bicocca	Istituto Tumori Milano	Regina Margherita Torino	Molinette Torino	Policlinico Gemelli Roma	Ao Perugia	TOT.	MEDIA
n° infermieri	2	tutti	q.b.	12	2	≥1	26	42	10,5

D) IMPATTO ORGANIZZATIVO DELLA ATMP SULLA STRUTTURA DEL REPARTO

In 4 Centri su 8 non sono state apportate modifiche organizzative al reparto.

I Centri che hanno apportato modifiche organizzative dovute alla somministrazione delle CAR-T sono 4:

- Clinica Pediatrica di Milano Bicocca, che segnala un *"coinvolgimento maggiore dei pediatri del team e la condivisione del processo di identificazione dei pazienti da trattare, tramite mail, con il team di aferesi e di terapia intensiva"*
- Le Molinette di Torino che ha dovuto formare e istruire *"CAR-T Team"* multidisciplinare ah hoc
- AOU di Bologna e Policlinico Gemelli di Roma, dove sono stati redatti nuovi PDTA Aziendali appositi

TABELLA 5.18 Cambiamenti strutturali-organizzativi apportati nei reparti per l'utilizzo delle CAR-T e la gestione del paziente

REGIONE	CENTRO	SÌ	NO
Emilia -Romagna	<i>AOU Bologna</i>	X Stesura PDTA	
Lazio	<i>Policlinico Gemelli Roma</i>	X Stesura PDTA	
Liguria	<i>San Martino Genova</i>		X
Lombardia	<i>Clinica Pediatrica Milano Bicocca</i>	X	
	<i>Istituto Tumori Milano</i>		X
Piemonte	<i>Regina Margherita Torino</i>		X
	<i>Molinette Torino</i>	X Formazione CAR-T team multidisciplinare	
Umbria	<i>AO Perugia</i>		X

TOPIC V: RENDICONTAZIONE**A) DRG UTILIZZATI PER LA COPERTURA DEI COSTI ASSOCIATI ALLA TERAPIA**

Le Regioni fanno riferimento a DRG e codici di intervento diversi per la copertura dei costi associati alla somministrazione delle CAR-T.

In Lazio, Liguria, Lombardia e all'Ospedale Le Molinette di Torino è stato identificato il DRG relativo al trapianto emopoietico autologo (481). L'Umbria ha invece indicato il DRG per il trapianto allogenico.

Le altre Regioni coinvolte hanno indicato l'utilizzo di codici di intervento per la rendicontazione delle prestazioni annesse alla somministrazione delle CAR-T.

La Regione Emilia-Romagna ha indicato 4 codici di intervento, nello specifico:

- condizionamento del paziente
- somministrazione della CAR-T
- monitoraggio del paziente in regime di ricovero
- leucoaferesi.

L'Ospedale Regina Margherita di Torino riferisce invece i seguenti 3 codici di intervento:

- trasfusione concentrato cellulare (99.04)
- iniezioni sostanze chemioterapiche per tumore (99.25)
- iniezione-infusione di agenti modificatori della risposta biologica (99.28).

Dai dati raccolti non è possibile evincere se i DRG e i codici di intervento utilizzati dai Centri portino a una remunerazione adeguata se siano effettivamente sufficienti per coprire le spese associate alla somministrazione delle CAR-T.

TABELLA 5.19 DRG e codici di intervento utilizzati per la copertura dei costi delle prestazioni associate alla somministrazione delle CAR-T, analisi per Centro

REGIONE	CENTRO	DRG - CODICI DI INTERVENTO
Lazio	<i>Policlinico Gemelli Roma</i>	DRG 481: trapianto emopoietico autologo
Liguria	<i>San Martino Genova</i>	DRG 481: trapianto emopoietico autologo
Lombardia	<i>Clinica Pediatrica Milano Bicocca</i>	DRG 481: trapianto emopoietico autologo
Lombardia	<i>Istituto Tumori Milano</i>	DRG 481: trapianto emopoietico autologo
Piemonte	<i>Molinette Torino</i>	DRG 481: trapianto emopoietico autologo
Umbria	<i>AO Perugia</i>	DRG trapianto allogenico
Piemonte	<i>Regina Margherita Torino</i>	Codici intervento associati a: <ul style="list-style-type: none"> ✓ iniezioni sostanze chemioterapiche per tumore ✓ trasfusione concentrato cellulare ✓ iniezione-infusione di agenti modificatori della risposta biologica
Emilia-Romagna	<i>AOU Bologna</i>	Codici intervento associati a: <ul style="list-style-type: none"> ✓ leucoaferesi ✓ condizionamento paziente ✓ somministrazione Car-T ✓ monitoraggio del paziente in regime di ricovero

B) PECULIARITÀ DEL MECCANISMO DI RIMBORSO *PAYMENT AT RESULT*

AIFA ha negoziato per le CAR-T un meccanismo di rimborso di *"payment at result"*, che rappresenta un'evoluzione del precedente *"payment by result"*, per rispondere alle caratteristiche peculiari delle ATMP. Affinché i farmaci Kymriah e Yescarta vengano rimborsati dal SSN, è necessario che i Centri compilino appositi registri di monitoraggio a determinati *time-point*. L'Azienda farmaceutica produttrice della CAR-T emette fattura a ogni *time-point* di valutazione stabilito e solo in caso di successo terapeutico indicato dal clinico sul registro.

Dalla *survey* dello scorso anno era emerso che le criticità legate alla corretta rendicontazione mediante *payment at result* erano principalmente:

- cadenze ben definite con cui le informazioni di *"result"* devono essere inviate alle Aziende per procedere alla fatturazione
- difficoltà nell'interpretazione di alcuni indicatori di *"result"*
- difficoltà gestionali-amministrative legate al processo di fatturazione, lungo e complesso
- la carenza di personale dedicato e di sistemi operativi adeguati alla gestione del processo.

Sebbene i centri che hanno risposto siano in parte diversi o nuovi rispetto a quelli dell'anno scorso, le criticità evidenziate quest'anno confermano, almeno in parte, quanto già emerso nel 2020. Nel dettaglio:

- carenza di invio informazioni di *result* alle aziende: 4 Centri (Policlinico Gemelli Roma, Clinica Pediatrica Milano Bicocca, Le Molinette Torino, AOU Perugia)
- inadeguatezza dei sistemi operativi in uso: 2 Centri (San Martino Genova, Istituto Tumori Milano)
- selezione e formazione di medici: 2 Centri (San Martino Genova, Istituto Tumori Milano)

L'unico Centro a non registrare criticità è il reparto di Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale Regina Margherita di Torino.

Molti dei Centri rispondenti aggiungono che *l'endpoint survival* non è l'indicatore ottimale e suggeriscono l'utilizzo di indicatori alternativi e più efficaci, quali il *"time to next treatment"* e il *"disease free survival"*.

TABELLA 5.20 Criticità riscontrate nel payment at result: analisi per Centro

REGIONE	CENTRO	NESSUNA	SELEZIONE E FORMAZIONE MEDICI	INADEGUATEZZA SISTEMI OPERATIVI IN USO	CADENZA INVIO INFORMAZIONI DI RESULT ALLE AZIENDE	COMMENTI
Emilia-Romagna	AOU Bologna					Viene emessa una fattura a ogni timer point di valutazione della ditta. Tuttavia, in base ad accordi, qualora vi sia una progressione di malattia entro 2 anni dalla somministrazione la ditta si incarica della copertura dei costi successivi
Lazio	Policlinico Gemelli Roma				X	
Liguria	San Martino Genova		X	X		Il result survival non è adeguato, dovrebbe essere usato il disease free survival
Lombardia	Clinica Pediatrica Milano Bicocca				X	La rendicontazione è complessa ed è affidata a personale medico, non amministrativo
	Istituto Tumori Milano		X	X		L'endpoint survival è un indicatore imperfetto, andrebbe utilizzato il time to next treatment.
Piemonte	Regina Margherita Torino	X				
	Molinetto Torino				X	
Umbria	AO Perugia				X	

5.4 FOCUS GENE THERAPIES

5.4.1 LUXTURNA

I dati raccolti per Luxturna si riferiscono all'AOU Vanvitelli di Napoli, che rappresenta un centro di riferimento internazionale per la gestione della malattia.

Basandoci sui dati forniti nella *Survey*, in Campania non esistono gruppi di lavoro e/o linee guida regionali per la selezione dei centri prescrittori di Luxturna e, essendone stato selezionato solo uno, non esistono modelli di coordinamento regionali tra Centri.

Le tempistiche tra la qualificazione del centro, il contratto con l'azienda e l'inizio del trattamento dei primi pazienti sono state brevi: il centro è stato qualificato nell'ottobre 2019 e ha somministrato la prima terapia nel novembre dello stesso anno.

Come nel caso di Zolgensma, il fattore più rilevante per la qualificazione del Centro è stata la disponibilità di infrastrutture specifiche, quali:

- OCT (Tomografia Ottica Computerizzata)
- AF (Angiografia retinica a Fluorescenza)
- FST (*Full-field Stimulus Threshold test*, test che misura la soglia di sensibilità alla luce con stimolazioni a pieno campo)
- campo visivo computerizzato

Essendo Luxturna rimborsato in Italia solo dal gennaio 2021, i pazienti trattati nel 2019 e 2020 erano parte di EAP (Fondo del 5%). All'AOU Vanvitelli di Napoli sono stati trattati in totale 12 pazienti: 10 nel 2021, 1 nel 2020 e 1 nel 2019.

TABELLA 5.21 Tempistiche di qualificazione Centri, sottoscrizione dei contratti e somministrazione della terapia. Analisi per Centro

		LUXTURNA			
Regione	Centro	Qualificazione	Contratto	Inizio	Delta mesi (qual-contratto)
Campania	AOU Vanvitelli, Napoli	ott-2019	N/D	nov-19	1

TABELLA 5.22 Numero di pazienti trattati tra il 2019 e il 2021 (Dati riferiti al 2019, 2020 e al periodo gennaio-agosto 2021)

CENTRO	EAP FONDO 5% LEGGE 326/2003		PAZIENTI CON TERAPIA RIMBORSATA	Totale
	2019	2020	2021	
AOU Vanvitelli, Napoli	1	1	10	12

Per la gestione del percorso di presa in carico e cura del paziente in Campania si fa riferimento a PDTA Regionali e a protocolli interni al centro stesso.

In linea con quanto già emerso nel paragrafo precedente, *l'equipe* medica dedicata alla somministrazione delle terapie geniche è meno complessa rispetto al caso CAR-T. Nel Centro Vanvitelli di Napoli, *l'equipe* dedicata alla somministrazione di Luxturna è composta da 15 persone, che ricoprono 6 ruoli differenti (infermieri inclusi). È interessante notare che nell'*equipe* entrano 3 specialisti direttamente legati alla patologia trattata: l'oftalmologo (figura più rappresentata, con 6 medici), il direttore di unità oculistica e l'ortottista. Per ottimizzare l'iter di cura del paziente, il Vanvitelli ha creato e formato un *team* multidisciplinare ad hoc, nonché definito specifici percorsi per la gestione di soggetti trattati in fase pre e post trattamento. Inoltre, per dare supporto e ospitalità alle famiglie dei pazienti extra Regione, il Vanvitelli ha siglato un accordo con l'Associazione Pazienti Uniamo.

TABELLA 5.23 Composizione dell'*equipe* medica per la somministrazione di Luxturna

REGIONE	CENTRO	DIRETTORE UNITÀ OCULISTICA	OFTALMOLOGO	INFERMIERE	ANESTESISTA	FARMACISTA OSPEDALIERO	ORTOTTISTA	TOTALE
Campania	AOU Vanvitelli, Napoli	1	6	3	1	3	1	15

Per la copertura dei costi del trattamento viene utilizzato il DRG 42 (valore €1.641,00), relativo agli interventi sulle strutture intraoculari e il clinico rispondente non segnala criticità riguardanti il *budget cap* biennale fissato per Luxturna.

5.4.2 ZOLGENSMA

Come si evince dalla **Tabella 5.24**, le tempistiche relative alla qualificazione del centro, al contratto con l'azienda e l'inizio del trattamento dei primi pazienti sono nettamente minori rispetto a quelle registrate per le CAR-T: 1 mese contro gli 11 mesi in media per Kymriah e i 4 mesi in media per Yescarta.

Questo potrebbe dipendere in larga misura dal fatto che il processo di qualificazione sia molto più rapido e semplice rispetto al caso delle CAR-T, i requisiti richiesti ai Centri siano meno stringenti e riguardano per lo più la disponibilità di dispositivi medici e il numero di pazienti potenzialmente affetti al Centro, nonché il fatto che l'esperienza delle CAR-T abbia spinto i centri ad essere più rapidi per evitare ostacoli all'accesso alla terapia. A conferma di quanto appena ipotizzato e a differenza del caso delle CAR-T, i due Centri partecipanti non hanno rilevato alcuna problematica per l'impiego di Zolgensma nei loro reparti.

TABELLA 5.24 Tempistiche di qualificazione Centri, sottoscrizione dei contratti e somministrazione della terapia. Analisi per Centro

		ZOLGENSMA			
Regione	Centro	Qualificazione	Contratto	Inizio	Durata mesi (qual-contratto)
Puglia	Policlinico Giovanni XXIII, Bari	dic-2020	gen-21	gen-21	1
Lombardia	Centro NeMo, Milano	N/D	N/D	dic-20	N/D

Il numero di pazienti trattati è ancora limitato, sia per la recente rimborsabilità che per l'epidemiologia ridotta dei pazienti target.

Secondo i dati raccolti con la *survey*, i pazienti trattati nei primi otto mesi nel 2021 (anno in cui è stata approvata la rimborsabilità) sono stati solamente 4, di cui 3 in Lombardia e 1 in Puglia. Si evidenzia nuovamente il limite di tale dato, che è stato fornito direttamente dai clinici e che si riferisce solamente ai loro reparti di riferimento. Il Centro NeMo di Milano riferisce anche di un paziente trattato nel 2020 nell'ambito dell'EAP (Legge 648/1996), che ha preceduto di pochi mesi il rimborso pieno a carico del SSN.

TABELLA 5.25 Numero di pazienti trattati nel 2020 e nel 2021, analisi per Centro (Dati riferiti al 2020 e al periodo gennaio-agosto 2021)

CENTRO	2020 (SOLO CON EAP)		2021	
	N° PAZIENTI	%	N° PAZIENTI	%
TOTALE	1		4	
Policlinico Giovanni XXIII, Bari	-	-	1	25%
Centro Nemo, Milano	1 (Legge 648/1996)	-	3	75%

Come per le CAR-T, ogni Centro gestisce la lista di attesa dei pazienti in modo autonomo rispetto agli altri; il coordinamento del percorso del paziente invece, dalla presa in carico alla cura, segue protocolli interni al centro al Policlinico Giovanni XXIII di Bari, mentre al Centro NeMo di Milano fa riferimento sia a protocolli interni che a PDTA Aziendali e Regionali.

L'*equipe* medica dedicata alla somministrazione di Zolgensma risulta costituita da un numero più limitato di professionisti, rispetto a quella necessaria per la somministrazione delle CAR-T. Il numero di figure che la compongono è più basso: 4 specialisti in Puglia e 9 in Lombardia (infermieri compresi), così come è più basso il numero medio di persone nel *team* (8 anziché i 20 rilevati per Yescarta e Kymriah).

Le figure comuni a entrambi i Centri sono nefrologo, anestesista, infermiere e farmacista ospedaliero.

È evidente dalla **Tabella 5.26** che vi è una grande differenza tra le due Regioni: l'*equipe* del Centro NeMo di Milano è più allargata, e affianca ai medici anche una serie di figure, quali il neuropsichiatra, il fisiatra, il terapeuta dell'età evolutiva e lo psicologo, a supporto dell'intero percorso di cura, guarigione e riabilitazione del paziente. Il centro NeMo di Milano segnala inoltre che alcuni step del processo di cura (i prelievi ematici di monitoraggio del paziente e il posizionamento degli accessi venosi) vengono eseguiti con la collaborazione del *team* Materno-Infantile.

TABELLA 5.26 Composizione dell'*equipe* medica per la somministrazione di Zolgensma. Analisi per Centro

CENTRO	CENTRO NEMO, MILANO	POLICLINICO GIOVANNI XXIII, BARI
Nefrologo	2	1
Anestesista	1	2
Infermiere	2	1
Farmacista Ospedaliero	1	2
Neuropsichiatra Infantile	1	-
Direttore Unità Neurologia	1	-
Fisiatra	1	-
Terapista età evolutiva	1	-
Psicologo	1	-
Totale	11	6
Media	8	

Riguardo alle criticità del *payment at result* legate alla compilazione dei registri per il rimborso del farmaco, anche nel caso di Zolgensma, il Policlinico Giovanni XXIII di Bari fa notare come la mancanza di chiarezza negli indicatori di "result" sia un problema, mentre la Lombardia non rileva alcuna difficoltà.

5.5 IL PUNTO DI VISTA DEL FARMACISTA

Il ruolo del farmacista ospedaliero nell'ambito della trasformazione del SSN è già da tempo oggetto di approfondimento, nonché di evoluzione. Il potenziamento della rete ospedaliera ed i nuovi bisogni di salute dei cittadini, e la disponibilità di tecnologie sanitarie sempre più complesse o innovative in senso ampio, ha reso la figura del farmacista, già di per sé trasversale, un ruolo cardine nell'intero processo non solo di gestione del farmaco ma anche del percorso del paziente.

Per questa edizione abbiamo intervistato tre rappresentanti dei servizi farmaceutici (2 ospedalieri e 1 Regionale) che lavorano in centri di riferimento ATMP per le Regioni Campania, Lazio e Lombardia, al fine di raccogliere il loro punto di vista sull'impatto che le ATMP hanno avuto e avranno sull'organizzazione delle farmacie ospedaliere. Ai farmacisti sono state sottoposte domande semi-strutturate o a risposta chiusa, riguardanti cinque topic:

- selezione e qualificazione dei Centri e modelli di coordinamento
- numeriche pazienti
- gestione lista d'attesa pazienti
- rendicontazione ATMP
- organizzazione delle farmacie (domanda rivolta solo ai farmacisti ospedalieri)

L'impatto delle ATMP va infatti ben oltre ai processi di accreditamento e alla formazione iniziale necessaria per la qualificazione del Centro. Di seguito sono elencati i punti principali emersi dall'analisi delle risposte dei Farmacisti:

- I diversi e complessi processi di selezione del paziente, che richiedono un'identificazione e valutazione puntuale non solo del paziente stesso, ma anche, talvolta, delle condizioni temporanee di eleggibilità in finestre temporali precise
- Il *management* del percorso del farmaco più complesso e impattante, in particolare per le terapie geniche *ex-vivo*: è indispensabile un perfetto coordinamento e sincronismo temporale tra le varie fasi (dalla prescrizione alla somministrazione), che sono gestite da diversi componenti del *team* multidisciplinare
- La gestione di eventi avversi molto eterogenei
- I sistemi di gestione amministrativa e rendicontazione complessi e diversi tra loro

Di conseguenza il ruolo del farmacista ospedaliero nella gestione delle ATMP è diverso, rappresentando il punto di contatto e l'intermediario tra la componente clinica e la componente regolatoria, acquisendo un ruolo molto più attivo e presente rispetto ad altre terapie (ad esempio, diventando parte integrante del CAR-T *team* e partecipando anche alla selezione del paziente).

Tra le problematiche riscontrate dopo la selezione e l'accreditamento/qualificazione del Centro, in primo luogo viene segnalata la gestione della mobilità interregionale, seguita dai processi di approvvigionamento (probabilmente dovuto alla complessità della definizione contrattuale) e dai meccanismi

rimborso e per l'erogazione delle terapie; infine, sicuramente non semplice ma senza elevate criticità dal punto di vista del farmacista, viene segnalata l'eleggibilità del paziente.

TABELLA 5.27 Problematiche riscontrate dopo la selezione e l'accreditamento/qualificazione del Centro

PROBLEMATICHE RISCONTRATE	CAMPANIA	LAZIO	LOMBARDIA	media
Eleggibilità del paziente	4	2	2	2,7
Approvvigionamento del farmaco	4	2	5	3,7
Complessità del meccanismo di rimborso	5	3	3	3,7
Gestione della mobilità interregionale	5	4	5	4,7

È stato inserito un valore da 1 a 5, dove 1 è poco limitante e 5 è estremamente limitante

Relativamente ai meccanismi di rimborso, pur nella loro riconosciuta complessità, in nessuna delle regioni rispondenti alla *survey* sono state segnalate problematiche significative di gestione da parte delle farmacie ospedaliere. Il *payment at result* in 5 anni non evidenzia difficoltà aggiuntive rispetto alla modalità in 3 anni, ad eccezione della mancanza di un coordinamento nazionale, mentre la gestione del *budget cap* biennale è considerata mediamente più complessa, con il rischio che emergano criticità in futuro considerato che i primi trattamenti sono stati eseguiti solo nel 2021.

In merito alle possibilità di richiesta di finanziamenti aggiuntivi per la gestione della prestazione, la Regione Lombardia segnala che sono state proposte revisioni delle tariffe delle specifiche ATMP.

La modalità di gestione della mobilità interregionale risulta variegata nel panorama regionale italiano, non essendoci un unico modello ma essendo a discrezione delle regioni la scelta della modalità. In alcuni casi (come nel Lazio) la ASL capofila è responsabile dell'approvvigionamento del farmaco, ed il flusso di rendicontazione è generato dalla ASL/ospedale che somministra la terapia (per i pazienti residenti) e dalla ASL/AUSL di residenza per i pazienti non residenti. In altre regioni, come nel caso della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, il costo della terapia viene regolato nella compensazione della mobilità sanitaria.

Necessariamente per garantire equità di accesso alla terapia da parte dei pazienti su tutto il territorio italiano è necessario che siano in essere e funzionanti meccanismi non solo di *referral* intra e interregionali, ma anche di rendicontazione e compensazione.

TABELLA 5.28 Approvvigionamento, rendicontazione e mobilità interregionale

REGIONE	APPROVVIGIONAMENTO	FLUSSO/ RENDICONTAZIONE	FUORI REGIONE
Lazio pazienti residenti	ASL capofila (CAR-T) per privati accreditati	Generato dalla ASL/Ospedale che somministra	N/D
	Zolgensma e Luxturna ASL di residenza		
Lazio pazienti extra regione	Acquisto da parte della AUSL/ASL di residenza del paziente	Gestito da ASL/AUSL di residenza	No compensazione della mobilità sanitaria se somministrato da Struttura Pubblica
Emilia-Romagna	Accordo diretto con l'azienda	Rendicontazione frazionata per singolo <i>follow-up</i>	Compensazione della mobilità sanitaria
Marche	Centrale di committenza che acquista per gara unica regionale	Ogni azienda manda il proprio flusso che viene poi frammentato	N/D
Lombardia	Diretto a seguito di Convezione ARIA o Gara Ponte (e tramite Ospedale Pubblico Accreditato se somministrata da Privato Accreditato)	Rendicontazione frazionata per singolo <i>follow-up</i>	Compensazione della mobilità sanitaria

Un breve cenno merita la fase di selezione dei Centri. In Campania viene segnalato che i Centri vengono selezionati tra quelli che avevano esperienza diretta con le relative ATMP in studi clinici; in particolare sono state emesse linee guida per la selezione dei centri Luxturna, mentre per i centri Zolgensma sono in corso di elaborazione. Inoltre, per ogni ATMP di futura immissione sul mercato verranno selezionati centri ad hoc.

In Lazio e Lombardia invece sono stati selezionati i Centri che rispettavano i criteri definiti da AIFA ed i centri che avevano esperienza diretta con la relativa ATMP in studi clinici.

TABELLA 5.29 Criteri di selezione dei Centri

REGIONI	CRITERI DI SELEZIONE DEI CENTRI
Campania	Selezionati i Centri che avevano esperienza diretta con la relativa ATMP in studi clinici per Luxturna e Zolgensma. Per ogni ATMP di futura immissione sul mercato verranno selezionati centri ad hoc.
Lazio e Lombardia	Sono stati selezionati i Centri che rispettavano i criteri definiti da AIFA ed i centri che avevano esperienza diretta con la relativa ATMP in studi clinici.

A conferma di quanto evidenziato nell'introduzione al capitolo, si evince anche in questo contesto la differenza tra il più ampio numero di Centri selezionati da Regione Lombardia per la somministrazione delle ATMP e il numero effettivo di centri qualificati ed attivati dalle Aziende.

TABELLA 5.30 Gruppi di lavoro per la selezione dei Centri

REGIONI	GRUPPI DI LAVORO PER LA SELEZIONE DEI CENTRI
Campania	Esistono gruppi di lavoro dedicati alla selezione dei centri prescrittori, 1 gruppo per ogni ATMP formato da farmacisti, clinici, associazioni pazienti.
Lazio	Non esistono gruppi di lavoro dedicati alla selezione dei centri prescrittori.
Lombardia	Esistono gruppi di lavoro dedicati alla selezione dei centri prescrittori per macroarea formati da farmacisti, clinici, associazioni pazienti.

In merito alla gestione dei *referral* e delle liste d'attesa, i farmacisti ospedalieri confermano, come già segnalato dal lato del clinico, la volontà di attivare un modello a rete, anche se attualmente nella maggior parte dei casi tutti i centri sono indipendenti tra loro e le liste di attesa dei pazienti vengono gestite in modo autonomo dai singoli centri per tutte le ATMP.

CONSIDERAZIONI

Per avviare il processo di gestione delle ATMP, i farmacisti già presenti in *staff* vengono coinvolti in un percorso formativo ad hoc sia per la gestione logistica che per la gestione amministrativa delle ATMP. Tuttavia, questo momento formativo potrebbe non essere sufficiente per consentire al farmacista ospedaliero di affrontare le diverse sfide future che si intravedono.

L'introduzione di nuove ATMP con caratteristiche molto diverse tra di loro impatterà significativamente sui modelli logistici-organizzativi; sarà quindi necessaria una formazione specifica e strutturata per il ruolo del farmacista ospedaliero, che integri la formazione ad oggi solo iniziale al momento della qualificazione del centro da parte delle aziende, con un percorso di aggiornamento ed approfondimento continuo.

5.6 RINGRAZIAMENTI

L'ATMP Forum desidera ringraziare tutti i clinici, i farmacisti e i Centri che hanno partecipato alla *survey*.

La collaborazione dei principali stakeholder coinvolti nella gestione e nella somministrazione delle ATMP è di fondamentale importanza per tracciare i modelli organizzativi messi in atto a livello locale e per fornire un'analisi puntuale e aggiornata dello scenario italiano.

Si ringraziamo per il contributo al progetto:

- Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano Bicocca
- UO Ematologia IRCCS Policlinico San Martino Genova
- UO Ematologia Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
- SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino
- SC Ematologia, Ospedale Le Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino
- SC Ematologia, TMO e Oncoematologia Pediatrica, AO Perugia
- Istituto di Ematologia Seragnoli, IRCCS Policlinico Sant'Orsola Malpighi, AOU Bologna
- UOC Oculistica, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli
- UOC Neuroriabilitazione, Università degli Studi di Milano, Centro Clinico NeMo
- Neurologia, Ospedale Pediatrico Policlinico Giovanni XXIII, Bari
- UOC Farmacia, IRCCS Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
- SC Farmacia, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- UOD Politica del Farmaco e Dispositivi, Direzione Generale per la Tutela della Salute e Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania.

5.7 KEY LEARNINGS

- ☑ Rispetto al numero di Centri selezionati dalle Regioni, quelli accreditati dalle aziende e attivi nella somministrazione rappresentano il 46%.
- ☑ Il numero di pazienti trattati con le ATMP sta rapidamente crescendo, sia per effetto dell'immissione sul mercato di nuove terapie, che per l'apertura di nuovi centri. Secondo le stime fatte, nel 2021 verrà trattato con le CAR-T il 53% di pazienti in più rispetto allo scorso anno.
- ☑ La Lombardia rimane la prima Regione per somministrazione per le CAR-T, anche se il peso è progressivamente diminuito negli anni, in risposta all'accredimento di Centri in altre Regioni Italiane.
- ☑ Il numero dei pazienti che hanno avuto un accesso facilitato alle ATMP è il 29% del totale pazienti trattati. Kymriah è stata la terapia più somministrata. La Lombardia risulta essere la Regione con il maggiore peso a livello nazionale.
- ☑ L'accredimento dei Centri per le CAR-T ha richiesto di soddisfare norme di *quality assurance*, un adeguamento in termini di infrastrutture e l'accredimento JACIE. L'accredimento per le *gene therapies* risulta invece più semplice e veloce, si basa principalmente sulla disponibilità di infrastrutture. Nel 2021, si stima un incremento di pazienti trattati con le CAR-T del 53% rispetto al 2020.
- ☑ I Centri CAR-T sono concordi nell'individuare criticità legate al *referral* e alla gestione logistica e alla mobilità dei pazienti.
- ☑ Le Regioni che hanno risposto alla *survey* sono allineate sul modello di organizzazione dei Centri e la gestione dei pazienti: i centri prescrittori risultano indipendenti tra di loro, ognuno gestisce la lista di attesa in modo autonomo e il percorso del paziente è gestito seguendo prevalentemente protocolli interni al Centro.
- ☑ Dalla *survey* emergono criticità nel *payment at result* legate soprattutto alle tempistiche di invio delle informazioni dei dati di *outcome* alle aziende, all'inadeguatezza dei sistemi operativi in uso, alla selezione e formazione di medici. Inoltre, c'è concordanza sulla poca chiarezza e adeguatezza degli indicatori di *result*, sia per le CAR-T che per le GT.
- ☑ Come suggerito dai Farmacisti, l'attivazione di un modello a rete renderebbe più efficiente la gestione dei *referral* e delle liste d'attesa.
- ☑ Tutti gli attori ritengono necessario investire in formazione delle figure coinvolte per l'elevata specializzazione necessaria per trattare queste terapie in modo efficace ed efficiente.

6. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2022-2026)

6.1 DESCRIZIONE DEL MODELLO

Il modello analizza l'impatto atteso delle ATMP per l'orizzonte temporale 2022-2026 sulla spesa per farmaci. Rispetto al Terzo Report, sono state confermate alcune assunzioni, ad esempio relativamente al prezzo dei farmaci stimati, risultati coerenti con quanto negoziato, e sono stati modificati altri parametri, quali il tasso di trattamento dei pazienti dopo il rimborso, sulla base dell'esperienza con le CAR-T approvate a fine 2019, o le date di accesso al mercato italiano, correlate principalmente a ritardi legati alle fasi di approvazione a livello EMA.

I parametri impiegati nel modello e le relative assunzioni sono sintetizzati in **Tabella 6.1**.

TABELLA 6.1 Rappresentazione schematica delle assunzioni considerate nel modello.

INPUT	RAZIONALE
1. ATMP considerate nell'analisi e relative indicazioni di malattia	<p>Sono state incluse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ le ATMP che hanno concluso l'iter negoziale in Italia successivamente al 2018 o in fase di negoziazione con AIFA per stabilire prezzo e rimborso. ✓ ATMP in valutazione CAT (Committee for Advanced Therapies) di EMA (aggiornamento al 30 Settembre 2021). ✓ Pipeline aziendali in fase più avanzata di sviluppo (fase II-II/III o studi pivotali).
2. Data di commercializzazione in Italia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Per farmaci già rimborsati: data della GU italiana di rimborso e prezzo. ✓ Negli altri casi: 12 mesi necessari per ottenere la MA europea e 12 mesi per il processo di rimborso in Italia.
3. Dimensione della popolazione target	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Le stime epidemiologiche sono state condotte tramite analisi di letteratura, preferibilmente su fonti italiane, e successivamente validate da esperti clinici dell'area terapeutica.
4. Tasso di trattamento	<ul style="list-style-type: none"> ✓ È stato stimato in funzione delle dimensioni epidemiologiche e successivamente validate da esperti clinici dell'area terapeutica.. ✓ È stato considerato un <i>adoption rate</i> incrementale tra il 1° ed il 2° anno di trattamento per alcune ATMP, diversamente dal passato in cui era previsto un tasso fisso negli anni.
5. Costo/Trattamento per paziente	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Il prezzo ex factory italiano, al lordo di eventuali condizioni negoziali (non pubbliche), se già disponibile. ✓ Negli altri casi è stato impiegato: i) il prezzo dello stesso farmaco in altri Paesi; ii) il prezzo medio di una ATMP con una popolazione target simile.

6.2 I DATI DI INPUT DEL MODELLO

6.2.1 ATMP INCLUSE NEL MODELLO

Complessivamente nel modello sono state incluse 24 patologie, ordinate a seconda della data di approvazione CHMP, e 38 ATMP/indicazioni. Le patologie considerate sono:

1. Immunodeficienza Grave Combinata da Deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID)
2. Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)
3. Distrofie retiniche (mutazione RPE65)
4. Atrofia Muscolare Spinale di Tipo 1 (SMA1)
5. Lesioni condrali
6. Leucodistrofia Metacromatica (MLD)
7. Mieloma Multiplo
8. Deficit enzima AADC
9. Linfoma a Cellule Mantellari (MCL)
10. Emofilia A
11. Adrenoleucodistrofia Cerebrale (CALD)
12. Glioblastoma
13. Sindrome Wiskott-Aldrich (WAS)
14. β talassemia
15. Coroideremia
16. Neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) con mutazione ND4
17. Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)
18. Retinite pigmentosa X-linked
19. Emofilia B
20. Distrofia di Duchenne
21. Leucemia Linfocitica Cronica (CLL)
22. Liposarcoma mixoide
23. Sarcoma Sinoviale
24. Malattia di Pompe

Rispetto al Terzo Report, sono state inserite le nuove patologie che hanno una ATMP in una fase che consente di ipotizzare una data di approvazione e rimborsabilità nell'orizzonte temporale 2022-2026:

- LHON con mutazione ND4 (enadocagene nolparvovec)
- Coroideremia (BIIB111)
- Liposarcoma mixoide (GSK3377794)
- Sarcoma Sinoviale (GSK3377794)
- Malattia di Pompe (SPK-3006)

Nel modello non sono state inserite le ATMP per Degenerazione Maculare Senile, Malattia di Huntington, Malattia di Rett, Anemia Falciforme (in fase III ma con periodo di lancio ad oggi non prevedibile), fistole perianali complesse da CD (ATMP attualmente in classe C e con tempistiche di risottomissione della richiesta di rimborsabilità in Italia non ancora note).

6.2.2 DATE DI COMMERCIALIZZAZIONE IN ITALIA

Le stime di lancio e commercializzazione sono state arrotondate al primo (S1) o al secondo (S2) semestre dell'anno:

1. Per i farmaci già rimborsati in Italia, si assume che la data di lancio corrisponda con quella della Gazzetta Ufficiale.
2. Per i farmaci con parere positivo del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) si assume la commercializzazione dopo 12 mesi da tale data, per la conclusione del processo italiano di rimborsabilità (in linea, con un arrotondamento cautelativo, con il tempo medio di 322 giorni delle ATMP sino ad ora approvate, come rilevato nel **Capitolo 4**).
3. Per i farmaci non ancora approvati dal CHMP, si stima l'ottenimento del parere positivo a 12 mesi dalla sottomissione della domanda e l'ottenimento della rimborsabilità in Italia dopo ulteriori 12 mesi.

TABELLA 6.2. Sintesi delle patologie trattate con le relative ATMP, situazione di rimborsabilità del farmaco in Italia, data effettiva o data stimata di parere CHMP e data effettiva o data stimata di GU

N.	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE FARMACO IN ITALIA/ CLASSE DI RIMBORSO	DATA CHMP (*STIMA)	GU (*STIMA)
1	Immunodeficienza Combinata Grave da deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID)	Strimvelis (<i>CD34+ trasdotte con vettore retrovirale per il cDNA dell'ADA umano</i>)	H	APRILE 2016	APRILE 2016
		OTL-101 (<i>simoladagene autotemcel</i>)	Fase II/III	S1 2022*	S1 2023*
2	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)	Kymriah (<i>tisagenlecleucel</i>)	H	GIUGNO 2018	AGOSTO 2019
		Yescarta (<i>axicabtagene ciloleucel</i>)	H	GIUGNO 2018	NOVEMBRE 2019
		Breyanzi (<i>Liso-cel, isocabtagene maraleucel</i>)	VALUTAZIONE CAT da sett 2020	S1 2022*	S1 2023*
		TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Fase II	S1 2024*	S1 2025*
		Tecartus (<i>brexucabtagene autoleucel</i>)	APPROFONDIMENTO CTS	OTTOBRE 2020	S2 2021*
		Brexu-cel	Fase II	S1 2024*	S1 2025*
3	Distrofie retiniche mutazione gene RPE65	Luxturna (<i>voretigene neparvovec</i>)	H	SETTEMBRE 2018	GENNAIO 2021
4	Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1)	Zolgensma (<i>onasemnogene abeparvovec</i>)	H	MARZO 2020	MARZO 2021
5	Lesioni condrali	Spherox (<i>sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice</i>)	Istruttoria CTS conclusa a Giugno 2021	MAGGIO 2017	S1 2022*
6	Leucodistrofia metacromatica (MLD)	Libmeldy (former OTL-200) (<i>CD34+ trasdotte con vettore per ARSA</i>)	Istruttoria CPR	OTTOBRE 2020	S1 2022*
7	Mieloma Multiplo	Abecma (<i>Idc-cel, idecabtagene vicleucel</i>)	MA del 18.08.2021	GIUGNO 2021	GIUGNO 2022*
		BCMA CAR-T (<i>ciltacabtagene autoleucel</i>)	VALUTAZIONE CAT da giu 2021	S1 2022*	S1 2023*
8	Deficit dell'enzima AADC	Upstanza (former AAV-hAADC gene therapy) (<i>eladocagene exuparvovec</i>)	VALUTAZIONE CAT da feb 2020	S2 2021*	S1 2022*
9	Linfoma a Cellule Mantellari (MCL)	Tecartus (<i>brexucabtagene autoleucel</i>)	APPROFONDIMENTO CTS	OTTOBRE 2020	S1 2022*
10	Emofilia A	Roctavian (<i>valoctocogene roxaparvovec</i>)	VALUTAZIONE CAT da lug 2021	S2 2021*	S2 2022*
		SPK-8011 (<i>FVIII umano AAV-LK03 veicolato</i>)	Fase III	S1 2023*	S1 2024*
		BMN-270	Fase III	S1 2023*	S1 2024*
		Giroctocogene fitelparvovec	Fase III	S2 2024*	S2 2025*

6. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2022-2026)

N.	PATOLOGIA	ATMP (PRINCIPIO ATTIVO)	SITUAZIONE FARMACO IN ITALIA/ CLASSE DI RIMBORSO	DATA CHMP (*STIMA)	GU (*STIMA)
11	Adrenoleucodistrofia Cerebrale (CALD)	Skysona (former Lenti-D, <i>elivaldogene autotemcel</i>)	Il farmaco ha ottenuto la MA in data 16.07.2021	GIUGNO 2021	S1 2022*
12	Glioblastoma	Gliovac (ERC1671)	VALUTAZIONE CAT da ott 2019	S1 2022*	S1 2023*
13	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	OTL-103 (<i>CD34+ trasdotte con vettore per WAS</i>)	Fase III	S1 2022*	S1 2023*
14	β-talassemia	Zynteglo (<i>CD34+ autologhe codificanti βA-T87Q</i>)	istruttoria CPR	MARZO 2019	S1 2023*
15	Coroideremia	BIIB111	Fase III	S1 2022*	S1 2023*
16	Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1)	Lumevoq (<i>lenadocagene nolparvovec</i>)	VALUTAZIONE CAT da dec 2020	S1 2022*	S1 2023*
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Pivotal 2021	S1 2024*	S1 2025*
		Kymriah (Linf. Follicolare)	Fase II	S2 2022*	S2 2023*
		Yescarta (Linf. Follicolare)	Fase II	S2 2022*	S2 2023*
18	Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR	BIIB112 (<i>RPGR umano AAV8 veicolato</i>)	Fase II/III	S1 2023*	S1 2024*
19	Emofilia B	SPK-9001 (<i>fidanacogene elaparvovec</i>)	Fase III	S2 2024*	S2 2025*
		AMT-061 (<i>etranacogene dezaparvovec</i>)	Fase III	S1 2023*	S1 2024*
20	Distrofia di Duchenne	SRP-9001 (<i>micro-distrofina AW veicolata</i>)	Fase III	S2 2023*	S2 2024*
		PF-06939926	Fase III	S2 2023*	S2 2024*
21	Leucemia Linfocitica Cronica (CLL)	TAK-007 (<i>anti-CD19 CAR-NK</i>)	Pivotal 2021	S1 2024*	S1 2025*
22	Liposarcoma mixoide	GSK3377794	Fase II	S1 2024*	S1 2025*
23	Sarcoma Sinoviale	GSK3377794	Fase II	S1 2024*	S1 2025*
24	Malattia di Pompe	SPK-3006	Fase II	S2 2025*	S2 2026*
25	Fistole perianali complesse da CD	Alofisel (<i>darvadstrocel</i>)	C	DICEMBRE 2017	N/D**

*stima

**non note le tempistiche di risottomissione della richiesta di rimborsabilità

6.2.3 DIMENSIONE DELLA POPOLAZIONE TARGET E TASSO DI TRATTAMENTO

Per identificare la popolazione trattata, sono state fatte delle assunzioni generali sul tasso di trattamento; per le patologie per le quali non è stato possibile ricostruire un target di pazienti più puntuale (da fonti di letteratura se disponibili, linee guida, criteri di inclusione negli studi, eventuali altre fonti consultabili), sono stati utilizzati i seguenti tassi di trattamento:

- ☑ 10% per anno 1 e 20% per anno 2, per le patologie con numero di pazienti superiore ai 1000 in Italia, o per le quali esistono alternative terapeutiche, anche se meno efficaci o non risolutive;
- ☑ 20% per anno 1 e 40% per anno 2 per patologie con numero di pazienti compreso tra 30 e 1000;
- ☑ 60% per anno 1 e anno 2, per le patologie con numero di pazienti inferiore a 30 (ADA-SCID, CALD, SMA1), e malattie gravi.

Per le patologie Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL), Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL) e SMA 1, sono state considerate anche proiezioni sulla base dei dati raccolti nella *survey* sintetizzata del **Capitolo 5**.

L'esperienza che progressivamente si sta maturando sulle ATMP ci permette di confrontare le previsioni con i dati reali, una volta ottenuta l'approvazione AIFA, portandoci a riscontrare un tasso di trattamento reale che evidenzia un rallentamento nell'adozione della terapia. Infatti, secondo il rapporto OsMed 2020, per le CAR-T, a fronte di 740 pazienti potenziali, il numero di pazienti effettivamente trattati nel 2020 è stato 159, pari al 21% della popolazione target, come già identificato nel **Capitolo 5** del presente Report ^[93].

Il numero di pazienti trattati nel secondo anno, secondo la *survey* condotta, cresce del 50% e sta crescendo il numero dei centri. Pertanto, diversamente dal passato, a partire dall'esperienza CAR-T, il modello per ciascun farmaco appartenente alla classe A e B (di cui sopra), prevede un tasso di trattamento doppio nel secondo anno rispetto al primo, mentre resta stabile per farmaci di tipo C, per cui si presume di raggiungere il *plateau* di pazienti trattati già nel primo anno.

Nella **Tabella 6.3** è stata quindi stimata la popolazione target dell'anno 1 (primi 12 mesi) e anno 2 (secondi dodici mesi), dalla pubblicazione della GU, in % e in valore assoluto.

TABELLA 6.3 Stima della popolazione target e del tasso di trattamento

N.	PATOLOGIA	POPOLAZIONE TARGET	TASSO DI TRATTAMENTO ANNO 1	TARGET ANNO 1	TASSO DI TRATTAMENTO ANNO 2	TARGET ANNO 2
1	Immunodeficienza Combinata Grave da deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID)	2	60%	1	60%	1
2	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)	740	20%	148	40%	296
3	Distrofie retiniche mutazione gene RPE65	70	20%	14	40%	28
4	Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1)	27	60%	16	60%	16
5	Lesioni condrali	5.024	10%	502	20%	1005
6	Leucodistrofia Metacromatica (MLD)	2	60%	1	60%	1
7	Mieloma Multiplo	1.800	10%	180	20%	360
8	Deficit dell'enzima AADC	60	20%	12	40%	24
9	Linfoma a Cellule Mantellari (MCL)	80	20%	16	40%	32
10	Emofilia A	1.850	10%	185	20%	370
11	Adrenoleucodistrofia Cerebrale (CALD)	3	60%	2	60%	2
12	Glioblastoma	482	20%	96	40%	193
13	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	13	60%	8	60%	8
14	β -talassemia	1.200	10%	120	20%	240
15	Coroideremia	1.193	10%	119	20%	239
16	Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione MT-ND4	30	20%	6	40%	12
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	728	20%	146	40%	291
18	Retinite pigmentosa X-Linked mutazione gene RPGR	255	20%	51	40%	102
19	Emofilia B	314	20%	63	40%	126
20	Distrofia di Duchenne	68	20%	14	40%	27
21	Leucemia Linfocitica Cronica (CLL)	454	20%	91	40%	182
22	Liposarcoma mixoide	210	20%	42	40%	84
23	Sarcoma Sinoviale	350	20%	70	40%	140
24	Malattia di Pompe	166	20%	33	40%	66

6.2.4 PREZZO DEL FARMACO

Il prezzo del trattamento è stato definito attraverso la raccolta di fonti ufficiali e/o dichiarazioni pubbliche:

1. Il prezzo *ex-factory* di una terapia già approvata, come pubblicato in Gazzetta Ufficiale, al lordo degli sconti nascosti o condizioni negoziali confidenziali. Dove più ATMP sono disponibili per la stessa indicazione, è stata impiegata la media dei prezzi, assumendo che le quote di mercato siano sovrapponibili.
2. Prezzi ufficiali in altri Paesi europei o US, laddove disponibili, per farmaci non ancora rimborsati in Italia.
3. Per le terapie di cui non sono disponibili fonti dedicate, si è utilizzato il prezzo ed il meccanismo di pagamento di terapie già approvate con caratteristiche e/o dati epidemiologici simili.

Rispetto al report precedente, sono state apportate alcune modifiche ad ATMP già presenti:

- Lesioni condrali: prezzo modificato in 11.031 € per modifica cambio sterlina euro (prezzo disponibile in sterline).
- Distrofie Retiniche: prezzo modificato e pari al prezzo *ex-factory* di Luxturna pubblicato in GU, Gen. 2021.
- SMA1 (Atrofia Muscolare Spinale): prezzo modificato e pari al prezzo *ex-factory* di Zolgensma pubblicato in GU Mar. 2021.
- Retinite pigmentosa: in attesa del processo di approvazione, il prezzo si ritiene allineato a quello approvato per Luxturna per correlazione con altra patologia oculare.
- Emofilia A e B: il prezzo ed il meccanismo di pagamento sono stati allineati a Zolgensma, in quanto l'ATMP va a sostituire una terapia cronica con costi annuali molto elevati.
- β -talassemia: il prezzo è stato allineato a quanto proposto dall'Azienda in USA.
- Distrofia di Duchenne: il prezzo è stato allineato a quanto definito in US per altra terapia genica.
- Per Leucodistrofia Metacromatica, il prezzo ed il meccanismo di pagamento sono stati allineati a Zolgensma

TABELLA 6.4 Prezzi per trattamento inseriti nel modello e rationale.

N.	PATOLOGIA	PREZZO	RAZIONALE-FONTE
1	Immunodeficienza Combinata Grave da deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID)	536.085,00 €	Prezzo GU Strimvelis al netto delle riduzioni 5%+5%
2	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL)	323.500,00 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
3	Distrofie retiniche (mutazione RPE65)	360.000,00 €	Prezzo GU Luxturna
4	Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1)	1.945.000,00 €	Prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5% con pagamento a 5 anni
5	Lesioni condrali	11.031,00 €	Prezzo UK per paziente per impianto (10.000€)
6	Leucodistrofia Metacromatica (MLD)	1.945.000,00 €	Prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5% con pagamento a 5 anni
7	Mieloma Multiplo	323.500,00 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
8	Deficit enzima AADC	323.500,00 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
9	Linfoma mantellare (MCL)	316.918,00 €	Prezzo tecartus US
10	Emofilia A	1.945.000,00 €	Prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5%, con pagamento a 5 anni
11	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	1.575.000,00 €	Prezzo Zynteglo in US , con pagamento a 5 anni
12	Glioblastoma	323.500,00 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
13	Sindrome Wiskott-Aldrich	594.000,00 €	Prezzo GU Strimvelis
14	β talassemia	1.575.000,00 €	Prezzo e condizioni US proposti dall'azienda, con pagamento a 5 anni
15	Coroideremia	360.000,00 €	Prezzo GU Luxturna
16	Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione MT-ND4	360.000,00 €	Prezzo GU Luxturna
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)	323.500,00 €	Prezzo GU Yescarta
18	Retinite pigmentosa X-linked	360.000,00 €	Prezzo GU Luxturna
19	Emofilia B	1.945.000,00 €	Prezzo GU Zolgensma al netto delle riduzioni 5% + 5% con pagamento a 5 anni
20	Distrofia di Duchenne	1.575.000,00 €	Prezzo Zynteglo in US, con pagamento a 5 anni
21	Leucemia Linfocitica Cronica (CLL)	323.500,00 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
22	Liposarcoma mixoide	323.500,00 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
23	Sarcoma Sinoviale	323.500,00 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta
24	Malattia di Pompe	323.500,00 €	Media prezzo GU Kymriah e Yescarta

6.3 CONFRONTO DELLA SPESA 2020 E VALIDITÀ DEL MODELLO PREVISIONALE

CAR-T

Secondo quanto riportato sul Rapporto OsMed 2020, a partire dai primi dati provenienti dai Registri di Monitoraggio AIFA e riguardanti l'utilizzo di CAR-T commercializzati in Italia (Kymriah e Yescarta), i pazienti eleggibili al trattamento per le due indicazioni a fine 2020 erano 189, di cui realmente trattati 159, per un totale di spesa pari a 16,6 milioni di € per le due indicazioni approvate, per un corrispondente costo unitario per paziente trattato per il 2020 di 103.774 €^[93].

Il numero di pazienti stimati nel Secondo Report ATMP per l'anno 2020 era pari a 296, per una spesa, al netto delle variabili di riduzione ipotizzabili (prezzo nascosto, tasso di risposta) pari a 47 milioni di € ed un costo medio a paziente pari a 160.000 € euro. La differenza riscontrata è dovuta a due variabili specifiche, considerando che il prezzo ex factory stimato è allineato a quello effettivo.

1. Innanzitutto, come si evince dal **Capitolo 5** l'esperienza ha evidenziato una curva di adozione delle ATMP più lenta rispetto a quanto previsto nel precedente modello, evidenza ora colta nella nuova simulazione (vedi paragrafo 6.2 di questo stesso capitolo).
2. In secondo luogo, il contratto di MEA prevede per entrambe le patologie il pagamento in 3 tranche; considerato che il 2020 è stato il primo anno di reale e progressiva adozione delle terapie in oggetto (approvate entrambe nel secondo semestre 2019), è plausibile che il numero di nuovi pazienti progressivamente in aumento e quindi per i quali non c'è stato un completo flusso di cassa (tranche 1 - 2 - 3) non sia stato compensato da pazienti avviati al trattamento nel 2019 e che hanno completato il ciclo di cura nel 2020. La reale effettiva spesa dovrebbe emergere dal terzo anno di introduzione di una nuova terapia.

Nel Terzo Report ATMP, per le due indicazioni confrontabili, era stata stimata per il 2021 una spesa totale di 36 milioni di € nello scenario con "*payment at result*".

ZOLGENSMA

Nell'ambito delle terapie geniche, per Zolgensma il prezzo stimato dallo scorso report era pari a 1,936 milioni di € in 5 anni, pari a 387.290 € annuo. Il prezzo negoziato da AIFA lo scorso marzo è stato di 1,945 milioni di € (al netto delle riduzioni di legge), con l'effettiva applicazione di un meccanismo di rimborso che prevede il pagamento dilazionato a 5 anni, confermando l'Italia come primo Paese in Europa ad approvare un sistema di pagamento che comprende un frazionamento dei costi in 5 anni ed una verifica annuale dell'esito con conseguente prosecuzione del pagamento della tranche successiva, in caso di esito positivo.

6.4 ANALISI DI PREVISIONE DI SPESA DELLE ATMP PER IL PERIODO 2022-2026

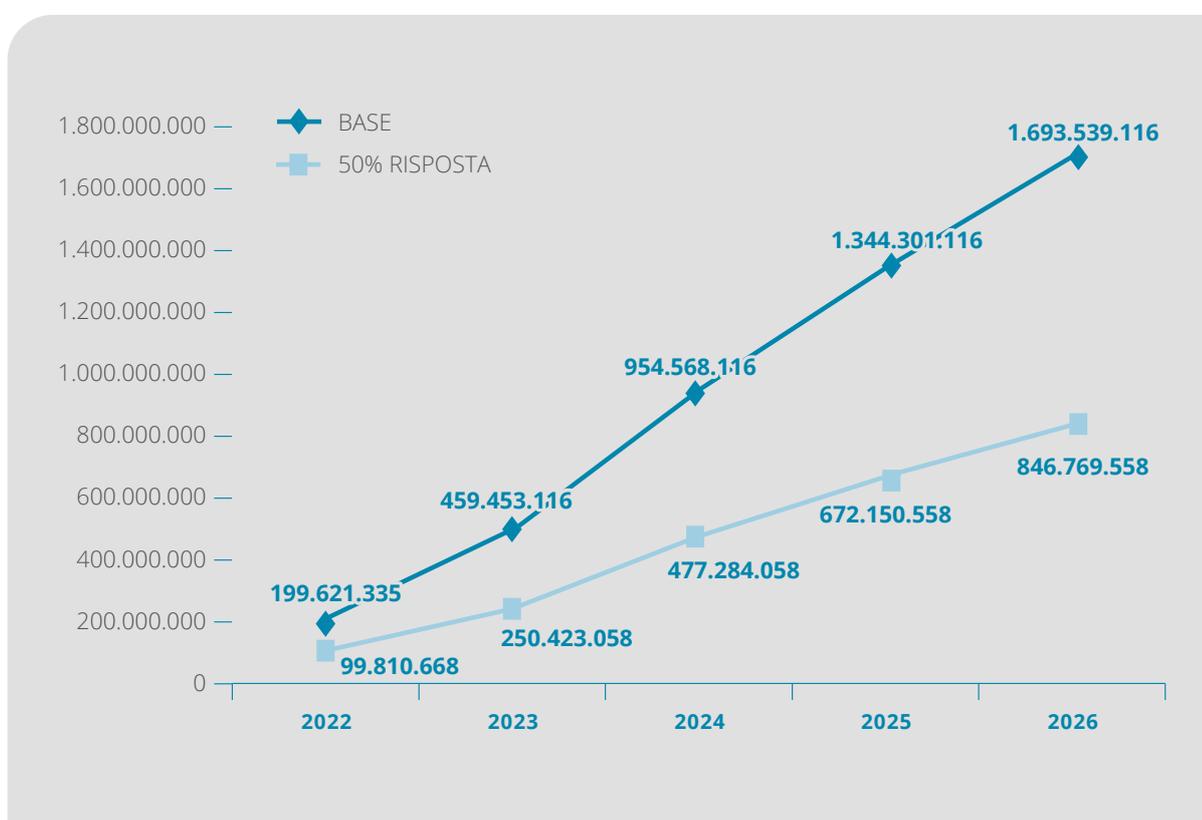
Il modello proposto fornisce una previsione dell'andamento della spesa per ATMP a carico del SSN nel periodo 2022 - 2026. I valori sono espressi come fatturato *ex-factory* al lordo di sconti e condizioni negoziali (accordi confidenziali e sconti non trasparenti non sono catturati dal modello).

Anche in questa nuova simulazione, analogamente a quanto proposto nel Terzo Report per il periodo 2021 - 2025, seguendo in parte l'esempio delle CAR-T, dove il pagamento della terapia è condizionato al risultato, verranno presentati due scenari: (A) il 100% dei pazienti risponde alla terapia; (B) il 50% dei pazienti non risponde alla terapia.

Per ciascuna area terapeutica, il costo di trattamento è stato calcolato su base annuale, tranne che per β -talassemia, Emofilia A e B, Malattia di Duchenne, Adrenoleucodistrofia cerebrale, per cui è stato previsto un pagamento dilazionato a 5 anni, come già implementato per la SMA.

L'analisi evidenzia un aumento progressivo della spesa di 4 volte dal 2022 al 2026, passando da 200 milioni a oltre quasi 1.700 milioni nello scenario base (A), e da 100 milioni a 847 milioni nello scenario con applicazione del *payment at result* (B).

FIGURA 6.1 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022 - 2026: scenario base (A) e scenario *payment at result* (B)



La nuova proiezione per il 2022 riporta, rispetto alla proiezione del Report precedente, una riduzione del 40% dell'impatto di spesa, attestandosi a circa 200 milioni di € per lo scenario base (A), e di 100 milioni di € per lo scenario *payment at result* (B). La riduzione dell'impatto stimato è legata a molteplici fattori che hanno portato ad una modifica degli input del modello, tra cui il rallentamento del processo approvativo per alcune ATMP, alcuni aggiornamenti sui pazienti target a fronte di migliori informazioni disponibili sulle patologie e sugli studi, ad un tasso di trattamento non lineare per tutte le nuove ATMP in arrivo per simulare il reale tempo di adozione delle nuove terapie in commercio.

La progressione di spesa rimane comunque evidente, con incremento significativo dell'impatto nel corso dei 5 anni previsionali. Nel corso del 2022 sono attese 5 nuove approvazioni, che andranno a sommarsi alle 6 ATMP già attive; 6 ulteriori approvazioni sono attese nel 2023, mostrando quindi una curva di spesa attesa con crescita più significativa nei prossimi 2 anni. Tuttavia, va ricordato che, tra le molteplici ATMP in fase precoce di sviluppo, alcune potrebbero avvicinarsi ad un lancio verso la fine dell'orizzonte temporale del presente modello (2026).

La **Tabella 6.5** e la **Figura 6.2** che ne è una rappresentazione grafica, mostrano la distribuzione della spesa complessiva per area terapeutica. Con riferimento allo Scenario *payment at result* (B) evidenzia come siano 7 le patologie ad avere una maggiore incidenza sulla spesa (maggiore di 100 milioni di €) nei prossimi 5 anni: Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA), Mieloma Multiplo, Coroideremia, β -talassemia, Emofilia A, Glioblastoma, Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL).

Da notare in generale che nell'elenco presentato di 24 patologie, 4 sono afferenti all'area terapeutica oculistica (Coroideremia, Retinite pigmentosa X-linked, Distrofie retiniche, Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber) con una spesa prevista pari al 14% del totale in 5 anni, evidenziando la sempre maggiore rilevanza delle patologie oculari sia in termini di popolazione colpita e consapevolezza del *burden of disease*, sia per le possibilità di cura che oggi emergono.

6. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2022-2026)

FIGURA 6.2 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022-2026 per patologia: scenario base (A) con un tasso di risposta al trattamento del 100%

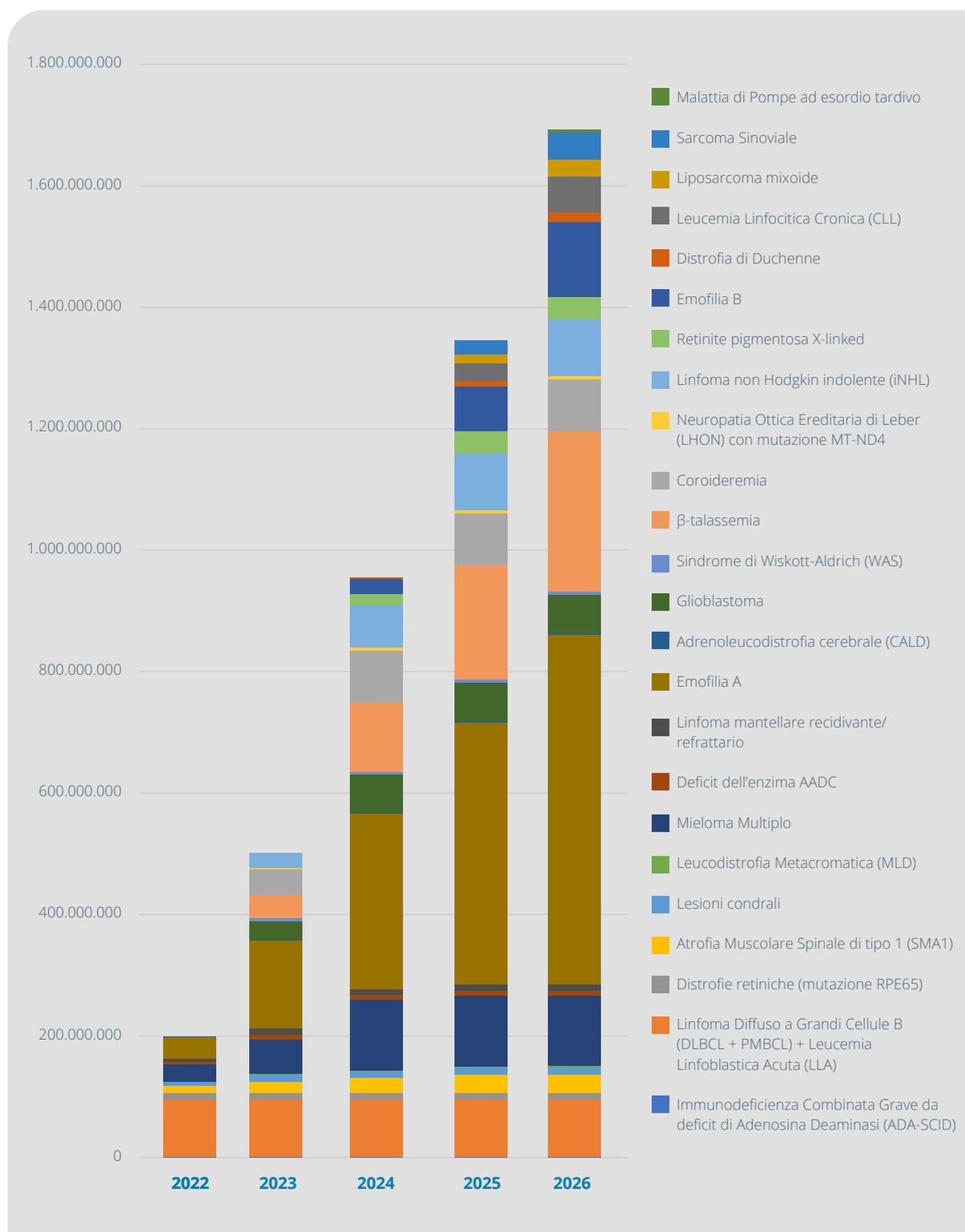


TABELLA 6.5 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022-2026 per patologia: scenario base (A) con un tasso di risposta al trattamento del 100%

	SCENARIO BASE	2022	2023	2024	2025	2026
	TOTALE	199.621.335	500.846.116	954.568.116	1.344.301.116	1.693.539.116
1	Immunodeficienza Combinata Grave da deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID)	536.085	536.085	536.085	536.085	536.085
2	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)	95.756.000	95.756.000	95.756.000	95.756.000	95.756.000
3	Distrofie Retiniche (mutazione RPE65)	10.080.000	10.080.000	10.080.000	10.080.000	10.080.000
4	Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1)	12.448.000	18.672.000	24.896.000	31.120.000	31.120.000
5	Lesioni Condrali	5.537.562	11.086.155	11.086.155	11.086.155	11.086.155
6	Leucodistrofia Metacromatica (MLD)	389.000	778.000	1.167.000	1.556.000	1.950.000
7	Mieloma Multiplo	29.115.000	58.230.000	116.460.000	116.460.000	116.460.000
8	Deficit dell'enzima AADC	3.882.000	7.764.000	7.764.000	7.764.000	7.764.000
9	Linfoma mantellare recidivante/ refrattario	5.070.688	10.141.376	10.141.376	10.141.376	10.141.376
10	Emofilia A	36.177.000	144.319.000	288.249.000	432.179.000	576.109.000
11	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	630.000	1.260.000	1.890.000	2.520.000	3.150.000
12	Glioblastoma		31.056.000	62.435.500	62.435.500	62.435.500
13	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)		4.752.000	4.752.000	4.752.000	4.752.000
14	β -talassemia		37.800.000	113.400.000	189.000.000	264.600.000
15	Coroideremia		42.840.000	86.040.000	86.040.000	86.040.000
16	Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione MT-ND4		2.160.000	4.320.000	4.320.000	4.320.000
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)		23.615.500	70.523.000	94.138.500	94.138.500
18	Retinite pigmentosa X-linked			18.360.000	36.720.000	36.720.000
19	Emofilia B			24.507.000	73.521.000	122.535.000
20	Distrofia di Duchenne			2.205.000	8.505.000	17.010.000
21	Leucemia Linfocitica Cronica (CLL)				29.438.500	58.877.000
22	Liposarcoma mixoide				13.587.000	27.174.000
23	Sarcoma Sinoviale				22.645.000	45.290.000
24	Malattia di Pompe ad esordio tardivo					5.499.500

6. MODELLO DI IMPATTO DI SPESA PER ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2022-2026)

FIGURA 6.3 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022-2026 per patologia: scenario *payment at result* (B) con un tasso di risposta al trattamento del 50%

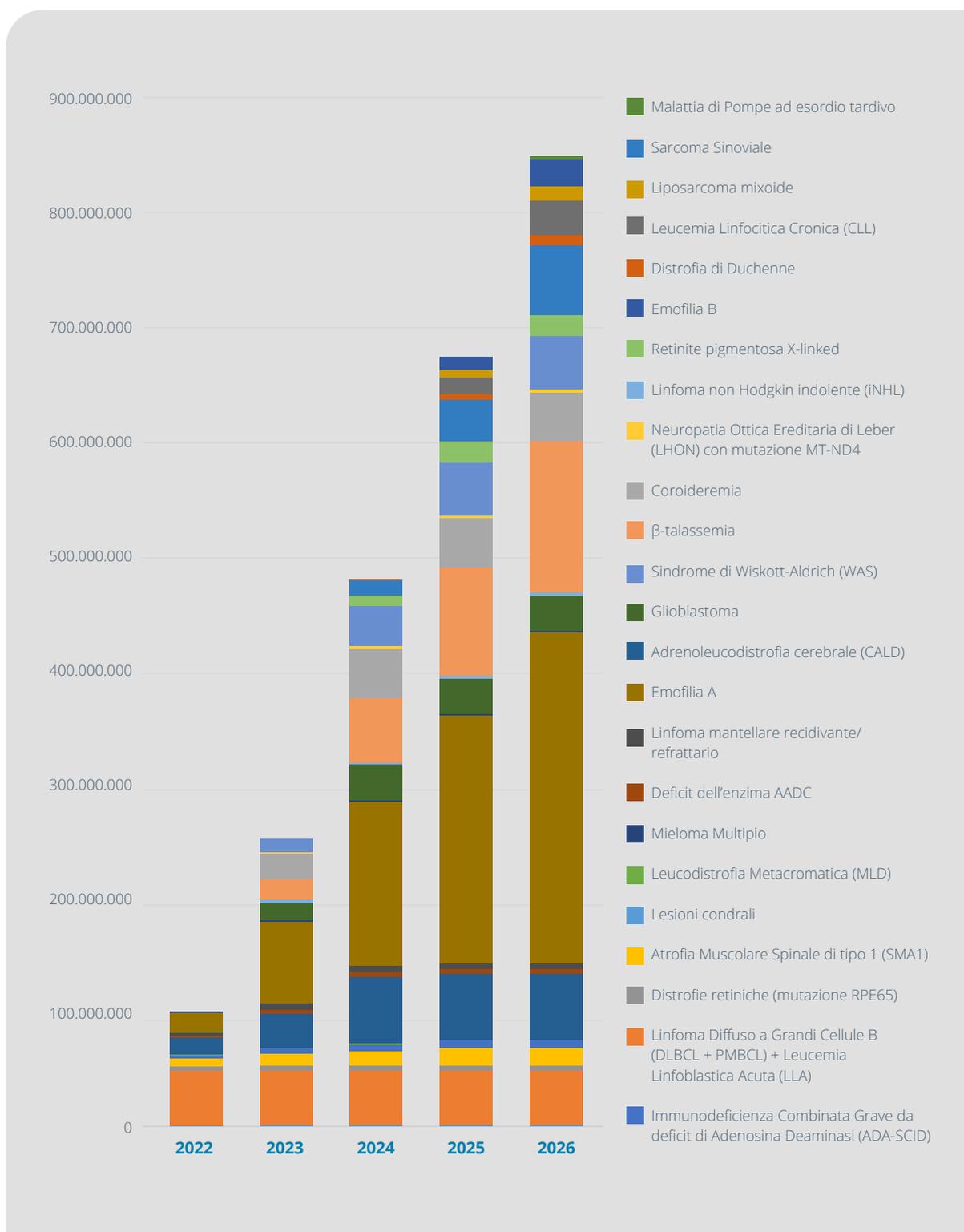


TABELLA 6.6 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022-2026 per patologia: scenario *payment at result* (B) con un tasso di risposta al trattamento del 50%

	SCENARIO <i>PAYMENT AT RESULT</i>	2022	2023	2024	2025	2026
	TOTALE	99.810.668	250.423.058	477.284.058	672.150.558	846.769.558
1	Immunodeficienza Combinata Grave da deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID)	268.043	268.043	268.043	268.043	268.043
2	Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL + PMBCL) + Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)	47.878.000	47.878.000	47.878.000	47.878.000	47.878.000
3	Distrofie retiniche (mutazione RPE65)	5.040.000	5.040.000	5.040.000	5.040.000	5.040.000
4	Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 (SMA1)	6.224.000	9.336.000	12.448.000	15.560.000	15.560.000
5	Lesioni condrali	2.768.781	5.543.078	5.543.078	5.543.078	5.543.078
6	Leucodistrofia Metacromatica (MLD)	194.500	389.000	583.500	778.000	972.500
7	Mieloma Multiplo	14.557.500	29.115.000	58.230.000	58.230.000	58.230.000
8	Deficit dell'enzima AADC	1.941.000	3.882.000	3.882.000	3.882.000	3.882.000
9	Linfoma mantellare recidivante/ refrattario	2.535.344	5.070.688	5.070.688	5.070.688	5.070.688
10	Emofilia A	18.088.500	72.159.500	144.124.500	216.089.500	288.054.500
11	Adrenoleucodistrofia cerebrale (CALD)	315.000	630.000	945.000	1.260.000	1.575.000
12	Glioblastoma		15.528.000	31.217.750	31.217.750	31.217.750
13	Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)		2.376.000	2.376.000	2.376.000	2.376.000
14	β-talassemia		18.900.000	56.700.000	94.500.000	132.300.000
15	Coroideremia		21.420.000	43.020.000	43.020.000	43.020.000
16	Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON) con mutazione MT-ND4		1.080.000	2.160.000	2.160.000	2.160.000
17	Linfoma non Hodgkin indolente (iNHL)		11.807.750	35.261.500	47.069.250	47.069.250
18	Retinite pigmentosa X-linked			9.180.000	18.360.000	18.360.000
19	Emofilia B			12.253.500	36.760.500	61.267.500
20	Distrofia di Duchenne			1.102.500	4.252.500	8.505.000
21	Leucemia Linfocitica Cronica (CLL)				14.719.250	29.438.500
22	Liposarcoma mixoide				6.793.500	13.587.000
23	Sarcoma Sinoviale				11.322.500	22.645.000
24	Malattia di Pompe ad esordio tardivo					2.749.750

6.5 CONCLUSIONI

I modelli di proiezione della spesa contengono assunzioni che, in un contesto di incertezza in un contesto di incertezza e di continua evoluzione e di continua evoluzione, presentano ovviamente degli elementi di criticità.

In primo luogo, l'attività di Horizon Scanning delle ATMP è stata condotta in modo accurato, ma non siamo certi che le ATMP individuate siano tutte quelle in fase di sviluppo avanzato.

La stima del tempo di valutazione in EMA ed AIFA è stata effettuata sulla base dell'esperienza pregressa. La futura riorganizzazione di AIFA potrebbe, in un primo momento, rallentare i processi di valutazione.

La curva di adozione di una nuova terapia dipende da diversi aspetti che le ipotesi semplificatrici non necessariamente colgono in pieno, tra cui la capacità dei modelli organizzativi (identificazione dei centri, gestione della rete) di gestire i percorsi di accesso ed erogazione delle ATMP.

I prezzi ex factory stimati non tengono conto di scontistiche ed applicano, nello scenario di introduzione di un MEA, un approccio standardizzato di *payment at result* al 50%. È noto invece che esistano sconti o *capping* di spesa alternativi o aggiuntivi rispetto ai MEA basati su esito.

I prezzi stessi sono stati stimati assumendo in generale che le negoziazioni pregresse, per patologie target con prevalenze simili, informino il prezzo per la nuova ATMP. In altri termini, viene introdotta l'ipotesi che un approccio semplicistico, basato essenzialmente sull'impatto sulla spesa, prevalga su una valutazione di *pricing* coerente con il valore del farmaco rispetto ad eventuali alternative terapeutiche.

Il modello poi considera solo la spesa ATMP e non l'eventuale risparmio generato da una riduzione di trattamento con terapie alternative. La prospettiva di analisi è quella della spesa farmaceutica e non del SSN nel suo complesso. Quest'ultima elaborazione sarebbe però molto complessa.

Nonostante tali limiti, l'analisi fornisce un quadro di grande utilità per chi deve programmare la spesa, considerando che l'attenzione prevalente per le ATMP, soprattutto nella comunicazione divulgativa, è sul costo unitario trattamento e non sulla spesa complessiva, che dipende anche dalla numerosità dei pazienti target.

7. LE PROPOSTE DELL'ATMP FORUM

Le proposte dell' ATMP FORUM, già presentate alle Istituzioni e all'Intergruppo Parlamentare Scienza e Salute per il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, sono le seguenti:

- 1.** L'istituzione di un **fondo di investimento** partecipato pubblico-privato "ATMP MISSION 2030" dedicato al passaggio delle tecnologie dalla ricerca al mercato, per il finanziamento di quella parte di ricerca sulle ATMP che ha come obiettivo il brevetto dell'*outcome* della ricerca stessa e accompagna gli *spin off / start up* nel percorso imprenditoriale con l'obiettivo di arrivare al mercato direttamente o di trasferire la tecnologia a *player* commerciali globali.
- 2.** L'attivazione di un **piano generale di ammodernamento delle dotazioni tecnologiche**, ad esempio attraverso la costruzione di un fondo rotativo ad hoc di almeno 100 milioni di € finanziato dalle risorse aggiuntive del PNRR e da altri *donors* pubblici e privati per il continuo adeguamento infrastrutturale e tecnologico dei centri, sulla base di una programmazione dell'obsolescenza tecnologica e dei fabbisogni realizzata a livello della Rete.
- 3.** L'adozione ed il miglioramento operativo di **innovativi sistemi di rimborso delle ATMP**, basati sul presupposto di considerare le stesse non spesa corrente ma investimento, al pari delle dotazioni tecnologiche, in modo da poter beneficiare delle risorse aggiuntive provenienti dal PNRR e quindi fuori dalla spesa farmaceutica corrente.
- 4.** L'inserimento delle tematiche correlate alle ATMP nei **programmi formativi** universitari ed extra-universitari, per arricchire i professionisti della salute di conoscenze all'avanguardia e considerare l'opportunità di costruire nuove professionalità dedicate.
- 5.** La costruzione di **modelli organizzativi** territoriali che tengano conto delle peculiarità delle ATMP, sia attraverso l'attivazione e la condivisione di esperienze delle strutture di eccellenza, sia con la costruzione operativa ed efficiente di percorsi intra e inter-regionali, per garantire ai pazienti un accesso rapido alle terapie, basato sullo scambio di informazione ed esperienza dei centri.

8. ACRONIMI

- AADC** *Aromatic L-Aminoacid Decarboxylase*, Decarbossilasi degli Amminoacidi Aromatici
- AAP** *Autorisation d'Accès Précoce*, Autorizzazione all'Accesso Precoce
- AAV** Vettore virale Adeno-Associato
- 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
- AF** Angiografia retinica a Fluorescenza
- AIC** Autorizzazione Immissione in Commercio
- AIEOP** Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
- AIFA** Agenzia Italiana del Farmaco
- AIOM** Associazione Italiana di Oncologia Medica
- AIRTUM** Associazione Italiana Registri Tumori
- ALL** *Acute Lymphoblastic Leukemia*, Leucemia Linfoblastica Acuta
- AMD** *Age-related Macular Degeneration*, Degenerazione Maculare Senile
- AMM** *Autorisation de mise sur le marché*, Autorizzazione all'immissione in commercio
- AMNOG** *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz*, Legge di Riorganizzazione del Mercato Farmaceutico
- ANSM** *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits*, Agenzia nazionale per la sicurezza dei medicinali e dei prodotti sanitari
- AO** Azienda Ospedaliera
- AO OR** Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti
- AON** Azienda Ospedaliera Nazionale
- AORN** Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale
- AOU** Azienda Ospedaliera Universitaria
- ARSA** Arilsulfatasi A
- ASL** Azienda Sanitaria Locale
- ASMR** *Amélioration du Service Médical Rendu*, Miglioramento del Servizio Medico Reso
- ASST** Azienda Socio-Sanitaria Territoriale
- ATMP** *Advanced Therapy Medicinal Product*, Prodotto Medicinale di Terapia Avanzata
- ATU** *Autorisation Temporaire d'Utilisation*, Autorizzazione Temporanea di Utilizzo
- AUSL** Azienda Unità Sanitaria Locale

BTK	Tirosin Chinasi di Bruton
CAA	<i>Commercial Access Agreement</i> , Accordo di Accesso Commerciale
CALD	<i>Cerebral Adrenoleukodystrophy</i> , Adrenoleucodistrofia Cerebrale
CAR-NK	<i>Chimeric Antigen Receptor Natural Killer cell</i>
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i>
CAT	<i>Committee for Advanced Therapies</i> , Comitato per le Terapie Avanzate
CdA	Consiglio d'Amministrazione
CDF	<i>Cancer Drugs Fund</i> , Fondo dei farmaci per il cancro
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Comitato per i prodotti medicinali per uso umano
CLG	<i>Contusogene Ladenovec Gendux</i>
CLL	<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> , Leucemia linfocitica cronica
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
CTS	Commissione Tecnico Scientifica
DLBCL	<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , Linfoma Diffuso A Grandi Cellule B
DM	Decreto Ministeriale
DNA	Acido Desossiribonucleico
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i> , Gruppo correlato alla diagnosi
EAP	<i>Early Access Programme</i> , Programma di Accesso Precoce
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Agenzia Europea per i Medicinali
ERT	<i>Enzyme Replacing Therapy</i> , Terapia Ormonale Sostitutiva
EU	<i>European Union</i> , Unione Europea
FANS	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
FL3B	<i>Follicular lymphoma grade 3b</i> , Linfoma follicolare di grado IIIb
FST	<i>Full Field Stimulus Threshold test</i> , test che misura la soglia di sensibilità alla luce con stimolazioni a pieno campo
GAA	Alfa-Glucosidasi Acida
G-BA	<i>Federal Joint Committee</i> , Comitato Federale Congiunto
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> , Commissione Federale Congiunta
GOM	Grande Ospedale Metropolitano
GSAV	<i>Sicherheit in der Arzneimittelversorgung</i> , Sicurezza nella Fornitura di Medicinali
GT	<i>Gene Therapy</i> , Terapia Genica

- GU** Gazzetta Ufficiale
- GURI** Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana
- GUUE** Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea
- GvHD** *Graft versus Host Disease*, Malattia del Trapianto contro l'ospite
- HAS** *Haute Autorité de Santé*, Alta Autorità della Salute (Ministero della Salute francese)
- HLA** *Human Leukocyte Antigen*, Antigene Leucocitario Umano
- HSC** *Haematopoietic Stem Cells*, Cellule Staminali Ematopoietiche
- HST** *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche
- HST** *Highly Specialized Technologies*, Tecnologie altamente specializzate
- HTA** *Health Technology Assessment*, Valutazione delle tecnologie sanitarie
- ILAP** *Licensing and Access Pathway*, Licenze e percorso di accesso
- InEK** *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus*, Istituto di Remunerazione degli Ospedali
- INHL** *Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma*, Linfoma non Hodgkin indolente
- IPT** *Informes de posicionamiento terapéutico*, Rapporti di posizionamento terapeutico
- IRCCS** Istituto di Ricovero e Cura di Carattere Scientifico
- ICRS** *International Cartilage Repair Society*, Società internazionale di riparazione della cartilagine
- ISS** Istituto Superiore di Sanità
- JACIE** *Joint Accreditation Committee ISCT-Europe and EBMT*, Comitato di accreditamento congiunto ISCT-Europe e EBMT
- LF** Linforma Follicolare
- LHON** *Leber hereditary optic neuropathy*, Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber
- LOPD** *Late Onset Pompe Disease*, Malattia di Pompe ad Esordio Tardivo
- LPLD** *Lipoprotein Lipase Deficiency*, Deficit di Lipoproteina Lipasi
- M&A** *Mergers and Acquisitions*, Fusioni ed Acquisizioni
- MA** *Marketing Authorisation*, Autorizzazione all'immissione in commercio
- MAA** *Market Access Agreement*, Accordo di Accesso al Mercato
- MAC** Complesso di Attacco alla Membrana
- MCL** *Mantle Cell Lymphoma*, Linfoma a Cellule Mantellari
- MEA** *Managed Entry Agreement*, Accordi di Accesso Condizionato
- MeCP2** Proteina Legante metil-CpG 2

MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> , Agenzia regolatoria dei medicinali e dei prodotti sanitari
MLD	<i>Metachromatic Leukodystrophy</i> , Leucodistrofia Metacromatica
MLPS	<i>Myxoid Liposarcoma</i> , Liposarcoma Mixoide
MM	<i>Multiple Myeloma</i> , Mieloma Multiplo
NHS	<i>National Health Service</i> , Servizio Sanitario Nazionale
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , Istituto nazionale per la salute e l'eccellenza dell'assistenza
NUB	<i>Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden</i> , Nuovo Metodo Diagnostico e Terapeutico
OCT	Tomografia Ottica Computerizzata
P&R	Prezzo e Rimborso
PAS	<i>Patient Access Scheme</i> , Schemi di Accesso per i Pazienti
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PEI	<i>Paul Ehrlich Institut</i> , Istituto Paul Ehrlich
PMBCL	<i>Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma</i> , Linfoma Primitivo del Mediastino a Grandi Cellule B
PNRR	Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza
PO	Presidio Ospedaliero
QA	<i>Quality Assurance</i> , Assicurazione di Qualità
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
REvalMed-SNS	<i>Red de Evaluación de Medicamentos - Sistema Nacional de Salud</i> , Rete di valutazione dei medicinali - Sistema Sanitario Nazionale
RNA	Acido Ribonucleico
RW	<i>Real World</i> , Mondo Reale
SCD	<i>Sickle Cell Disease</i> , Anemia Falciforme
SCT	<i>Sickle Cell Trait</i> , Tratto Falciforme
SITE	Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie
SMA 1	<i>Spinal Muscular Atrophy Type 1</i> , Atrofia Muscolare Spinale di Tipo 1
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i> , Consorzio Scozzese dei Medicinali
SR-TIGET	<i>San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy</i> , Istituto Telethon per le Terapie Geniche del San Raffaele
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TCR	<i>T-Cell Receptor</i> , Recettore delle cellule T

- TDT** *Transfusion Dependent Thalassemia*, Talassemia Trasmusione-Dipendente
- TIGEM** Istituto Telethon di Genetica e Medicina
- TLS** Toscana Life Science
- UK** *United Kingdom*, Regno Unito
- UOC** Unità Ospedaliera Complessa
- VOC** *Vaso-occlusive Crisis*, Crisi Vaso Occlusiva
- WAS** *Wiskott-Aldrich Syndrome*, Sindrome di Wiskott Aldrich

9. INDICE DELLE TABELLE

CAPITOLO 2

- TABELLA 2.1** Quadro complessivo delle ATMP approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia
- TABELLA 2.2** Quadro complessivo delle indicazioni approvate, in valutazione e ritirate in Europa e in Italia
- TABELLA 2.3** ATMP approvate da EMA (aggiornamento 31 agosto 2021)
- TABELLA 2.4** ATMP ritirate dal mercato in seguito ad approvazione (aggiornamento 31 agosto 2021)
- TABELLA 2.5** ATMP ritirate durante la valutazione CAT (aggiornamento 31 agosto 2021)
- TABELLA 2.6** ATMP in corso di approvazione all'EMA (aggiornamento 31 agosto 2021)
- TABELLA 2.7** ATMP in sperimentazione (aggiornamento 31 agosto 2021)

CAPITOLO 3

- TABELLA 3.1** L'accesso alle ATMP nei principali Paesi Europei

CAPITOLO 4

- TABELLA 4.1** ATMP approvate in EU e Paese in cui sono state sviluppate (aggiornamento 31 agosto 2021)
- TABELLA 4.2** Accesso delle ATMP in Italia (aggiornamento settembre 2021)
- TABELLA 4.3** Quadro complessivo delle ATMP in Italia (aggiornamento settembre 2021)
- TABELLA 4.4** ATMP e meccanismi di rimborso
- TABELLA 4.5** Le tappe per l'accesso alle ATMP rimborsate in Italia: dalla valutazione europea all'esito nazionale
- TABELLA 4.6** Le tappe per l'accesso alle ATMP in valutazione P&R in Italia: dalla valutazione europea all'esito nazionale
- TABELLA 4.7** Realtà Italiane impegnate in ambito ATMP, analisi per tipologia
- TABELLA 4.8** Focus ricerca aziende italiane attive in ambito ATMP
- TABELLA 4.9** Pipeline delle aziende analizzate
- TABELLA 4.10** Composizione del *Board of Directors* e dello *Scientific Board*
- TABELLA 4.11** Finanziamenti iniziali e raccolti
- TABELLA 4.12** Fondi attivi nel settore ATMP
- TABELLA 4.13** Principali operazioni di acquisizione e/o fusione nel settore ATMP

CAPITOLO 5

- TABELLA 5.1.a** Centri selezionati dalle Regioni e centri attivi per le CAR-T
- TABELLA 5.1.b** Centri selezionati dalle Regioni e centri attivi per Luxturna
- TABELLA 5.1.c** Centri selezionati dalle Regioni e centri attivi per Zolgensma

TABELLA 5.2	Numero di reparti selezionati per la somministrazione delle ATMP, Analisi per Regione
TABELLA 5.3	Numero di centri selezionati vs numero di centri attivi, Analisi aggregata
TABELLA 5.4	Topic e punti chiave coperti dalla <i>survey</i> sottoposta a Stakeholder Clinici
TABELLA 5.5	Centri attivi nella somministrazione delle CAR-T e copertura della <i>survey</i>
TABELLA 5.6	Centri attivi nella somministrazione di Luxturna e Zolgensma e copertura della <i>survey</i>
TABELLA 5.7	Numero totale di pazienti trattati rilevati dalla <i>survey</i> , Analisi per terapia.
TABELLA 5.8	Gruppi di lavoro e linee guida per la selezione dei Centri prescrittori
TABELLA 5.9	Modello di coordinamento tra Centri: analisi per Regione
TABELLA 5.10	Tempistiche di qualificazione Centro, stipulazione dei contratti con le Aziende e inizio delle procedure: Analisi per Centro
TABELLA 5.11	Criteri per la qualificazione dei Centri da parte delle aziende: analisi per Regione e singolo Centro
TABELLA 5.12	Numero di pazienti trattati dal 2019 al 2021 nelle Regioni su cui è stata effettuata l'analisi
TABELLA 5.13	Numero di pazienti trattati con studi clinici e EAPs tra il 2019 e il 2021, analisi per terapia rimborsata
TABELLA 5.14	Numero di pazienti trattati con studi clinici e EAPs tra il 2019 e il 2021, analisi per terapia sperimentale
TABELLA 5.15	Problematiche rilevate nell'impiego delle ATMP nei Centri, Analisi per Regione e singolo Centro
TABELLA 5.16	Modalità di gestione del percorso del paziente, Analisi per Regione
TABELLA 5.17	Composizione dell' <i>équipe</i> medica per le CAR-T: Analisi per Centro
TABELLA 5.18	Cambiamenti strutturali-organizzativi apportati nei reparti per l'utilizzo delle CAR-T e la gestione del paziente
TABELLA 5.19	DRG e codici di intervento utilizzati per la copertura dei costi delle prestazioni associate alla somministrazione delle CAR-T, analisi per Centro
TABELLA 5.20	Criticità riscontrate nel <i>payment at result</i> : analisi per Centro
TABELLA 5.21	Tempistiche di qualificazione Centri, sottoscrizione dei contratti e somministrazione della terapia. Analisi per Centro
TABELLA 5.22	Numero di pazienti trattati tra il 2019 e il 2021
TABELLA 5.23	Composizione dell' <i>équipe</i> medica per la somministrazione di Luxturna
TABELLA 5.24	Tempistiche di qualificazione Centri, sottoscrizione dei contratti e somministrazione della terapia. Analisi per Centro
TABELLA 5.25	Numero di pazienti trattati nel 2020 e nel 2021, analisi per Centro
TABELLA 5.26	Composizione dell' <i>équipe</i> medica per la somministrazione di Zolgensma, Analisi per Centro
TABELLA 5.27	Problematiche riscontrate dopo la selezione e l'accreditamento/qualificazione del Centro

TABELLA 5.28 Approvvigionamento, rendicontazione e mobilità interregionale

TABELLA 5.29 Criteri di selezione dei Centri

TABELLA 5.30 Gruppi di lavoro per la selezione dei Centri

CAPITOLO 6

TABELLA 6.1 Rappresentazione schematica delle assunzioni considerate nel modello

TABELLA 6.2 Sintesi delle patologie trattate con le relative ATMP, situazione di rimborsabilità del farmaco in Italia, data effettiva o data stimata di parere CHMP e data effettiva o data stimata di GU.

TABELLA 6.3 Stima della popolazione target e del tasso di trattamento

TABELLA 6.4 Prezzi per trattamento inseriti nel modello e razionale

TABELLA 6.5 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022-2026 per patologia: scenario base (A) con un tasso di risposta al trattamento del 100%

TABELLA 6.6 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022-2026 per patologia: scenario "payment at result" (B) con un tasso di risposta al trattamento del 50%.

10. INDICE DELLE FIGURE

CAPITOLO 2

FIGURA 2.1 ATMP in sperimentazione analizzate per fase di sviluppo

FIGURA 2.2 ATMP in sperimentazione analizzate per area terapeutica

CAPITOLO 4

FIGURA 4.1 Durata dell'iter negoziale delle ATMP rimborsate in Italia - dettaglio valutazione CTS e CPR

CAPITOLO 5

FIGURA 5.1 Centri selezionati vs Centri attivi per tipo di ATMP

FIGURA 5.2 Criteri per la qualificazione dei Centri da parte delle aziende: analisi aggregata

FIGURA 5.3 Terapie erogate con processi di *Early Access Programme*: analisi per Regione erogatrice

CAPITOLO 6

FIGURA 6.1 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022 - 2026: scenario base (A) e scenario *payment at result* (B)

FIGURA 6.2 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022-2026 per patologia: scenario base (A) con un tasso di risposta al trattamento del 100%

FIGURA 6.3 Spesa prevista per le ATMP nel periodo 2022-2026 per patologia: scenario *payment at result* (B) con un tasso di risposta al trattamento del 50%

11. BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency. Kymriah - Summary of product characteristics. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf]
2. European Medicines Agency. Zolgensma - Summary of product characteristics. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf]
3. European Medicines Agency. Libmeldy - Summary of product characteristics. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_en.pdf]
4. Xapedia. La FDA ha approvato Breyanzi (Lisocabtagene maraleucl), una nuova terapia a base di cellule CAR-T per gli adulti con linfoma a grandi cellule B recidivante o refrattario. 2021 [Available from: <https://xapedia.it/ematologia/Linfoma%20a%20cellule%20B/la-fda-ha-approvato-breyanzi-lisocabtagene-maraleucl-una-nuova-terapia-a-base-di-cellule-car-t-per-gli-adulti-con-linfoma-a-grandi-cellule-b-recidivante-o-refrattario>]
5. Abou-El-Enein M., Elsanhoury A., Reinke P., Overcoming Challenges Facing Advanced Therapies in the EU Market. Science Direct 2016, 19(3): 293-297.
6. AboutPharma. MolMed ritira l'autorizzazione condizionata al commercio di Zalmoxis. 2019 [Available from: <https://www.aboutpharma.com/blog/2019/10/15/molmed-Aritira-lautorizzazione-condizionata-al-commercio-di-zalmoxis/>]
7. European Medicines Agency. Questions and answers on the withdrawal of the marketing application for Advexin. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-application-advexin_en.pdf]
8. European Medicines Agency. Withdrawal of application for the marketing authorisation of Luxceptar (viable T-cells). [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-luxceptar-viable-t-cells_en-0.pdf]
9. European Medicines Agency. Withdrawal of application for the marketing authorisation of Roctavian (valoctocogene roxaparvec). [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-roctavian-valoctocogene_en.pdf]
10. European Medicines Agency. Withdrawal of the marketing authorisation application for Cerepro (sitimagene ceradenovec). [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-cerepro_en.pdf]
11. European Medicines Agency. Withdrawal of application for the marketing authorisation of Artobend (autologous human chondrocytes in vitro expanded). [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-artobend-autologous-human_en.pdf]
12. European Medicines Agency. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisation application for Contusugene Ladenovec Gendux. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-contusugene-ladenovec-gendux_en.pdf]
13. Ronco V., Dilecce M., Lanati E., et al. Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? Journal of Pharmaceutical Policy and Practice 2021; 19;14(1):30.
14. Latteri G., Le tipologie degli studi clinici di fase I. CRA Secrets, 2019. [Available from: <https://crasecrets.com/le-tipologie-degli-studi-clinici-di-fase-i/>]
15. Demirci S., Uchida N., Tisdale J.F., Gene therapy for sickle cell disease: An update. Cytotherapy - The Official Journal of ISCT International Society for cell & gene therapy, 2011, Volume 20, Issue 7, 899-910
16. Olowoyeye A, Okwundu CI. Gene therapy for sickle cell disease (Review). Cochrane Library - Database of Systematic Reviews, 2020
17. ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating Gene Therapy With BB305 Lentiviral Vector in Sickle Cell Disease. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293185?term=bb1111&draw=2&rank=2>]

18. ClinicalTrials.gov. CSL200 Gene Therapy in Adults With Severe Sickle Cell Disease [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04091737?term=CSL200+CAL-H&draw=2&rank=1>]
19. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIV003 for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Severe Sickle Cell Disease (PRECIZN-1). [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03653247?term=BIV003&draw=2&rank=1>]
20. OMAR Osservatorio Malattie Rare. Anemia Falciforme: una malattia rara ma in costante crescita. 2020 [Available from: <https://www.osservatoriomalattierare.it/news/attualita/16542-anemia-falciforme-una-malattia-rara-ma-in-costante-crescita#:~:text=Sono%20fra%20i%202.500%20e%20i,emoglobinopatia%20pi%C3%B9%20diffusa%20al%20mondo.>]
21. Buone Pratiche SITE. Management del Sickle Cell Trait. 2021 [Available from: https://www.site-italia.org/file/collana_scientifica/management_sct/index.php]
22. SITE. Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da Anemia Falciforme. 2013. [Available from: https://www.site-italia.org/collana_scientifica.php]
23. ISSalute. Anemia Falciforme. 2020. [Available from: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/a/anemia-falciforme#terapia>]
24. Abbouda A., Avogadro F., Moosajee M., Vingolo E.M. Update on Gene Therapy Clinical Trials for Choroideremia and Potential Experimental Therapies. 2021. 12;57(1):64
25. Retina Italia Onlus. Coroideremia. 2015. [Available from: <https://www.retinaitalia.org/coroideremia/>]
26. Biogen Press release. Biogen Announces Enrollment Completion of Global Phase 3 Gene Therapy Study for an Inherited Retinal Disorder. 2019. [Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-enrollment-completion-global-phase-3-gene>]
27. Biogen Press release. Biogen Announces Topline Results from Phase 3 Gene Therapy Study in Choroideremia. 2021. [Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-topline-results-phase-3-gene-therapy-study>]
28. Orphanet. Coroideremia [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=180]
29. Choroideremia Research Foundation. What is Choroideremia? [Available from: <https://www.curechm.org/>]
30. IRCCS Fondazione G.B. Bietti. Degenerazione maculare legata all'età (DMLE). [Available from: <https://www.fondazionebietti.it/it/dmle#:~:text=La%20degenerazione%20maculare%20legata%20all,macula%2C%20sede%20della%20visione%20distinta.>]
31. Docgenerici. Degenerazione maculare senile. [Available from: <https://www.docgenerici.it/patologie/degenerazione-maculare-senile/>]
32. Janssen Press release. Janssen Acquires Rights to Novel Gene Therapy, Pioneering Treatment Solutions for Late-Stage Age-Related Macular Degeneration [Available from: <https://www.multivu.com/players/English/8803451-janssen-acquires-rights-to-novel-gene-therapy-late-stage-amd/>]
33. ClinicalTrials.gov. Treatment of Advanced Dry Age Related Macular Degeneration With AAVCAGsCD59. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03144999?term=HMR59&draw=2&rank=1>]
34. OMAR Osservatorio Malattie Rare. Anemia. Cos'è la Degenerazione Maculare? 2013 [Available from: <https://www.osservatoriomalattierare.it/38-descrizioni/sezioni/4046-cose-la-degenerazione-maculare>]
35. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - IRCCS. Il Liposarcoma: sintomi, diagnosi e trattamenti di un tumore raro. 2020. [Available from: <https://www.marionegri.it/magazine/Liposarcoma>]
36. D'Angelo S., Druta M. Van Tine B. et al., Safety and efficacy of letetresgene autoleucel (lete-cel; GSK3377794) in advanced myxoid/round cell Liposarcoma (MRCLS) following high lymphodepletion (Cohort 2): Interim analysis. Journal of Clinical Oncology. 2021. 39, 15_suppl: 11521-11521.
37. Orphanet. Liposarcoma. [Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=10914&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=liposarcom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia\(e\)%20gruppo%20di%20malattie=Liposarcoma&title=Liposarcoma&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=10914&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=liposarcom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Malattia(e)%20gruppo%20di%20malattie=Liposarcoma&title=Liposarcoma&search=Disease_Search_Simple)]

38. Tfayli Y., Baydoun A., Naj A.S., Saghieh S., Management of myxoid Liposarcoma of the extremity (Review), 2021. 22(2): 1792-1074
39. AIRC. Sarcoma dei tessuti molli: sintomi, prevenzione e diagnosi. 2018. [Available from: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/sarcoma-dei-tessuti-molli>]
40. Stoker T., Mason S., Greenland J. et al., Huntington's disease: diagnosis and management. 2021. BMJ Journal - Practical Neurology. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074
41. Lega Italiana Ricerca Huntington. Cos'è la malattia di Huntington. [Available from: <https://lirh.it/it/cose-la-malattia-di-huntington>]
42. Huntington Onlus. Cos'è la malattia di Huntington. [Available from: <https://www.huntington-onlus.it/la-malattia-di-huntington/cose-la-malattia-di-huntington/>]
43. UniQure. Silencing the mutant huntingtin gene. [Available from: <http://uniquire.com/gene-therapy/huntingtons-disease.php>]
44. Orphanet. Malattia di Huntington. [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=399]
45. Fondazione Telethon. Malattia di Huntington. 2021 [Available from: <https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/malattia-di-huntington>]
46. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - IRCCS. PDTA relativo a Corea di Huntington. 2021. [Available from: http://malattierare.marionegri.it/images/downloads/PDTA/PDTA_schede/corea_di_huntington.pdf]
47. ISSalute. Malattia di Pompe. 2019. [Available from: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/p/pompe>]
48. ClinicalTrials.gov. A Gene Transfer Study for Late-Onset Pompe Disease (RESOLUTE). [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093349?term=SPK-3006&draw=2&rank=1>]
49. Löscher W., Huemer M., Stulnig T.M. et al., Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. Journal of Neurology. 2018. 265, 159-164
50. Associazione Italiana Glicogenosi. Report... Pompe. 2015 [Available from: http://www.aig-aig.it/wordpress/wp-content/uploads/2018/12/News-2016-GTII_20151101_report_AIG.pdf]
51. Malattie Rare Regione Piemonte. Raccomandazioni relative alla Malattia di Pompe. 2021. [Available from: https://www.malattierarepiemonte.it/obj/files/dcmt/2021.5.18.10.44.56_16-IT.pdf]
52. AORN Santobono Pausilipon. Atrofia Ottica di Leber. 2017. [Available from: <http://www.santobonopausilipon.it/content/atrofia-ottica-di-leber>]
53. European medicines Agency. EMEA-001992-PIP02-16-M01. 2020. [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001992-pip02-16-m01>]
54. GenSight Biologics Press release. GenSight Biologics reports validation of LUMEVOQ® Marketing Authorisation Application (MAA) by European Medicines Agency. 2020. [Available from: <https://www.gensight-biologics.com/2020/11/03/gensight-biologics-reports-validation-of-lumevoq-marketing-authorisation-application-maa-by-european-medicines-agency/>]
55. European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT) - Minutes of the meeting on 02-04 December 2020. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-cat-meeting-2-4-december-2020_en.pdf]
56. Cacavilla L.M, La neuropatia ottica ereditaria di Leber (Leber Hereditary Optic Neuropathy, LHON), AboutOpen. 2017 3(1): 1-9
57. Orphanet. Neuropatia ottica ereditaria di Leber. [Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=104&lng=IT]
58. AIRC. Sarcoma dei tessuti molli: sintomi, prevenzione e diagnosi. 2018. [Available from: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/sarcoma-dei-tessuti-molli>]
59. ClinicalTrials.gov. Master Protocol to Assess the Safety and Dose of First Time in Human Next Generation Engineered T Cells in NY-ESO-1 and/or LAGE-1a Positive Advanced Solid Tumors. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526509>]

60. The Liddy Shriver - Sarcoma Initiative. Sarcoma Sinoviale. 2012. [Available from: <http://sarcomahelp.org/translate/it-sarcoma-sinoviale.html>]
61. Dipartimento Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta. PDTA dei Sarcomi dei tessuti molli. 2015. [Available from: http://www.reteoncologica.it/images/stories/Linee_guida_raccomandazioni_RETE/Rari_e_Sarcomi/DEF_2_Sarcomi_degli_arti_e_dei_cingoli.pdf]
62. Chahil G., Bollu P., Rett Syndrome. 2021. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) PMID: 29489169.
63. Rett Syndrome News. AVXS-201. 2019. [Available from: <https://rettsyndromenews.com/avxs-201/>]
64. Fondazione Merck Serono. Sindrome di Rett. [Available from: <https://www.fondazione-serono.org/malattie-rare/patologie-malattie-rare/sindrome-rett-malattie-rare/sindrome-rett/>]
65. Neul et al., Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology*, 2010. 68(6): 944-950.
66. Malattie Rare Regione Toscana. PDTA relativo a Sindrome di Rett. 2017. [Available from: https://malattierare.toscana.it/static/media/uploads/PDTA/PDTA_INTEGRALI/pdta_rett.pdf]
67. ATMP Forum. Il Report Italiano sulle ATMP. 2019
68. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit*. 2016; 18(5):1-122.
69. Vogler S, Paris V, Ferrario A, et al. How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Appl Health Econ Health Policy* 2017; 15(3):307-321.
70. AIFA, Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo da parte delle aziende farmaceutiche. Versione 1.0 - 2020 [Available from: <https://www.aifa.gov.it/domanda-rimborsabilita-e-prezzo>]
71. Haute Autorité de la Santé. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. [Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_doctrine.pdf.]
72. Beley L, Van Vooren B, Bogaert P. New Early Access and Off-Label Use Rules in France. [Available from: <https://www.insideeulifesciences.com/2021/07/06/new-early-access-and-off-label-use-rules-in-france.>]
73. Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS. Plan para la consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. [Available from: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan_de_accion_para_la_consolidacion_de_los_IPT.actCPF8Julio.pdf.]
74. Powell G. What will the impact be of the Therapeutic Positioning Report Policy Changes in Spain? [Available from: <https://windrosecg.com/news-events/2021/3/31/what-will-the-impact-be-of-the-therapeutic-positioning-report-policy-changes-in-spain.>]
75. Frick L, Rüdemann N, Schönermark MP (2020). Registry requirements for the German Benefit Assessment of pharmaceutical products.
76. Barham L. Market access prospects for Germany [Available from: <https://pharmaphorum.com/views-analysis-market-access/2021-market-access-prospects-for-germany/>]
77. NHS 2021. Innovative Licensing and Access Pathway [Available from: <https://www.gov.uk/guidance/innovative-licensing-and-access-pathway>]
78. NICE. Methods of health technology evaluation: the case for change [Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/chte-methods-consultation>]
79. NHS News. NHS England announces new Innovative Medicines Fund to fast-track promising new drugs. 2021. [Available from: <https://www.england.nhs.uk/2021/07/nhs-england-announces-new-innovative-medicines-fund-to-fast-track-promising-new-drugs/>]
80. Dabbous M, Chachoua L, Caban A, Toumi M, Managed Entry Agreements: Policy Analysis From the European Perspective. *Value Health* 2020; 23(4):425-433.
81. Andersson E, Svensson J, Persson U, Lindgren P, Risk sharing in managed entry agreements-A review of the Swedish experience. *Health Policy* 2020; 124(4):404-410.

82. Makady A, van Veelen A, de Boer A, et al, Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. *Health Policy* 2019; 123(3):267-274.
83. Neyt M, Gerkens S, San Miguel L, An evaluation of managed entry agreements in Belgium: A system with threats and (high) potential if properly applied, *Health Policy* 2020; 124(9):959-964.
84. Darbà J, Meritxell A. The current performance-linked and risk sharing agreement scene in the Spanish region of Catalonia. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2019; 19:6; 743-748.
85. Jommi C, Armeni P, Bertolani A, et al. Il futuro dei fondi per farmaci innovativi: risultati di uno studio basato su Delphi Panel. *Global And Regional Health Technology Assessment* 2021; 8;22-28.
86. NICE. Final evaluation determination - Strimvelis for treating adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency. 2017. [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst7/documents/final-evaluation-determination-document>]
87. ATMP Forum. III Report Italiano sulle ATMP Italiane. 2020
88. 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). [Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2019-08-12&atto.codiceRedazionale=19A05147]
89. DETERMINA 4 novembre 2019 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Yescarta». (Determina n. DG/1643/2019). (19A06932) (GU Serie Generale n.264 del 11-11-2019) [Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2019-11-11&atto.codiceRedazionale=19A06932]
90. DETERMINA 10 marzo 2021 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Zolgensma». (Determina n. DG/277/2021). (21A01554) (GU Serie Generale n.62 del 13-03-2021) [Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-03-13&atto.codiceRedazionale=21A01554]
91. Alleanza Contro il Cancro. Incremento di efficacia e sicurezza delle cellule Car-T e sviluppo di terapie contro tumori non ancora curabili. 2019. Available from: <https://www.alleanzacontroilcancro.it/progetti/car-t/>]
92. ANSA. Speranza, 60 milioni a 6 officine per produrre Car-t. 2019. [Available from: https://www.ansa.it/canale_saluteebenessere/notizie/sanita/2019/10/24/-speranza-60-milioni-a-6-officine-per-produrre-car-t-_2ee1bcd-132e-4b34-b11b-e54cc7500330.html]
93. AIFA. Rapporto Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OdMed). 2020

MAPROVIDER
HEALTHCARE ADVISORY



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