



**VII**

**REPORT ITALIANO**

*sugli* **ADVANCED THERAPY**

**MEDICINAL PRODUCTS**

- OTTOBRE 2024 -



Prefazione a cura di:  
On. Luciano Ciochetti  
*Vicepresidente XII Commissione Affari Sociali, Camera dei Deputati*

***Autori (in ordine alfabetico)***

Pier Luigi Canonico  
Claudio Jommi  
Chiara Lucchetti  
Fulvio Luccini  
Marianna Morani

E con il contributo di:  
Eva Alessi, Antonio La Greca, Marilena Lastella, Pia Rivetti di Val Cervo e Francesco Trotta,  
*Settore HTA ed Economia del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco*  
Vincenzo Salvatore, *Professore Ordinario di Diritto dell'Unione Europea, Università dell'Insubria, Varese*

Alla redazione del presente Report hanno inoltre collaborato, per Pharmalex Italy:  
Andrea Aiello, Patrizia Berto, Marzia Bonfanti, Gianluca Furneri, Mattia Gatta, Riccardo Lucatorto

## PREFAZIONE

È con piacere che ho voluto sottoscrivere la Prefazione della **VII edizione del Report Italiano sugli ATMP**, un documento che, ogni anno, si conferma uno strumento prezioso per comprendere lo stato dell'arte e le prospettive future delle terapie avanzate nel nostro Paese.

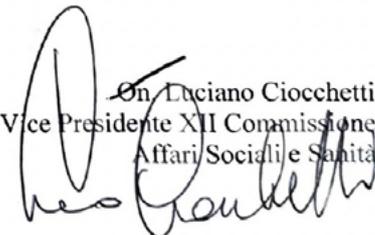
Gli ATMPs rappresentano, infatti, non solo una frontiera scientifica di straordinario valore, ma anche una sfida complessa per il nostro Sistema sanitario. Necessitano di una pianificazione attenta, un'allocazione oculata delle risorse e una visione a lungo termine che tenga conto sia delle esigenze dei pazienti, che della sostenibilità del sistema.

Ritengo fondamentale che le Istituzioni lavorino ad una riorganizzazione della spesa farmaceutica, uscendo dalla logica dei "silos" e individuando meccanismi finanziari efficienti che permettano di stare al passo dell'innovazione terapeutica.

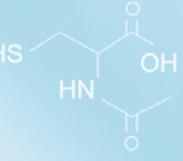
Da tempo sostengo che l'adozione di meccanismi di rimborso tarati sulle peculiarità degli ATMP potrebbe garantire un accesso sostenibile alle terapie avanzate e migliorerebbe anche la gestione delle risorse sanitarie, orientandola verso il paziente.

Concentrarci su questi aspetti ci permetterà di assicurare un sistema sanitario efficiente e capace di offrire ai cittadini le migliori cure possibili, allineandoci con le più recenti innovazioni terapeutiche e tecnologiche.

Il mio auspicio è che questo *Report* possa stimolare un dialogo costruttivo tra tutti gli attori del sistema, contribuendo a plasmare un futuro in cui l'innovazione scientifica si traduca in benefici concreti per la salute pubblica e in un sistema sanitario sempre più efficiente e all'avanguardia.

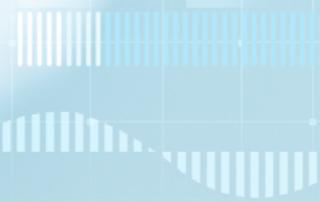


On. Luciano Ciocchetti  
Vice Presidente XII Commissione  
Affari Sociali e Sanità



PULSE 82

SBD 125



# INDICE

<b>PREFAZIONE</b> .....	<b>1</b>
<b>INDICE</b> .....	<b>3</b>
<b>ACRONIMI</b> .....	<b>5</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>11</b>
<b>2. STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO DEGLI ATMP IN EUROPA: UPDATE 2024</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 GLI ATMP IN NUMERI</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2 LE TERAPIE AVANZATE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI</b> .....	<b>26</b>
<b>3. LE EVIDENZE SUI COSTI EVITATI NELLE ANALISI DI COSTO EFFICACIA DELLE TERAPIE AVANZATE</b> <i>A cura di Claudio Jommi</i> .....	<b>52</b>
<b>4. NUOVA LEGISLAZIONE FARMACEUTICA: STATO DELL'ARTE, IMPATTO, SFIDE ED OPPORTUNITÀ PER GLI ATMP</b> <i>A cura di Vincenzo Salvatore</i> .....	<b>76</b>
<b>4.1 VERSO UN NUOVO CONTESTO NORMATIVO EUROPEO</b> .....	<b>76</b>
<b>4.2 I PRINCIPI ISPIRATORI DELLA RIFORMA</b> .....	<b>77</b>
<b>4.3 OPPORTUNITÀ E CRITICITÀ DERIVANTI DALLA NUOVA DISCIPLINA</b> .....	<b>78</b>
<b>4.4 CONCLUSIONI</b> .....	<b>79</b>
<b>5. HTAR E <i>JOINT CLINICAL ASSESSMENT READINESS</i></b> .....	<b>82</b>
<b>6. TERAPIE AVANZATE: USO, ACCESSO E DISPONIBILITÀ IN ITALIA</b> <i>A cura di Agenzia Italiana del Farmaco, Settore HTA ed Economia del Farmaco</i> .....	<b>86</b>
<b>6.1 INTRODUZIONE</b> .....	<b>86</b>
<b>6.2 METODI</b> .....	<b>86</b>
<b>6.3 RISULTATI</b> .....	<b>86</b>
<b>6.4 CONCLUSIONI</b> .....	<b>107</b>
<b>7. MAPPATURA E ANALISI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SUGLI ATMP</b> .....	<b>109</b>
<b>7.1 <i>BACKGROUND</i> E OBIETTIVI</b> .....	<b>109</b>
<b>7.2 SELEZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI</b> .....	<b>109</b>
<b>7.3 ANALISI STATISTICHE</b> .....	<b>112</b>
<b>7.4 CONCLUSIONI</b> .....	<b>118</b>

<b>8. LA PROIEZIONE DI SPESA PER GLI ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2025-2029)</b> .....	<b>119</b>
<b>8.1 INTRODUZIONE E RAZIONALE</b> .....	<b>119</b>
<b>8.2 ASSUNZIONI</b> .....	<b>121</b>
<b>8.3 RISULTATI E ANALISI DEGLI SCENARI</b> .....	<b>124</b>
<b>8.4 CONCLUSIONI</b> .....	<b>128</b>
<b>9. HORIZON SCANNING E PROGRAMMAZIONE REGIONALE</b> .....	<b>129</b>
<b>9.1 INTRODUZIONE</b> .....	<b>129</b>
<b>9.2 PROGRAMMAZIONE ANTICIPATA DELL'INGRESSO SUL MERCATO DEGLI ATMP:         INDAGINE SULLE DINAMICHE DI PROGRAMMAZIONE E GESTIONE DELLE RISORSE         PER GLI ATMP NEI DIVERSI CONTESTI REGIONALI</b> .....	<b>130</b>
<b>9.3 HORIZON SCANNING DEGLI ATMP NEL BIENNIO 2025-2026 E READINESS         DEI SISTEMI SANITARI REGIONALI</b> .....	<b>148</b>
<b>9.4 ESPERIENZE DI PROGRAMMAZIONE E GOVERNANCE REGIONALE</b> .....	<b>161</b>
<b>9.5 CONCLUSIONI</b> .....	<b>162</b>
<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>167</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>168</b>

## ACRONIMI

- 2L** Seconda Linea
- 3L** Terza Linea
- AAA** *Acuerdos de Acceso Administrado*, Accordi spagnoli di accesso condizionato
- AADC** *Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase*, L-aminoacido decarbossilasi aromatica
- AAV** *Adeno-associated viruses*, Virus adenoassociati
- AAV5** *Adeno-Associated Virus Type 5*, Virus adeno-associato del sierotipo 5
- ADA** Adenosina Deaminasi
- ADA-SCID** *Adenosine Deaminase Deficiency Severe Combined Immunodeficiency*, Immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi
- AEMPS** *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, Agenzia spagnola per i medicinali e i prodotti sanitari
- AIC** Autorizzazione all'Immissione in Commercio
- AIFA** Agenzia Italiana del Farmaco
- ALL** *Acute Lymphocytic Leukemia*, Leucemia Linfoblastica Acuta
- AML** *Acute Myeloid Leukemia*, Leucemia Mieloide Acuta
- AMM** *Autorisation de Mise sur le Marché*, Autorizzazione francese all'immissione in commercio
- AMNOG** *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz*, Atto sulla Riforma del Mercato per i Medicinali
- ANSM** *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, Agenzia nazionale per la sicurezza dei medicinali e dei prodotti sanitari
- ARSA** Arylsulfatase A, Arilsulfatasi A
- ASL** Azienda Sanitaria Locale
- ASMR** *Amélioration du Service Médical Rendu*, Miglioramento del servizio medico reso
- ASST** Aziende Socio Sanitarie Territoriali
- ATMP** *Advanced Therapies Medicinal Products*, Prodotti medicinali di terapia avanzata
- AWMSG** *All-Wales Medicines Strategy Group*, Gruppo strategico sui farmaci di Galles
- BCG** Bacillo di *Calmette-Guérin*
- BLA** *Biologics License Application*, Richiesta di licenza per farmaci biologici
- BMG** *Bundesministerium für Gesundheit*, Ministero Tedesco Federale della Salute
- BTK** *Bruton's Tyrosine Kinase*, Tirosin chinasi di Bruton

- CADHT** *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Agenzia canadese per i farmaci e le tecnologie sanitarie
- CALD** *Cerebral Adrenoleukodystrophy*, Adrenoleucodistrofia cerebrale
- CAR-T** *Chimeric Antigen Receptor T-cell*, Recettore antigenico chimerico delle cellule T
- CAT** *Committee for Advanced Therapies*, Comitato per terapie avanzate
- CC. AA.** *Comunidades Autónomas*, Comunità autonome spagnole
- CDF** *Cancer Drugs Fund*, Fondo inglese per i farmaci contro il cancro
- CE** Comitati Etici
- CE** Commissione Europea
- CEESP** *Commission d'évaluation économique et de santé publique*, Commissione francese per la valutazione economica e della salute pubblica
- CEPS** *Comité économique des produits de santé*, Comitato francese per la determinazione dei prezzi dei prodotti sanitari
- CHMP** *Committee for Medicinal Products for Human Use*, Comitato per i medicinali ad uso umano
- CIPM** *Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios*, Comitato interministeriale per la determinazione dei prezzi dei farmaci e dei prodotti sanitari spagnolo
- CIS** Carcinoma *in situ*
- CMA** *Conditional Marketing Authorization*, Autorizzazione all'immissione in commercio condizionale
- CMDh** *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*, Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano
- CMS** *Centers for Medicare & Medicaid Services*, Centro americano per i servizi *Medicare & Medicaid*
- COL7A1** Catena alfa 1 del collagene di tipo VII
- COMP** *Committee for Orphan Medicinal Products*, Comitato per i medicinali orfani
- CPR** Comitato Prezzi e Rimborso
- CRISPR** *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, Gruppi di brevi ripetizioni palindromiche regolarmente intercalate
- CSE** Commissione Scientifica ed Economica italiana
- CT** *Commission de la transparence*, Commissione francese della trasparenza
- CTMP** *Cell therapy medicinal product*, Medicinali per la terapia cellulare
- CTS** Commissione Tecnico Scientifica
- DEAI** *Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation*, Dipartimento francese di valutazione e accesso all'innovazione

- DEB** *Dystrophic Epidermolysis Bullosa*, Epidermiolisi bollosa distrofica
- DGCBSSNSF** *Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia*, Direzione Generale del Portafoglio Comune dei Servizi del Sistema Sanitario Nazionale e della Farmacia Spagnola
- DLBCL** *Diffuse Large B Cell Lymphoma*, Linfoma diffuso a grandi cellule B
- DMD** *Duchenne muscular dystrophy*, Distrofia muscolare di Duchenne
- DNA** *DeoxyriboNucleic Acid*, Acido desossiribonucleico
- DRG** *Diagnosis Related Groups*, Raggruppamento omogeneo di diagnosi
- EBV+ PTLD** *Post transplant lymphoproliferative disease Epstein-Barr positive*, Malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr
- EMA** *European Medicines Agency*, Agenzia europea dei medicinali
- ENVI** *Committee on the Environment, Public Health and Food Safety*, Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare
- EPAR** *European Public Assessment Reports*, Rapporti pubblici di valutazione europei
- EXF** Prezzo *Ex-factory*
- FDA** *Food and Drug Administration*, Amministrazione di Alimenti e Medicinali (Ente governativo degli Stati Uniti che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici)
- FFI** Fondo Farmaci Innovativi
- FL** *Follicular Lymphoma*, Linfoma follicolare
- FL3B** *Follicular Lymphoma grade 3B*, Linfoma follicolare di grado 3B
- FTA** *Fast Track Appraisal*, Valutazione rapida
- EXF** Prezzo *Ex-factory*
- G.U.** Gazzetta Ufficiale
- G.U.R.I.** Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana
- G-BA** *Gemeinsamer bundesausschuss*, Comitato tedesco federale congiunto
- G-DRG** *German Diagnosis Related Groups*, Raggruppamento omogeneo di diagnosi tedesco
- GKV** *Gesetzliche Krankenversicherung*, Assicurazione sanitaria pubblica tedesca
- GTE** *Groupe de Travail Économique*, Gruppo francese di lavoro economico
- GTMP** *Gene therapy medicinal product*, Medicinali per la terapia genica
- HAS** *Haute Autorité de Santé*, Autorità sanitaria francese
- HLA** *Human Leukocyte Antigen*, Antigene leucocitario umano
- HMPC** *Committee on Herbal Medicinal Products*, Comitato dei medicinali vegetali

- HPC** Hematopoietic Progenitor Cells, Cellule Progenitrici Ematopoietiche
- HS** *Horizon Scanning*
- HSC** *Hematopoietic Stem Cells*, Cellule staminali ematopoietiche
- HSCT** *Hematopoietic Stem Cell Transplant*, Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
- HST** *Highly Specialized Technologies*, Tecnologie altamente specialistiche
- HSV-TK** Timidina Chinasi del Virus *Herpes Simplex*
- HTA** *Health Technology Assessment*, Valutazione della tecnologia sanitaria
- ICER** Rapporto incrementale di costo-efficacia
- ICER** *Institute for Clinical and Economic Review*, Istituto inglese per la revisione clinica ed economica
- ICRS** *International Cartilage Repair Society*, Società Internazionale per la Rigenerazione della Cartilagine e la Conservazione delle Articolazioni
- IMF** *Innovative Medicines Fund*, Fondo Medicinali Innovativi
- IMiD** Immidico Immunomodulatore
- IND** *Investigational New Drug*
- InEK** *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus*, Istituto tedesco per il sistema tariffale ospedaliero
- IPT** *Informe de Posicionamiento Terapéutico*, Rapporto spagnolo sul Posizionamento Terapeutico
- IQWiG** *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, Istituto tedesco per la qualità e l'efficienza nell'assistenza sanitaria
- IRCCS** Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
- JCA** *Joint Clinical Assessment*, Valutazione Clinica Congiunta
- LBCL** *Large B Cell Lymphoma*, Linfoma a grandi cellule B
- LLA** Leucemia Linfoblastica Acuta
- LMA** Leucemia Mieloide Acuta
- LPLD** *Lipoprotein Lipase Deficiency*, Deficit familiare di lipasi lipoproteica
- MA** *Marketing Authorization*, Autorizzazione all'immissione in commercio
- MAA** *Managed Access Agreement*, Accordo di accesso condizionato
- MCL** *Mantle Cell Lymphoma*, Linfoma a cellule mantellari
- MdS** *Ministerio de Sanidad*, Ministero della Salute Spagnolo
- MEA** *Managed Entry Agreement*, Accordo di accesso condizionato
- MEC** Malattie Emorragiche Congenite

- MEK** *Mitogen-activated protein kinase*, Proteina chinasi attivata dal mitogeno
- MHRA** *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, Agenzia inglese di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari
- MLD** *Metachromatic Leukodystrophy*, Leucodistrofia metacromatica
- MM** *Multiple myeloma*, Mieloma multiplo
- MMAC** *Northern Ireland Medicines Management and Advisory Committee*, Comitato consultivo e di gestione dei farmaci dell'Irlanda del Nord
- MR** Malattie Rare
- MTA** *Multi Technology Appraisal*
- NCT** *National Clinical Trial number*, Numero identificativo dello studio
- NHS** *National Health Service*, Servizio Sanitario Nazionale
- NICE** *National Institute for Health and Care Excellence*, Istituto nazionale per l'eccellenza sanitaria e assistenziale
- NMIBC** *Non-muscle-invasive Bladder Cancer*, Tumore alla vescica non muscolo-invasivo
- NUB** *Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode*, Nuovo esame/procedura
- P&R** Dossier di prezzo e rimborso
- PAS** *Patient Access Scheme*, Schema di accesso per il paziente
- PC** Prezzi di cessione
- PDCO** *Paediatric Committee*, Comitato pediatrico
- PDTA** Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
- PHI** Assicurazione sanitaria privata tedesca
- PI** Inibitori del proteasoma
- PKV** *Private Krankenversicherung*, Assicurazione sanitaria privata tedesca
- PMBCL** *Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma*, Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B
- PRAC** *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, Comitato di valutazione dei rischi di farmacovigilanza
- PRIME** *PRiority MEdicines*, Medicinali prioritari (programma EMA per supportare lo sviluppo di medicinali innovativi)
- PSA** *Probabilistic Sensitivity Analysis*, Analisi di sensibilità probabilistica
- QALY** *Quality-Adjusted Life Year*, Anni di vita aggiustati per la qualità
- r/r** Recidivante/Refrattario
- RNA** *Ribonucleic Acid*, Acido ribonucleico

- RRMM** Mieloma Multiplo Recidivante e Refrattario
- SCD** *Sickle cell disease*, Anemia falciforme
- SDO** Scheda di Dimissione Ospedaliera
- SHI** Assicurazione sanitaria obbligatoria tedesca
- SMA** *Spinal Muscular Atrophy*, Atrofia Muscolare Spinale
- SMC** *Scottish Medicines Consortium*, Consorzio scozzese per i medicinali
- SMR** *Service Médical Rendu*, Servizio medico reso
- SSN** Servizio Sanitario Nazionale
- SSR** Servizio Sanitario Regionale
- STA** *Single Technology Appraisal*, Valutazione tecnologica singola
- TDT**  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente
- TEP** *Tissue-engineered product*, prodotti di ingegneria tissutale
- TG** Terapie geniche
- TI** Intenzione di trapianto
- UE** Unione Europea
- UEC** *Under exceptional circumstances*, Sotto circostanze eccezionali
- VOC** *Vaso-occlusive crises*, Crisi vaso-occlusive
- VOE** *Vaso-occlusive events*, Eventi vaso-occlusivi
- $\Delta$ LNGFR** Recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervosa

## 1. INTRODUZIONE

Il Report di ATMP Forum è un'occasione di aggiornamento sistematico sui *trend* di ricerca, sviluppo, regolazione ed accesso degli ATMP e di riflessione su tematiche emergenti che riguardano tali tecnologie. Il Settimo Report ha un focus sullo stato dell'arte dei programmi di sviluppo di nuovi ATMP, sullo *status* ed effetti per gli ATMP della proposta di nuova legislazione europea, sui *trend* passati e futuri del mercato in Italia e su quattro tematiche di accesso: il Regolamento HTA, la programmazione del loro ingresso sul mercato, le condizioni affinché siano effettivamente utilizzati a livello locale, le evidenze disponibili sul loro profilo di costo-efficacia e, nell'ambito di tali evidenze, dell'effetto sui costi netti.

La redazione del Report ha visto il contributo non solo del *Team* ATMP Forum, ma anche di esperti e soggetti istituzionali, parte della rete di ATMP Forum e ai quali va il nostro sentito ringraziamento.

Nella presente introduzione si illustra una sintesi di quanto emerge dal Report.

Il numero di ATMP approvati è ancora limitato (27, di cui 7 ritirati dal commercio), con 2 nuovi ATMP e una nuova indicazione di ATMP già disponibili sul mercato approvati nell'ultimo anno. La pipeline di ATMP è però più numerosa. ATMP Forum ha identificato 61 studi clinici relativi a 46 diverse terapie avanzate potenzialmente in grado di raggiungere il mercato italiano tra il 2025 e il 2029. Oncologia ed oncoematologia rappresentano il 40% del *target* di tali studi, seguite da neurologia, oftalmologia e reumatologia. Prevalgono ancora indicazioni rare (69%), ma sono sempre più numerosi i casi di ATMP in sviluppo per patologie a più ampia prevalenza. Aumenta poi la robustezza degli studi, con prevalenza di studi comparativi e disegnato come studi randomizzati.

La quota di ATMP rimborsabili rimane ancora molto diversa da paese a paese: Germania (in cui i farmaci hanno un immediato accesso alle indicazioni approvate da EMA) e Spagna presentano, rispettivamente, la quota più elevata e più bassa di ATMP rimborsati. Il rimborso di ATMP è spesso associato, oltre a sconto confidenziale, a iniziative di accesso gestito, finalizzate a condividere il rischio di esito non favorevole e/o di incertezza elevata sul numero di pazienti. L'inclusione in lista di rimborsabilità è una condizione necessaria per l'accesso del paziente al farmaco, visti gli elevati costi, ma non sufficiente. Sarebbe interessante comprendere l'effettivo accesso del paziente al trattamento, ovvero i tempi entro cui lo *stock* di pazienti eleggibili (pazienti prevalenti) viene trattato e la capacità del sistema di gestire con regolarità i nuovi pazienti incidenti al trattamento. Questo però richiede la disponibilità di dati di uso di ATMP per indicazione (qualora vi siano più indicazioni per lo stesso ATMP), e stime solide della popolazione eleggibile, stime che sono solo in parte disponibili. Alcuni ATMP hanno un impatto organizzativo importante, che richiederebbe la messa a disposizione delle aziende sanitarie di risorse necessarie alla loro gestione: ad oggi solo la Germania ha attivato un processo strutturato di richiesta ed allocazione di risorse per la gestione di farmaci innovativi ad altro impatto organizzativo.

Il Rapporto non aggiorna solo lo stato dell'arte sull'accesso degli ATMP al mercato nei principali Paesi Europei, ma, con riferimento all'Unione Europea, contiene un approfondimento sul possibile impatto su ATMP delle novità regolatorie a livello europeo.

In un capitolo dedicato alla proposta di revisione della legislazione europea sui farmaci ed al suo atteso impatto sugli ATMP, viene evidenziato come tale proposta (i) potrebbe agevolare la disponibilità di ATMP in tutti gli Stati Membri, e stimolare, anche per gli ATMP, l'istituzione, su raccomandazione dell'EMA, di spazi di sperimentazione normativa (*sandbox*); (ii) prevede il monitoraggio e la pubblicazione di relazioni periodiche sull'attuazione dell'esenzione ospedaliera (uso di ATMP prima dell'Autorizzazione all'Im-

missione in Commercio); (iii) prevede la soppressione del Comitato per le terapie avanzate, da leggere nell'ottica di semplificazione e accelerazione delle procedure regolatorie.

Vengono poi riportati i risultati di una *survey* condotta nel corso del "X Workshop on Drugs Pricing", tenutosi a Roma nei giorni 29-30 maggio 2024, e finalizzato a valutare la percezione di referenti, in prevalenza appartenenti alla funzione *Market Access*, sulla *readiness* delle imprese rispetto alla prossima applicazione del Regolamento HTA a cominciare da ATMP (e farmaci oncologici). Il 41% dei partecipanti ha dichiarato di avere farmaci per i quali verrà applicato il JCA (*Joint Clinical Assesment*), il 31% riporta che internamente all'azienda sono state effettuate simulazioni sui possibili PICO (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome*), ma solo il 14% ha dichiarato di essere a conoscenza di risorse stanziare *ad hoc* per il JCA e diversi rispondenti ritiene che il JCA avrà un qualche impatto sui tempi di valutazione e negoziazione di accesso

Per analizzare lo stato dell'arte in Italia, è stato redatto un capitolo dai referenti del Settore HTA ed Economia del Farmaco di AIFA, che evidenzia che, al 31/12/2023, sono 12 gli ATMP rimborsati in Italia (e 21 le indicazioni per tali farmaci), 2 gli ATMP in Classe C, 2 gli ATMP per i quale non è stata fatta richiesta di rimborso e 4 quelli in valutazione. Il prezzo *ex factory* degli ATMP è molto elevato (con valori compresi tra 95.000 e 3.500.000 Euro a trattamento), ma l'incidenza della spesa per ATMP è ancora modesta, in quanto sono ancora pochi gli ATMP disponibili ed il numero di pazienti trattati è limitato. Nel 2023 la spesa SSN per gli ATMP è stata pari a 121 milioni di Euro (l'88% generato da CAR-T), il cui 0,7% è stato utilizzato per farmaci acquistati direttamente dalle aziende sanitarie. Lo stesso capitolo mostra come, nonostante vi sia una diffusione nell'uso degli ATMP, i centri attivi sono 60 (56% di quelli abilitati), con differenze ancora marcate tra regioni. Il tempo complessivo dalla sottomissione del *dossier* registrativo ad EMA al primo acquisto di un ATMP rimborsato in Italia è in media di quasi 4 anni (1.406 giorni), di cui il 38% per la valutazione EMA, il 37% per la valutazione nazionale (5% per la sottomissione del dossier di prezzo e rimborso, 32% per il processo AIFA) e il 24% per il primo acquisto a seguito di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Determina AIFA di prezzo e rimborso. Si tratta di un valore che sottende una forte variabilità tra ATMP e, con riferimento all'ultimo *step*, tra regioni.

La spesa per ATMP è però destinata ad aumentare, vista l'importante *pipeline* e le estensioni di indicazioni di ATMP già disponibili. Secondo ATMP Forum, la spesa sostenuta dal SSN per ATMP a 5 anni (2029) dovrebbe raggiungere, a seconda degli scenari, i 940, 822 e 675 milioni di Euro (valutazione a prezzi effettivi di cessione; inclusione dell'impatto di possibili rinegoziazioni di prezzo; esclusione di ATMP in sviluppo in fase antecedente alla terza). L'effetto sulla spesa per farmaci a presunzione di innovatività dovrebbe essere compreso tra 358 e 408 milioni di Euro.

L'impatto economico-finanziario degli ATMP non può però essere ricondotto alla sola spesa della terapia. Da una parte alcuni ATMP hanno un effetto rilevante sulla gestione del percorso del paziente (eleggibilità, trattamento e *follow-up*), con un conseguente impatto organizzativo che si traduce anche in maggiori costi. Dall'altra gli ATMP, in quanto terapie per la maggior parte *one-shot* ad alto prezzo, hanno un effetto finanziario importante, per paziente trattato, nel breve periodo ma hanno un potenziale impatto positivo sui costi nel medio-lungo periodo, per effetto della mancata esposizione a eventuali trattamenti alternativi di più lunga durata e dei costi evitati in caso di migliore profilo di efficacia. Le analisi di impatto sulla spesa sono importanti in quanto la valutazione dei costi incrementali viene integrata con una stima della dimensione della popolazione *target*, limitata per gli ATMP ad oggi approvati. Tuttavia, l'orizzonte temporale di tale analisi è di breve-medio periodo (massimo 5 anni). Le analisi di costo-efficacia, incorporando attraverso estrapolazioni/simulazioni gli effetti l'impatto nel medio-lungo periodo, catturano in

modo più completo i benefici ed i costi evitati. La revisione degli studi di costo-efficacia su ATMP approvati e rimborsati in Italia condotta da ATMP Forum mostra come in più del 50% degli studi pubblicati gli ATMP producono una riduzione dei costi diversi dalla terapia e tale incidenza supera il 70% nel caso di analisi condotte nella prospettiva sociale. La riduzione dei costi non è tale però da compensare il costo incrementale della terapia: gli ATMP ad oggi disponibili sono quindi prospetticamente più costosi (e più efficaci) delle alternative prese in considerazione negli studi di costo-efficacia.

Come sopra specificato, alcuni ATMP (in particolare, CAR-T) hanno effetti organizzativi importanti sulle aziende sanitarie. Per questa ragione, è stato istituito il Regional ATMP Forum, la cui seconda edizione si è tenuta nel giugno del 2024 e i cui risultati sono stati sintetizzati nell'ultimo capitolo. Tale Forum, oltre a far emergere alcune iniziative regionali e locali di interesse, ha ribadito l'importanza di programmare l'ingresso di nuovi ATMP in termini di identificazione dei centri, strutturazione della rete, attivazione/aggiornamento dei *team* multidisciplinari, verifica della disponibilità di risorse infrastrutturali, tecnologiche ed informatiche, standardizzazione/codificazione dei processi. Tale programmazione dovrebbe essere ispirata da un coordinamento dei diversi livelli di governo/gestione (Stato, Regioni, Aziende Sanitarie), un effettivo coinvolgimento dei diversi soggetti interessati a valle nella gestione degli ATMP, soggetti che possono dare un contributo informativo importante, occasioni di condivisione di esperienze e *best practice* ed una semplificazione nei sistemi di allocazione delle risorse. Rispetto a questo ultimo elemento è stata ribadita l'opportunità di centralizzare gli acquisti di ATMP (o almeno di quelli innovativi) e di prevedere un'allocazione diretta delle risorse a centri erogatori, che includa risorse per gli effetti organizzativi di ATMP. L'ultimo capitolo si chiude con un esercizio di ATMP Forum di mappatura delle condizioni organizzative nelle regioni per accogliere gli ATMP in lancio nel prossimo biennio, in termini di centri di riferimento per le patologie *target*, di centri qualificati ed attivi per ATMP, attivazione di percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali e di reti e registri regionali di patologia. Si tratta di un esercizio, che oltre a fornire una rappresentazione dello stato dell'arte, può essere un *input* importante per iniziative programmatiche in fase precoce.

**A cura del Comitato Direttivo ATMP Forum**  
*Pier Luigi Canonico, Claudio Jommi, Fulvio Luccini*

## 2. STATUS REGOLATORIO E DI ACCESSO DEGLI ATMP IN EUROPA: UPDATE 2024 (Cut-off 31/08/2024)

A distanza di 12 mesi dal VI Report del 2023, il presente capitolo fornisce un aggiornamento del panorama regolatorio degli ATMP in Europa, inclusi i progressi nel processo di valutazione e approvazione, nonché le terapie che sono state ritirate prima della commercializzazione.

### 2.1 GLI ATMP IN NUMERI

Osservando le approvazioni avvenute nell'ultimo anno, non emergono cambiamenti significativi rispetto a quanto avvenuto nel 2023. A livello europeo, l'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicine Agency, EMA*) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio per due nuove terapie: Casgevy, con la doppia indicazione per il trattamento della  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente e per il trattamento dell'anemia falciforme, ed Durveqtix per l'emofilia B.

Ad oggi, 27 ATMP hanno raggiunto il mercato europeo, di cui 21 con designazione orfana, e 13 con accesso al programma PRIME (PRiority MEDicines). Del totale delle terapie approvate da EMA, ad oggi 20 sono ancora in commercio, di cui 14 orfane e 6 con accesso al programma PRIME.

Per quanto concerne le indicazioni, nella primavera 2024 sono state approvate le estensioni dell'indicazione per Abecma e Carvykti, rispettivamente in 3° e 2° linea di trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario (RRMM). Le 20 terapie avanzate approvate e attualmente in commercio in Europa contano un totale di 30 indicazioni.

Nel frattempo, il CAT (*Committee for Advanced Therapies*), il Comitato Terapie Avanzate dell'EMA, ha avviato la valutazione di 5 nuovi ATMP, mentre altri 2 sono in attesa di iniziare la valutazione CAT a seguito della recente presentazione del dossier autorizzativo all'EMA.

#### 2.1.1 ATMP APPROVATI IN EUROPA

La **Tabella 2.1** fornisce l'elenco delle 27 terapie avanzate approvate fino ad oggi da EMA. Tra queste, le terapie geniche costituiscono la maggioranza, con un totale di 18 terapie, di cui 6 sono prodotti CAR-T. Seguono 6 terapie cellulari e 3 prodotti di ingegneria tissutale. Attualmente, nessuna terapia avanzata combinata (ATMP combinato) ha raggiunto la fase di valutazione da parte dell'EMA, né ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio. Si osserva ancora una prevalenza di indicazioni a *target* limitato di popolazione: 21 delle 27 terapie autorizzate sono state classificate come terapie orfane, destinate al trattamento di malattie rare. Inoltre, 13 hanno beneficiato del programma PRIME, il quale fornisce supporto allo sviluppo di farmaci volti a rispondere a bisogni clinici non soddisfatti, mediante strumenti quali il confronto precoce e il parere scientifico (*scientific advice*). Rispetto alla VI edizione del Report ATMP, sono state approvate 2 nuove terapie a febbraio e luglio 2024, per un totale di 3 indicazioni. Si tratta di:

- Casgevy (exagamglogene autotemcel) autorizzato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni con:
  - $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente (*transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia, TDT*), per i pazienti per cui è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell, HSC*) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen, HLA*) compatibile;

- anemia falciforme (*sickle cell disease*, SCD) severa con crisi vaso-occlusive (*vaso-occlusive crises*, VOC) ricorrenti, per i quali è appropriato il trapianto di HSC e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con HLA compatibile.

☑ Durveqtix (fidanacogene elaparvovec) autorizzato per il trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX

Un'ulteriore novità è rappresentata dalle estensioni di indicazione: nella prima metà del 2024 Abecma e Carykty hanno ottenuto un'estensione di indicazione. Abecma per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario (RRMM) che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, e Carykty per il trattamento di pazienti adulti RRMM che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.

TABELLA 2.1 • ATMP approvati da EMA (Al 31/08/2024)

Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
<b>Chondrolect</b>	<i>Cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate espanse ex vivo che esprimono specifiche proteine marker</i>	Terapia cellulare	Riparazione di singole lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio he (grado III o IV, <i>International Cartilage Repair Society</i> [ICRS]) negli adulti.
<b>Glybera</b>	<i>Alipogene tiparvovec</i>	Terapia genica	Trattamento di pazienti adulti con diagnosi di deficit familiare di lipasi lipoproteica ( <i>Lipoprotein lipase deficiency</i> , LPLD) e con gravi o ripetuti attacchi di pancreatite nonostante la dieta a ridotto contenuto di grassi. La diagnosi di LPLD deve essere confermata da test genetici. L'indicazione è limitata a pazienti con livelli dosabili di proteina LPL.
<b>Maci</b>	<i>Condrociti autologhi coltivati</i>	Prodotto di ingegneria tissutale	Riparazione di difetti sintomatici a tutto spessore della cartilagine del ginocchio (grado III e IV della scala outerbridge modificata) di 3-20 cm <sup>2</sup> in pazienti adulti con scheletro maturo.
<b>Provenge</b>	<i>Cellule mononucleari autologhe del sangue periferico che includono un minimo di 50 milioni di cellule cd54+ autologhe attivate con fosfatasi acida prostatica fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi</i>	Terapia cellulare	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.
<b>Holoclar</b>	<i>Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali</i>	Prodotto di ingegneria tissutale	Trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave (definito dalla presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea in almeno due quadranti, con coinvolgimento della parte centrale della cornea e grave compromissione dell'acuità visiva), unilaterale o bilaterale, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici. Per la biopsia sono necessari almeno 1 - 2 mm <sup>2</sup> di tessuto limbare non danneggiato.
<b>Imlygic</b>	<i>Talimogene laherparepvec</i>	Terapia genica	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.
<b>Strimvelis</b>	<i>Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana</i>	Terapia genica	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.
<b>Zalmoxis</b>	<i>Cellule T allogene geneticamente modificate con un vettore retrovirale che codifica per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervosa (ΔLNGFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)</i>	Terapia cellulare	Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio.

Decisione commissione europea	Marketing authorization (procedura centralizzata)	Azienda	Orphan designation	Prime	Stato (attivo/ritirato)	Stato (attivo/ritirato)
05/10/09	Autorizzazione standard	TiGenix NV	NO	NO	Ritirato	Ritirato
25/10/12	Autorizzazione in circostanze eccezionali	uniQure biopharma B.V.	SÌ	NO	Ritirato	Ritirato
27/06/13	Autorizzazione standard	Vericel Denmark ApS	NO	NO	Ritirato	Ritirato
06/09/13	Autorizzazione standard	Dendreon UK Ltd	NO	NO	Ritirato	Ritirato
17/02/15	Autorizzazione condizionata	Holostem Terapie Avanzate s.r.l.	SÌ	NO	Attivo	Attivo
16/12/15	Autorizzazione standard	Amgen Europe B.V.	NO	NO	Attivo	Attivo
26/05/16	Autorizzazione standard	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	SÌ	NO	Attivo	Attivo
18/08/16	Autorizzazione condizionata	MolMed SpA	SÌ	NO	Ritirato	Ritirato

Legenda: ○ ATMP rimborsati, ○ ATMP non rimborsati, ○ Estensione di indicazione.

Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
<b>Spherox</b>	<i>Sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice</i>	Prodotto di ingegneria tissutale	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 <sup>2</sup> negli adulti.
<b>Alofisel</b>	<i>Darvadstrocel</i>	Terapia cellulare	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.
<b>Kymriah</b>	<i>Tisagenlecleucel</i>	Terapia genica (CAR-T)	Trattamento di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi, con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule b, refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.</li> <li>• pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica</li> </ul>
<b>Yescarta</b>	<i>Axicabtagene ciloleucel</i>	Terapia genica (CAR-T)	Trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare recidivante o refrattario in seguito a due o più linee di terapia sistemica. Trattamento di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti adulti con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica</li> <li>• Pazienti adulti con linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule b (PMBCL) refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica</li> </ul> Trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) refrattario o recidivante dopo tre o più linee di terapia sistemica. Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma a cellule B di alto grado con ricaduta entro 12 mesi o refrattari.
<b>Luxturna</b>	<i>Voretigene neparvovec</i>	Terapia genica	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.
<b>Zynteglo</b>	<i>Betibeglogene autotemcel</i>	Terapia genica	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta Talassemia Trasfusione-Dipendente (TDT) che non hanno un genotipo $\beta^0/\beta^0$ , 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.

Decisione commissione europea	Marketing authorization (procedura centralizzata)	Azienda	Orphan designation	Prime	Stato (attivo/ritirato)	Stato (attivo/ritirato)
10/07/17	Autorizzazione standard	CO.DON AG	NO	NO	Attivo	Attivo
23/03/18	Autorizzazione standard	Takeda Pharma A/S	SÌ	NO	Attivo	Attivo
23/08/18	Autorizzazione standard	Novartis Europharm Limited	SÌ	SÌ	Attivo	Attivo
23/08/18						
29/04/22						
23/08/18	Autorizzazione standard	Kite Pharma EU B.V./Gilead	SÌ	SÌ	Attivo	Attivo
23/08/18						
28/06/22						
17/10/22						
22/11/18	Autorizzazione standard	Novartis Europharm Limited	SÌ	NO	Attivo	Attivo
29/05/19	Autorizzazione condizionata	bluebird bio (Netherlands) B.V.	SÌ	SÌ	Ritirato	Ritirato

Legenda: ○ ATMP rimborsati, ○ ATMP non rimborsati, ○ Estensione di indicazione.

Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
<b>Zolgensma</b>	<i>Onasemnogene abeparvovec</i>	Terapia genica	Trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti con peso fino a 13,5 kg e diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio nei primi sei mesi di vita, oppure diagnosi SMA 5q (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a tre copie del gene SMN2).
<b>Tecartus</b>	<i>Brexucabtagene autoleucl</i>	Terapia genica (CAR-T)	<p>Trattamento di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Pazienti adulti di età uguale o maggiore ai 26 anni affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule b recidivante o refrattaria</li> </ul>
<b>Libmeldy</b>	<i>Atidarsagene autotemcel</i>	Terapia genica	<p>Trattamento della Leucodistrofia Metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia,</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Skysona</b>	<i>Elivaldogene autotemcel</i>	Terapia genica	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).
<b>Abecma</b>	<i>Idcabtagene vicleucl (ide-cel)</i>	Terapia genica (CAR-T)	<p>Trattamento di 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.</p> <p>Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario (RRMM) che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD-38 e hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia per Abecma.</p>
<b>Breyanzi</b>	<i>Lisocabtagene maraleucl (liso-cel)</i>	Terapia genica (CAR-T)	<p>Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), dopo due o più linee di terapia sistemica.</p> <p>Trattamento in seconda linea (2L) di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B (LBCL) con intenzione di trapianto (TI).</p>

Decisione commissione europea	Marketing authorization (procedura centralizzata)	Azienda	Orphan designation	Prime	Stato (attivo/ritirato)	Stato (attivo/ritirato)
18/05/2020	Autorizzazione condizionata	Novartis Gene Therapies EU Limited	Sì	Sì	Attivo	Attivo
14/12/20	Autorizzazione condizionata	Kite Pharma EU B.V./GileadA	Sì	Sì	Attivo	Attivo
06/09/22						
17/12/20	Autorizzazione standard	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Sì	NO	Attivo	Attivo
16/07/21	Autorizzazione standard	bluebird bio (Netherlands) B.V.	Sì	Sì	Ritirato	Ritirato
18/08/21	Autorizzazione condizionata	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Sì	Sì	Attivo	Attivo
19/03/24						Attivo
04/04/22	Autorizzazione standard	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	NO	Sì	Attivo	Attivo
28/04/23						Attivo

Legenda: ○ ATMP rimborsati, ○ ATMP non rimborsati, ○ Estensione di indicazione.

Nome commerciale	ATMP	Classificazione ATMP	Indicazione
<b>Carvykti</b>	<i>Ciltacabtagene autoleuvel (cilta-cel)</i>	Terapia genica (CAR-T)	<p>Trattamento di 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.</p> <p>Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario, che hanno ricevuto almeno 1 terapia precedente, compreso un farmaco imidico immunomodulatore (IMiD) e un inibitori del proteasoma (PI), hanno dimostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia e sono refrattari alla terapia lenalidomide per CARVYKTI.</p>
<b>Upstaza</b>	<i>Eladocogene exuparovec</i>	Terapia genica	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi clinica, molecolare e geneticamente confermata di deficit di L-aminoacido decarbossilasi aromatica (AADC) con un fenotipo grave.
<b>Roctavian</b>	<i>Valoctocogene roxaparovec</i>	Terapia genica	Trattamento dell'emofilia A grave (deficit congenito di fattore VIII) in pazienti adulti senza anamnesi di inibitori del fattore VIII e senza anticorpi rilevabili anti-virus adeno-associato del sierotipo 5 (AAV5).
<b>Ebvallo</b>	<i>Tabelecleucel</i>	Terapia cellulare	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni con malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr (EBV+ PTLD) recidivata o refrattaria, che hanno ricevuto almeno una terapia precedente.
<b>Hemgenix</b>	<i>Etranacogene dezaparovec</i>	Terapia genica	Trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX.
<b>Casgevy</b>	<i>Exagamglogene autotemcel</i>	Terapia cellulare	<p>Trattamento di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti di età pari o superiore a 12 anni con <math>\beta</math>-talassemia trasfusione-dipendente (<i>transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassemia</i>, TDT) per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (<i>haematopoietic stem cell</i>, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (<i>human leukocyte antigen</i>, HLA) compatibile.</li> <li>• pazienti di età pari o superiore a 12 anni con anemia falciforme (<i>sickle cell disease</i>, SCD) severa con crisi vaso-occlusive (<i>vaso-occlusive crises</i>, VOC) ricorrenti, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile.</li> </ul>
<b>Durveqtix</b>	<i>Fidanacogene elaparovec</i>	Terapia genica	Trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX.

Decisione commissione europea	Marketing authorization (procedura centralizzata)	Azienda	Orphan designation	Prime	Stato (attivo/ritirato)	Stato (attivo/ritirato)
25/05/22	Autorizzazione condizionata	Janssen-cilag international NV	Sì	Sì	Attivo	Attivo
19/04/24						Attivo
20/07/22	Autorizzazione in circostanze eccezionali	PTC Therapeutics International Limited	Sì	NO	Attivo	Attivo
24/08/22	Autorizzazione condizionata	BioMarin International Limited	Sì	NO	Attivo	Attivo
16/12/22	Autorizzazione in circostanze eccezionali	Pierre Fabre Medicament	Sì	Sì	Attivo	Attivo
20/02/23	Autorizzazione condizionata	CSL Behring GmbH	Sì	Sì	Attivo	Attivo
09/02/24	Autorizzazione condizionata	Vertex Pharmaceutical (Ireland) Limited	Sì	Sì	Attivo	Attivo
09/02/24						Attivo
24/07/24	Autorizzazione condizionata	Pfizer Europe MA EEIG	Sì	Sì	Attivo	Attivo

Legenda: ○ ATMP rimborsati, ○ ATMP non rimborsati, ○ Estensione di indicazione.

## 2.1.2 ATMP RITIRATI

Non ci sono variazioni rispetto al 2023 per quanto riguarda gli ATMP ritirati dal commercio, rimanendo a quota 7 come descritto nella **Tabella 2.2**.

Allo stesso modo, nell'ultimo anno nessuna terapia è stata ritirata durante la valutazione del CAT prima che quest'ultimo potesse esprimere il giudizio finale.

**TABELLA 2.2** • ATMP ritirati durante la valutazione CAT (Al 31/08/2024)

ATMP	DATA INIZIO VALUTAZIONE CAT	DATA RITIRO	PRINCIPIO ATTIVO	AZIENDA	INDICAZIONE
<b>Advexin</b>	06/09/2007*	17/12/08	Contusugene ladenovec	Introgen Therapeutics	Sindrome di Li-Fraumeni
<b>CLG</b> (contusugene ladenovec Gendux)	02/07/2008*	12/06/2009	Contusugene ladenovec	Introgen Therapeutics	Neoplasie della testa e del collo
<b>Cerepro</b>	04/10/2005*	08/03/10	Sitimogene ceradenovec	Ark Therapeutics	Glioma operabile
<b>Raligize</b>	18/04/18	10/07/18	Axalimogene filolisbac	Advaxis	Neoplasie della cervice uterina
<b>Luxceptar</b>	23/05/18	06/11/19	Cellule T vitali modificate	Kiadis Pharma	GvHD in caso di hHSCT per neoplasie ematologiche maligne ad alto rischio
<b>Roctavian**</b>	22/01/20	04/11/2020	Valoctocogene roxaparovec	BioMarin International Limited	Emofilia A
<b>Artobend</b>	09/09/20	18/11/2020	Condrociti umani autologhi espansi in vitro	Tetec Tissue Engineering Technologies AG	Riparazione dei difetti della cartilagine del ginocchio
<b>Sitoiganap</b> (detta anche Gliovac)	07/10/20	11/05/22	Cellule tumorali inattivate di glioma autologo e allogeneico e lisato di cellule tumorali inattivate di glioma autologo e allogeneico	Epitopoietic Research Corporation-Belgium (E.R.C.)	Glioma
<b>Lumevoq</b>	02/12/20	20/04/23	Lenadogene nolparovec	GenSight Biologics S.A.	Neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)

\*Data prima riunione CAT non disponibile, si riporta la data di sottomissione della domanda di valutazione.

\*\*Roctavian ha sottomesso una nuova richiesta di approvazione nel luglio del 2021 ed ha ottenuto la *Marketing Authorization* nell'agosto 2022.

### 2.1.3. GLI ATMP IN VALUTAZIONE DA PARTE DEL CAT

Al *cut-off* del 31/08/2024 gli ATMP in corso di valutazione da parte del CAT sono 5:

- ☑ beremagene geperpavec (EMEA/H/C/006330), che ha ottenuto designazione orfana e PRIME per il trattamento di pazienti affetti dalla nascita da epidermolisi bollosa distrofica (DEB) con mutazione(i) nel gene della catena alfa 1 del collagene di tipo VII (COL7A1);
- ☑ condrociti articolari autologhi derivati da cartilagine, espansi *in vitro* (EMEA/H/C/004594) per la riparazione di difetti sintomatici, localizzati e a tutto spessore della cartilagine dell'articolazione del ginocchio di grado III o IV;
- ☑ mozafancogene autotemcel (EMEA/H/C/005537), che ha ottenuto designazione orfana e PRIME per il trattamento di pazienti pediatrici con anemia di Fanconi di tipo A;
- ☑ obecabtagene autoleucel (EMEA/H/C/005907) ha ottenuto designazione orfana e PRIME per il trattamento di pazienti con leucemia linfoblastica acuta (ALL) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria;
- ☑ dorocubicel/cellule CD34 derivate dal cordone ombelicale allogeniche, non espanse (EMEA/H/C/005772) ha ottenuto designazione orfana e PRIME per il trattamento di pazienti adulti con neoplasie ematologiche.

Inoltre, due nuovi ATMP hanno presentato il dossier ad EMA per iniziare l'*iter* approvativo; tuttavia, alla data del *cut-off*, la valutazione da parte del CAT non era ancora stata avviata:

- ☑ delandistrogene moxeparvovec per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne;
- ☑ lifileucel per il trattamento del melanoma avanzato.

**TABELLA 2.3** • ATMP attualmente in valutazione CAT (al 31/08/2024)

ATMP	Tipologia	Azienda	Indicazione
<b>Beremagene geperpavec</b>	Terapia Genica	Krystal Biotech Netherlands B.V.	Trattamento di pazienti affetti da epidermolisi bollosa distrofica (DEB) con mutazione/i nel gene della catena alfa 1 del collagene di tipo VII (COL7A1)
<b>Condrociti articolari derivati da cartilagine autologa, espansi in vitro</b>	Ingegneria Tissutale	TETEC Tissue Engineering Technologies AG	Riparazione di difetti cartilaginei sintomatici, localizzati, a tutto spessore dell'articolazione del ginocchio di grado III o IV
<b>Mozafancogene autotemcel</b>	Terapia cellulare	Rocket Pharmaceuticals B.V.	Trattamento di pazienti pediatrici affetti da Anemia Fanconi di tipo A
<b>Obecabtagene autoleucl</b>	Terapia cellulare	Autolus GmbH	Trattamento di pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria
<b>Cellule CD34- derivate da cordone ombelicale allogenico, non espanse</b>	Ingegneria Tissutale	Cordex Biologics	Trattamento di pazienti adulti con neoplasie ematologiche

## 2.2 LE TERAPIE AVANZATE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

L'accesso e il rimborso degli ATMP rappresentano una sfida complessa a livello europeo, con significative variazioni tra i diversi paesi. Nonostante l'approvazione con parte dell'EMA per i Paesi UE, le politiche di accesso e rimborso rimangono una prerogativa nazionale. Questo sottocapitolo si propone di offrire una panoramica dettagliata della situazione nei cinque dei maggiori mercati europei: Italia, Francia, Germania, Spagna e Regno Unito, quest'ultimo non più soggetto al controllo dell'EMA dopo la Brexit.

In particolare, l'analisi si articola in due sezioni: la prima presenta una visione d'insieme dello stato attuale di accesso e rimborso degli ATMP nei Paesi selezionati, attraverso una tabella comparativa; la seconda illustra i sistemi di valutazione per l'accesso (prezzo, rimborso ed altre condizioni di accesso) in ciascun paese.

## 2.2.1 STATO DI ACCESSO DEGLI ATMP NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

La **Tabella 2.4** offre una panoramica dettagliata dello stato di accesso e rimborso delle terapie avanzate nei cinque principali mercati europei considerati.

**TABELLA 2.4** • Lo stato di accesso degli ATMP nei cinque principali Paesi Europei

ATMP					
<b>Holoclar</b> <i>cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali</i>	MEA (Payment by result)	SMR importante (solo per pazienti che rientrano in determinati criteri di selezione) ASMR IV	Procedura medica NUB 4	Non imborso	MEA (Target di popolazione ristretto e PAS - sconto)
<b>Imlygic</b> <i>talimogene laherparepvec</i>	Richiesta di rimborso non sottomessa	Richiesta di rimborso non sottomessa	Nessun beneficio aggiunto NUB 1	Non imborso	Simple PAS: sconto
<b>Strimvelis</b> <i>frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana</i>	Innovatività piena (scaduta) MEA (Payment by result)	Richiesta di rimborso non sottomessa	No valutazione AMNOG (prezzo non definito)	Richiesta di rimborso non sottomessa	HST
<b>Spherox</b> <i>sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice</i>	Classe C	Richiesta di rimborso non sottomessa	Procedura medica	Richiesta di rimborso non sottomessa	Target di popolazione ristretto e simple PAS: sconto
<b>Alofisel</b> <i>darvadstrocel</i>	Classe C	SMR importante (solo per pazienti che rientrano in determinati criteri di selezione) ASMR IV	Beneficio aggiunto non quantificabile NUB 1	Rimborsato (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell'outcome clinico)	Non raccomandato
<b>Kymriah</b> <i>tisagenlecleucel</i>	Innovatività piena (scaduta) MEA (Payment at result) per le indicazioni DLBCL e ALL (revocato all'approvazione dell'estensione di indicazione per FL) Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR IV per DLBCL ASMR III per ALL	Beneficio aggiunto non quantificabile Outcome-based MEA con alcune assicurazioni NUB 1	MEA (Payment at result per entrambe le indicazioni)	Cancer Drugs Funds (simple PAS: sconto)
<b>Yescarta</b> <i>axicabtagene ciloleucel</i>	Innovatività piena (scaduta) MEA (Payment at result) per tutte le indicazioni (revocato alla rinegoziazione) Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR III	Beneficio aggiunto non quantificabile Outcome-based MEA con alcune assicurazioni NUB 1	MEA (Payment at result per entrambe le indicazioni)	Cancer Drugs Funds (simple PAS: sconto)

ATMP					
<b>Luxturna</b> <i>voretigene neparvovec</i>	Innovatività piena. Sconto e MEA (tetto di prodotto)	SMR importante ASMR II (importante)	Beneficio aggiunto importante NUB 1	Tetto di spesa biennale	HST <i>Simple PAS</i> : sconto
<b>Zolgenmsa</b> <i>onsemnogene abepaevovec</i>	Innovatività piena (scaduta) Rimborso su indicazione ristretta Sconto e MEA ( <i>Payment at result</i> : pagamento annuale per 5 anni) revocato alla rinegoziazione	SMR importante (solo per pazienti che rientrano in determinati criteri di selezione) ASMR III/IV (moderato/assente)	Beneficio aggiunto non quantificabile NUB 1	Accordo di prezzo (criteri di eleggibilità ristretta e rivalutazione sulla base dell' <i>outcome</i> clinico)	HST <i>Simple PAS</i> : sconto
<b>Tecartus</b> <i>brexucabtagene autoleuvel</i>	Innovatività piena Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR III (moderato)  Indicazione ristretta per LLA	Beneficio a ggiunto non quantificabile NUB 1	Non rimborsato	<i>Cancer Drugs Fund</i> MAA e sconto per MCL MAA per ALL
<b>Libmeldy</b> <i>atidarsagene autotemcel</i>	Innovatività piena Sconto obbligatorio	SMR importante (solamente per i bambini asintomatici) ASMR III (moderato)  Non rimborsato per i bambini sintomatici benché ad uno stato precoce della malattia	Beneficio a ggiunto maggiore NUB 1	Non rimborsato	HST <i>Simple PAS</i> : conto
<b>Abecma</b> <i>idecabtagene vicleuvel</i>	Innovatività condizionata Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR IV (minore)	Nessun beneficio aggiunto NUB 1	Non rimborsato	Mancata sottomissione del <i>Dossier</i> di HTA al NICE
<b>Breyanzi</b> <i>lisocabtagene maraleuvel</i>	Innovatività non concessa Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR III (moderato)	Nessun beneficio aggiunto per 3L: DLBCL, PMBCL, FL3B  Beneficio aggiunto maggiore per 2L: HGBCL, DLBCL, PMBCL, FL3B NUB 1	In valutazione AEMPS	Mancata sottomissione del <i>Dossier</i> di HTA al NICE
<b>Carvykti</b> <i>ciltacabtagene autoleuvel</i>	In valutazione	SMR importante ASMR V Ritirato dal mercato per mancato accordo sul prezzo	Beneficio non quantificabile NUB 1	Non rimborsato	<i>Evidence submission</i> ritirata da parte dell'azienda

ATMP					
<b>Upstaza</b> <i>eladocogene exuparvovec</i>	Innovatività piena Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR III (moderato)	Beneficio non quantificabile NUB 1	Non rimborsato	HST Simple PAS: sconto
<b>Roctavian</b> <i>valoctocogene roxaparvovec</i>	Innovatività condizionata Sconto obbligatorio	SMR importante ASMR V (assente)	Beneficio non quantificabile NUB 1	Non rimborsato (richiesti dati di efficacia e sicurezza addizionali)	In valutazione
<b>Ebvallo</b> <i>tabelecleucel</i>	In valutazione	SMR importante ASMR IV (minore)	Beneficio non quantificabile NUB 1	Rimborsato	Mancata sottomissione del <i>Dossier</i> di HTA al NICE
<b>Hemgenix</b> <i>etranacogene dezaparvovec</i>	In valutazione	SMR importante ASMR IV (minore)	Beneficio non quantificabile NUB 1	Non rimborsato	MAA (raccolta dati supplementari + sconto)
<b>Casgevvy</b> <i>exagamglogene autotemcel</i>	In valutazione	In valutazione	Procedura AMNOG in corso NUB 41	In valutazione AEMPS	<i>Innovative Medicines Fund</i> MAA
<b>Durveqtix</b> <i>fidanacogene elaparvovec</i>	Richiesta di rimborso non sottomessa	Richiesta di rimborso non sottomessa	Procedura AMNOG in corso	In valutazione AEMPS	In valutazione

**Legenda:** ○ ATMP rimborsati, ○ ATMP non rimborsati, ○ ATMP in valutazione.

**Acronimi:** AEMPS = *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, Agenzia spagnola per i medicinali e i prodotti sanitari; ALL = *Acute lymphoblastic leukemia*, leucemia linfoblastica acuta; AMNOG = *Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz*, Atto sulla Riforma del Mercato per i Medicinali; ASMR = *Amélioration du Service Médical Rendu*, Miglioramento del servizio medico reso; CAA = *Commercial Access Agreement*, Accordo di accesso commerciale; CPR = Comitato Prezzi e Rimborso; CTS = Commissione Tecnico-Scientifica; DLBCL = *Diffuse Large B-cell Lymphoma*, Linfoma diffuso, a grandi cellule B; FL3B = *Follicula Lymphoma Grade 3B*, Linfoma follicolare di grado 3B; HGBCL = *High-Grade B-cell Lymphoma*, Linfoma a cellule B di alto grado; HST = *Highly Specialized Technologies*, Tecnologie altamente specialistiche; MAA = *Managed Access Agreement*, Accordo di accesso condizionato; MCL = *Mantle Cell Lymphoma*, Linfoma a cellule mantellare; MEA = *Managed Entry Agreement*, Accordo di accesso condizionato; NICE = *National Institute for Health and Care Excellence*, Istituto nazionale per l'eccellenza sanitaria e assistenziale Servizio sanitario nazionale del Regno Unito; NUB = *Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode*, Nuovo esame/procedura; PAS = *Patient Access Scheme*, Schema di accesso per il paziente; PMBCL = *Primary mediastinal large B cell lymphoma*, Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B; SMR = *Service médical rendu*, Servizio medico reso.

La Germania è il paese con il maggior numero di ATMP attualmente rimborsati (17), grazie al sistema di accesso che permette la disponibilità e il rimborso immediati dei nuovi farmaci e l'avvio della procedura AMNOG, che prevede una valutazione comparativa e la negoziazione di uno sconto sul prezzo liberamente determinato dalle imprese al lancio.

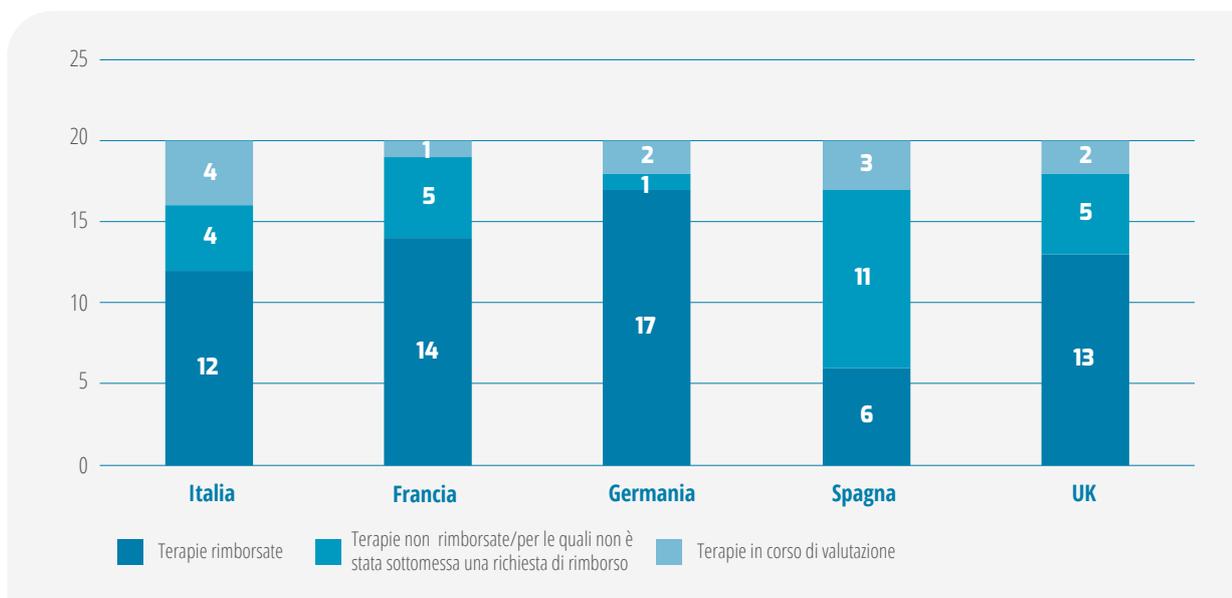
All'estremo opposto si trova la Spagna, con 6 terapie rimborsate, e diverse per le quali non è stata nemmeno avanzata una richiesta di rimborso. Questo potrebbe indicare barriere significative nel processo di accesso al mercato spagnolo determinato da importanti vincoli di *budget*, o una strategia più selettiva nell'allocazione delle risorse sanitarie.

Il Regno Unito si distingue per avere il maggior numero di terapie in corso di valutazione (3), oltre a un solido numero di terapie già rimborsate (13).

In Francia 14 terapie sono rimborsate 5 non sono rimborsate ed una terapia è in fase di valutazione.

In Italia 12 sono terapie rimborsate, 4 non sono rimborsate e 4 sono in fase di valutazione.

**FIGURA 2.1** • Sintesi dello stato di rimborso/disponibilità degli ATMP nei mercati europei considerati



In generale, si osserva grande variabilità nelle decisioni di rimborso tra i diversi paesi. Alcuni ATMP si sono aperti la strada in molteplici mercati, godendo di un accesso diffuso, mentre altri si trovano di fronte a ostacoli significativi, arrivando a non essere rimborsati in uno o più paesi. Questa eterogeneità nelle politiche di accesso e rimborso riflette le differenze nelle politiche di accesso e, almeno in parte, nelle risorse disponibili e nelle priorità che viene data nell'uso di tali risorse pubbliche. Tali disparità si riflettono in differenze importanti di accesso, almeno in termini di disponibilità di terapie rimborsate, e, quindi, di equità.

Un altro aspetto degno di nota è l'ampio ricorso a strumenti di accesso condizionato (*Managed Entry Agreements, MEA*). Si tratta di accordi finalizzati a gestire l'accesso a *terapie* caratterizzate da un elevato rischio finanziario (legato all'incertezza della dimensione della popolazione *target* e dell'alto costo unitario del trattamento) e clinico (dovuto al frequente lancio precoce di tali terapie con evidenze incerte sulla variabilità e, soprattutto, la durabilità degli effetti). Tuttavia, si nota una tendenza generale verso una minore applicazione di questi accordi, con l'eccezione del Regno Unito, che continua a farne un uso estensivo anche per le terapie raccomandate più di recente.

La valutazione dei farmaci ai fini dell'accesso rivela infine alcune differenze di posizionamento. In Italia, gran parte degli ATMP ha ottenuto innovatività piena o condizionata. In Francia il *ranking* attribuito al beneficio incrementale (*ASMR - Amélioration du Service Médical Rendu*) degli ATMP è spesso minore o moderato. In Germania le terapie analizzate attraverso il processo AMNOG (*Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, Atto sulla Riforma del Mercato per i Medicinali*), hanno spesso ottenuto una valutazione di beneficio (incrementale) non quantificabile, data la natura degli studi pivotali con cui ATMP sono stati approvati. D'altra parte, gli ospedali hanno ottenuto la possibilità di richiedere l'accesso a risorse aggiuntive per ge-

stire l'impatto organizzativo delle terapie (sistema NUB = *Neue Untersuchungs und Behandlungsmethode*, Nuovo esame/procedura), essendo gran parte degli ATMP classificati come NUB1.

## 2.2.2 PERCORSI DI ACCESSO E VALUTAZIONE DELLE NUOVE TECNOLOGIE NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

### 2.2.2.1 REGNO UNITO

La *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) è l'ente regolatore responsabile di garantire che i farmaci, i dispositivi medici e i componenti del sangue utilizzati nel Regno Unito siano sicuri ed efficaci per i pazienti. Si tratta di un'agenzia esecutiva del Ministero della Salute e dell'Assistenza Sociale del Regno Unito e opera in modo indipendente dal governo.

Sono 4 le agenzie che valutano il rapporto clinico e di costo-efficacia di nuovi farmaci e tecnologie: il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) in Inghilterra, lo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) in Scozia, l'*All-Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) in Galles e il *Northern Ireland Medicines Management and Advisory Committee* (MMAC) in Irlanda del Nord. In questa sede, essendo la più rilevante, verrà approfondito il processo di valutazione del NICE.

Il NICE utilizza i QALY (*Quality-Adjusted Life Year*, Anni di vita aggiustati secondo la qualità) come metrica fondamentale per valutare l'efficacia clinica e il rapporto di costo-efficacia dei farmaci rispetto alle terapie alternative disponibili. Questo approccio costituisce la base per le raccomandazioni del NICE e le successive decisioni di prezzo e rimborso.

Quando il NICE formula una raccomandazione positiva verso un farmaco, il NHS (*National Health Service*) e l'azienda farmaceutica avviano la negoziazione del prezzo che si basa su una soglia di costo per QALY generalmente compresa tra 20.000 e 30.000 sterline. Tale soglia, tuttavia, non rappresenta un limite assoluto ma piuttosto un parametro di riferimento flessibile <sup>(1)</sup>. Nel 2022 sono stati introdotti i *disease severity modifiers*, che consentono di ponderare la soglia di costo per QALY per i trattamenti di patologie gravi. Questi modificatori permettono di innalzare la soglia, facilitando l'approvazione e la disponibilità di terapie più costose ma essenziali per patologie moderate o severe. Nonostante la loro potenziale grande utilità, i *disease severity modifiers* sono attualmente poco utilizzati <sup>(2)</sup>, e questo è diventato uno dei temi più dibattuti nel Regno Unito sollevando interrogativi sull'efficacia del sistema nel garantire l'accesso a trattamenti innovativi per patologie gravi.

In generale, il NICE, prevede tre tipi di valutazione dei farmaci: *Single Technology Appraisal* (STA), *Multi Technology Appraisal* (MTA) e *Fast Track Appraisal* (FTA).

Il processo STA viene utilizzato dal NICE per valutare le nuove tecnologie, o per le estensioni di licenza di prodotti esistenti, e, di solito, l'intero processo richiede circa 9-11 mesi per concludersi. Tale processo prevede una revisione sistematica delle prove cliniche ed economiche presentate dal titolare della tecnologia, che viene condotta da un centro accademico indipendente, e termina con la pubblicazione delle raccomandazioni prodotte dal NICE <sup>(3)</sup>. Il processo MTA è simile a quello STA, ma valuta più trattamenti per la medesima condizione medica <sup>(4)</sup>.

Per la valutazione di tecnologie altamente specializzate per il trattamento di patologie rare viene utilizzato un particolare tipo di STA, ovvero, il processo di *Highly Specialized Technology* (HST). Affinché un trattamento possa beneficiare del percorso HST, devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

- ✓ malattia classificata come molto rara in Inghilterra (1 persona su 50.000);
- ✓ non più di 300 individui in Inghilterra soddisfano i criteri per l'indicazione autorizzata, e non più di 500 in tutte le indicazioni;
- ✓ la tecnologia è destinata ai casi in cui la malattia riduce significativamente l'aspettativa di vita o diminuisce gravemente la qualità della vita;
- ✓ non sono disponibili altre opzioni di trattamento adeguate, oppure si prevede che la tecnologia fornisca notevoli vantaggi rispetto alle opzioni di trattamento attuali <sup>(5)</sup>.

Molte delle terapie avanzate attualmente disponibili sul mercato sono state sottoposte a questo particolare tipo di valutazione. Ciò sottolinea l'importanza di questo processo per l'introduzione di trattamenti innovativi, in particolar modo per malattie rare.

Il processo di FTA, invece, viene utilizzato per valutare una nuova tecnologia, quando questa soddisfa, uno dei seguenti criteri:

- ✓ il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) è inferiore a 10.000 sterline per QALY;
- ✓ l'ICER più plausibile è probabilmente inferiore a 20.000 sterline per QALY guadagnato e difficilmente superiore a 30.000 sterline;
- ✓ il confronto dei costi rispetto alle tecnologie già raccomandate dimostra benefici per la salute pubblica.

Se il processo di valutazione accelerata darà esito positivo, i commissari del NHS si impegneranno a finanziare le tecnologie entro 30 giorni dalla pubblicazione dell'esito <sup>(1)</sup>.

In caso di incertezza sull'efficacia di un prodotto, vengono utilizzati i MEA, il cui obiettivo è quello di raccogliere ulteriori evidenze per affrontare le incertezze. L'accordo per la raccolta dei dati è sviluppato in collaborazione con il titolare del farmaco ed è progettato per la durata minima necessaria a raccogliere dati sufficienti per risolvere eventuali incertezze, fino a un massimo di 5 anni. L'accordo delinea i ruoli e le responsabilità di tutte le parti interessate, la popolazione di pazienti eleggibili, i tipi di valutazioni cliniche da condurre e i dati da raccogliere e analizzare. Al termine del periodo di accesso condizionato, le evidenze vengono riesaminate e le linee guida aggiornate per confermare o smentire la raccomandazione al trattamento.

I trattamenti in regime di accesso condizionato sono garantiti attraverso due fonti di finanziamento, il *Cancer Drugs Fund* (CDF) e l'*Innovative Medicines Fund* (IMF), ciascuno con un budget annuale di 340 milioni di sterline. Il CDF è una fonte di finanziamento per i trattamenti antitumorali, mentre l'IMF sostiene un accesso più rapido a promettenti trattamenti non oncologici <sup>(6)</sup>.

Sebbene i processi sopradescritti creino una certa flessibilità nel sistema britannico, potrebbero non essere sempre appropriati per affrontare le sfide uniche poste dagli ATMP dato che non sono stati progettati specificamente per questo scopo e non sorprende, quindi, che presentino diversi limiti.

FIGURA 2.2 • Processi di valutazione e rimborso utilizzati per gli ATMP in Inghilterra (Cut-off 31/12/2023)<sup>(7)</sup>

	APPROCCIO	DESCRIZIONE	NUMERO DI ATMP
PROCESSI DI VALUTAZIONE DEL NICE	<b>Single Technology Appraisal (STA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Processo di <i>routine</i> del NICE per la valutazione dell'efficacia e dei costi di una singola tecnologia per una singola indicazione</li> <li>Raccomanda nuovi farmaci sulla base del rapporto incrementale costo-efficacia</li> </ul>	<b>6</b> Raccomandati per l'uso di routine
	<b>Highly Specialised Technologies programme (HST)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progettato per essere utilizzato in circostanze eccezionali per il trattamento di malattie ultra-rare</li> <li>Fornisce un approccio più flessibile e una soglia di costo-efficacia più elevata rispetto al processo STA</li> </ul>	<b>5</b> Raccomandati per l'uso di routine
FONDI PER ACCESSO CONDIZIONATO	<b>Cancer Drug Fund (CDF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fornisce l'accesso a nuovi e promettenti trattamenti antitumorali attraverso accordi di accesso condizionato, mentre si raccolgono ulteriori prove per affrontare l'incertezza clinica</li> </ul>	<b>3</b> Raccomandati per l'uso all'interno del CDF
	<b>Innovative Medicines Fund (IMF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>È come il CDF ma per i trattamenti promettenti non oncologici</li> </ul>	<b>1</b> Raccomandato per l'uso all'interno dell'IMF

**Nota:** axicabtagene ciloleucel, è stato incluso nel numero di ATMP sia per il processo CDF che per il processo STA, in quanto ha un'indicazione sia nella commissione di routine che nel CDF. L'indicazione di routine è stata precedentemente raccomandata per l'uso nel CDF.

Il processo STA valuta i costi e i benefici per la salute a lungo termine e questa è sicuramente un vantaggio per gli ATMP, che hanno il potenziale di offrire benefici per tutta la vita, ma i cui costi sono definiti in un orizzonte temporale di breve durata. D'altra parte, la soglia *standard* di costo per QALY utilizzata dal NICE (*cf supra*) fatica a cogliere i benefici più ampi apportati da queste terapie. Pertanto, il processo HST, offrendo una maggiore flessibilità nei requisiti di evidenza e nell'approccio alla gestione dell'incertezza, sembra essere il più idoneo alla valutazione della complessità degli ATMP, seppur limitato alle malattie ultra-rare. Durante il processo HST per l'*assessment* di una terapia, la soglia (che può variare da 100.000 a 300.000 sterline) viene stabilita in base al numero di QALY aggiuntivi guadagnati, basandosi quindi esclusivamente sul miglioramento terapeutico apportato. In particolare <sup>(8)</sup>:

- QALY addizionali ≤ 10: determinano un QALY *weight* di 1 e quindi la soglia massima sarà di 100.000 sterline;
- QALY addizionali da 11 a 29: determinano un QALY *weight* compreso tra 1 e 3 quindi la soglia massima sarà data dal peso moltiplicato per 100.000 sterline;
- QALY addizionali ≥ 30: determinano un QALY *weight* di 3 e quindi la soglia massima sarà di 300.000 sterline.

L'inserimento di una terapia nel CDF o nel IMF rappresenta un approccio iniziale di gestione dell'incertezza clinica, favorendo la raccolta di ulteriori evidenze nella pratica clinica. Tuttavia, questi meccanismi, pur offrendo un sostegno iniziale, presentano anche delle limitazioni. Si riscontrano infatti delle difficoltà nella replicazione dell'infrastruttura per la raccolta di ulteriori dati ed essendo limitati ai termini temporali dell'accesso condizionato, rappresentano un rischio finanziario per le aziende farmaceutiche che, in caso di mancata raccomandazione finale da parte del NICE, potrebbero essere costrette a sostenere i costi dei trattamenti iniziati durante il periodo di accesso condizionato.

In prospettiva, queste sfide sono destinate ad aumentare di complessità, considerando l'evoluzione prevista del settore: si prospetta infatti un incremento significativo sia nel numero di terapie disponibili che nell'ampiezza della popolazione eleggibile per questi trattamenti.

### 2.2.2.2 SPAGNA

L'assistenza sanitaria in Spagna, analogamente all'Italia, è decentralizzata: il Ministero della Salute (*Ministerio de Sanidad, Mds*) è responsabile della definizione della politica sanitaria generale e del coordinamento con i governi regionali, mentre le comunità autonome (*Comunidades Autónomas, CC. AA.*) sono responsabili dell'attuazione e della gestione dei servizi sanitari nei rispettivi territori. Inoltre, il Ministero della Salute, attraverso il Comitato interministeriale per la determinazione dei prezzi dei farmaci e dei prodotti sanitari (*Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios, CIPM*) determina le condizioni di prezzo e rimborso, mentre le comunità autonome sono responsabili del finanziamento dei farmaci approvati, senza un *budget* specifico per ciascuno di essi <sup>(9)</sup>.

La valutazione HTA (*Health Technology Assessment, Valutazione delle tecnologie sanitarie*) delle nuove tecnologie è, invece, affidata alla Direzione Generale del Portafoglio Comune dei Servizi del Sistema Sanitario Nazionale e della Farmacia (*Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, DGCBSNSF*), organo governativo del Ministero della Salute <sup>(10)</sup>.

Anche in Spagna non esiste un processo *ad hoc* per la richiesta di rimborso degli ATMP - ad eccezione degli ATMP di fabbricazione non industriale regolati dal Regio Decreto 477/2014 del 13 giugno <sup>(11)</sup>. Pertanto, per ottenere il rimborso, gli ATMP seguono il medesimo processo di valutazione degli altri farmaci: il titolare dell'immissione in commercio presenta un *dossier* P&R all'Agenzia Spagnola dei Medicinali e dei Dispositivi Medici (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS*), che assegna il farmaco a un gruppo terapeutico e ne determina lo *status* (ad esempio solo ospedaliero o per malattie croniche). L'output finale dell'Agenzia è tipicamente un Rapporto sul Posizionamento Terapeutico (*Informe de Posicionamiento Terapéutico, IPT*) che si concentra su:

- efficacia e sicurezza del farmaco;
- natura della malattia;
- opzioni terapeutiche disponibili;
- popolazione di pazienti che possono beneficiare del trattamento.

Lo sviluppo dell'IPT segue la ricezione del parere positivo del CHMP e la richiesta, da parte delle aziende titolari, di commercializzare il prodotto in Spagna <sup>(12)</sup>. Alle richieste delle aziende farmaceutiche vengono assegnate priorità diverse, con un sistema a punti, stabilite utilizzando i seguenti criteri:

- ✓ *place in therapy* (copre il *gap* terapeutico nella patologia grave = 10 punti; copre il *gap* terapeutico nella patologia non grave= 5 punti; non copre il *gap* terapeutico= 0 punti);
- ✓ potenziale beneficio clinico incrementale rispetto alle alternative terapeutiche finanziate (sì = 10 punti; solo in un sottogruppo di pazienti = 5 punti; no = 0 punti);
- ✓ beneficio clinico simile, ma con un profilo di sicurezza migliore rispetto alle alternative finanziate, che contribuisce a migliorare gli esiti (sì = 5 punti; no = 0 punti);
- ✓ nuove indicazioni per farmaci già finanziati e commercializzati (sì = 10 punti; no = 0 punti);
- ✓ potenziale interesse generale per il Servizio Sanitario Nazionale in merito alle alternative terapeutiche finanziate: scala da 0 (nessuna rilevanza) a 20 punti (elevata rilevanza).

Ad ogni farmaco verrà assegnata una priorità in base al punteggio ricevuto, tenendo conto in primo luogo del punteggio e in secondo luogo (in caso di parità) della data di ricezione dell'intenzione di immissione sul mercato. Sulla base di queste classifiche di priorità verrà poi creato un programma di valutazione <sup>(13)</sup>.

Il processo di valutazione si articola attraverso la collaborazione di due gruppi principali che lavorano in parallelo e con compiti specifici.

Il Gruppo di Valutazione Terapeutica si occupa dell'analisi clinica del farmaco ed è responsabile della sezione terapeutica dell'IPT. Questo gruppo integra competenze dall'AEMPS e dalla DGCBSNSF con il contributo di esperti provenienti dalle diverse Comunità Autonome, garantendo una prospettiva nazionale completa. Parallelamente, il Gruppo di Valutazione Economica si concentra sull'analisi dell'impatto economico del farmaco. Composto principalmente da membri della DGCBSNSF, questo gruppo beneficia anch'esso dell'apporto delle Comunità Autonome, assicurando una valutazione economica contestualizzata alle realtà regionali <sup>(14)</sup>. Il processo segue tempistiche precise: 20 giorni lavorativi sono allocati per la valutazione clinica, mentre 10 giorni sono destinati all'analisi economica. In conformità con le direttive europee, l'intero *iter* valutativo non deve superare i 180 giorni <sup>(15)</sup>, bilanciando così accuratezza e tempestività.

**TABELLA 2.5** • Sintesi dei gruppi di valutazione delle tecnologie sanitarie in Spagna

	Valutazione terapeutica	Valutazione economica
<b>Obiettivo</b>	Elaborazione della sezione terapeutica del rapporto di posizionamento terapeutico (IPT)	Sviluppo della componente economica dell'IPT
<b>Composizione</b>	Esperti AEMPS Esperti DGCBSNSF	Esperti DGCBSNSF
<b>Supporto</b>	Rappresentanti CC.AA.	Rappresentanti CC.AA.
<b>Tempistiche</b>	20 giorni lavorativi	10 giorni lavorativi

Nel caso in cui un farmaco riceva un'indicazione positiva, è ammissibile al rimborso e il CIPM effettua una revisione per valutare il rapporto costo-efficacia, l'impatto sul bilancio e la popolazione *target*. Al contrario, se un farmaco riceve un'indicazione negativa, il titolare può scegliere di fissare liberamente il prezzo del farmaco, ma in questo caso, il Servizio Sanitario non provvede al rimborso e il costo sarebbe totalmente a carico dei pazienti.

Sebbene non esista una soglia di costo-efficacia ufficialmente definita, diversi studi suggeriscono soglie implicite di disponibilità a pagare che variano da 4.585 a 171.476 euro per QALY, con una media di 22.000-25.000 euro. Il costo del trattamento viene determinato attraverso il metodo del "costo completo", che include i costi di ricerca e sviluppo, di produzione, commerciali e amministrativi. In generale, in Spagna le decisioni sono prevalentemente guidate dal *budget*, rendendo le analisi di costo-efficacia non vincolanti. Tale flessibilità nell'applicazione delle soglie di costo-efficacia e l'enfasi sul *budget* complessivo permettono una maggiore considerazione per terapie innovative e potenzialmente trasformative, anche se associate a costi elevati.

Dopo l'approvazione del P&R nazionale, le regioni e gli ospedali possono imporre ulteriori restrizioni o condurre HTA locali. Per i farmaci ad alto costo si può ricorrere ad accordi di accesso condizionato (*Acuerdos de Acceso Administrado*, AAA) e spesso, come politica di prezzo, viene utilizzata la comparazione con altri paesi (*reference pricing*), di cui i più comuni sono Francia, Germania e Regno Unito<sup>(10)</sup>. Ciò non avviene invece per i farmaci orfani che, nonostante siano comunque soggette alle regole di contenimento della spesa, sono esenti dal *reference pricing*<sup>(16)</sup>.

### Autorizzazione e uso degli ATMP di fabbricazione non industriale

L'autorizzazione all'uso degli ATMP di fabbricazione non industriale ne consente l'impiego in condizioni specifiche e garantisce che i farmaci soddisfino i necessari *standard* di qualità, sicurezza, efficacia, identificazione e informazione. Tuttavia, questi farmaci sono limitati all'ospedale che ha ottenuto l'autorizzazione e non possono essere esportati. L'autorizzazione stessa non è trasferibile e viene registrata in un *database* accessibile a diversi enti sanitari spagnoli. La procedura per ottenere l'autorizzazione prevede che il richiedente, in genere il direttore generale dell'ospedale in cui viene utilizzato il farmaco, fornisca informazioni complete sul farmaco. Queste includono dettagli sul produttore, la composizione del farmaco, i metodi di produzione, l'impatto ambientale, le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni, le reazioni avverse, il dosaggio, la conservazione, le precauzioni per lo smaltimento, i metodi di controllo e i risultati dei test. Inoltre, la domanda deve riguardare i sistemi di farmacovigilanza, la conformità etica per gli studi clinici condotti al di fuori dell'Unione Europea, le schede tecniche e le prove di autorizzazione del produttore <sup>(11)</sup>.

La richiesta di autorizzazione è soggetta a un processo gestito dall'AEMPS. Questo comprende una revisione iniziale di 10 giorni e un periodo di valutazione completo di 210 giorni. L'autorizzazione, una volta concessa, è valida per un periodo iniziale di tre anni e può essere rinnovata per periodi successivi di cinque anni.

Un aspetto critico di questo quadro è l'istituzione di un sistema di tracciabilità da parte del titolare dell'autorizzazione. Questo sistema è progettato per tracciare ogni prodotto e le sue materie prime durante il loro ciclo di vita, garantendo la tracciabilità fino al paziente. Anche le responsabilità della farmacovigilanza ricadono sul titolare dell'autorizzazione, che deve segnalare eventuali reazioni avverse e presentare rapporti periodici sulla sicurezza. In circostanze eccezionali, l'AEMPS può autorizzare l'uso di questi farmaci per singoli pazienti, attenendosi a normative specifiche e garantendo il mantenimento degli *standard* di qualità, efficacia, sicurezza e informazione <sup>(17)</sup>. Questa eccezione non è stata quasi mai utilizzata e ad oggi, infatti, solo tre prodotti sono stati approvati secondo questa procedura <sup>(18)</sup>.

### 2.2.2.3 GERMANIA

Il sistema sanitario tedesco è decentralizzato e finanziato da una combinazione di contributi provenienti dall'assicurazione sanitaria obbligatoria (SHI), dall'assicurazione sanitaria privata (PHI) e dalla tassazione. Circa l'85% della popolazione è coperto grazie all'assicurazione sanitaria obbligatoria, con premi basati sul reddito. Il restante 15% della popolazione è coperto da un'assicurazione sanitaria privata, scelta in genere dai lavoratori a reddito più elevato, dai dipendenti pubblici o dai lavoratori autonomi.

Il sistema si basa, quindi, su un modello multi-pagatore e multi-*provider* che garantisce la copertura di quasi tutti i residenti.

Il sistema è strutturato intorno a tre componenti principali: l'assicurazione sanitaria pubblica (*Gesetzliche Krankenversicherung*, o GKV), l'assicurazione sanitaria privata (*Private Krankenversicherung*, o PKV) e i fornitori di servizi sanitari.

L'ente responsabile della definizione delle prestazioni coperte dall'assicurazione sanitaria legale e della definizione degli *standard* di qualità per i fornitori di assistenza sanitaria è il Comitato Federale Congiunto (*Gemeinsamer Bundesausschuss*, o G-BA).

Il processo di valutazione del farmaco è meglio conosciuto con l'acronimo tedesco AMNOG e regola la valutazione dei benefici dei nuovi prodotti. Ad eccezione dei farmaci orfani il cui beneficio è valutato direttamente dal G-BA, per tutti gli altri farmaci, il G-BA riceve il supporto dell'IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, Istituto per la qualità e l'efficienza nell'assistenza sanitaria), un istituto scientifico indipendente che valuta la qualità e l'efficienza di trattamenti, procedure e interventi medici finanziati dal G-BA.

Nel 2020 sono entrate in vigore delle modifiche legali e chiarimenti sulla procedura AMNOG. In particolare, per tutte le nuove terapie geniche e cellulari - ad eccezione dei prodotti tissutali biotecnologici - si è stabilita una valutazione anticipata dei benefici.

Una volta ottenuta la *Marketing Authorization* (MA) europea, le aziende farmaceutiche sono libere di fissare i propri prezzi per un periodo iniziale di 6 mesi (tempistica ridotta nel 2022 <sup>(19)</sup> rispetto alla precedente di 12 mesi) e i prezzi sono fissati in sede di negoziazione con il GKV basandosi sull'esito della valutazione del beneficio clinico aggiuntivo.

La concessione di tale beneficio avviene solo se il farmaco dimostra valore in almeno uno dei criteri chiave di valutazione:

- mortalità;
- morbidità;
- sicurezza;
- qualità della vita.

In generale, ad eccezione dei farmaci orfani, i dati per la valutazione del beneficio devono presentare un confronto con un comparatore appropriato precedentemente stabilito dal G-BA e la portata del beneficio aggiuntivo viene classificata secondo le seguenti categorie <sup>(20)</sup>:

- ✓ maggiore (*Erheblicher Zusatznutzen*): la nuova tecnologia sanitaria consente di ottenere un miglioramento rilevante, duraturo e precedentemente non raggiunto rispetto alla terapia di confronto. In particolare, si ottiene la guarigione dalla malattia, un prolungamento significativo della sopravvivenza, l'assenza a lungo termine di sintomi gravi o un'ampia riduzione degli effetti collaterali gravi;
- ✓ considerevole (*Beträchtlicher Zusatznutzen*): la nuova tecnologia sanitaria consente di ottenere un miglioramento significativo del beneficio rispetto alla terapia di confronto appropriata. In particolare, si valuta un'attenuazione dei sintomi gravi, un prolungamento moderato della vita, una riduzione rilevante degli effetti collaterali gravi o una riduzione significativa degli effetti collaterali in generale;
- ✓ minore (*Geringer Zusatznutzen*): questa categoria comprende le terapie che offrono un miglioramento aggiuntivo ma non significativo rispetto ai trattamenti esistenti. In particolare, si ottiene una riduzione dei sintomi non gravi della malattia o una riduzione rilevante degli effetti collaterali;
- ✓ non quantificabile (*Zusatznutzen nicht quantifizierbar*): questa categoria comprende farmaci che offrono un beneficio terapeutico aggiuntivo che non può essere adeguatamente quantificato dai dati scientifici a disposizione e quindi non può essere confrontato con i trattamenti esistenti;
- ✓ nessun beneficio aggiuntivo o beneficio scarso (*Kein Zusatznutzen*): questa categoria comprende i farmaci che si ritiene non offrano alcun beneficio terapeutico aggiuntivo rispetto ai trattamenti esistenti;
- ✓ inferiore (*Geringerer Nutzen*): quando il beneficio è minore rispetto a quello della terapia di confronto.

Si segnala che per definizione, i farmaci orfani apportano sempre un beneficio – seppur non quantificabile. Quindi i criteri nessun/scarso ed inferiore beneficio aggiuntivo non sono applicabili a questi medicinali.

La maggior parte degli ATMP approvati sono classificati come medicinali orfani, e pertanto sono spesso caratterizzati dall'assenza di un comparatore adeguato, da un numero esiguo di pazienti trattati e da un'autorizzazione frequentemente accelerata. Queste caratteristiche limitano la disponibilità di prove robuste, portando spesso a una classificazione del beneficio aggiuntivo come "non quantificabile". La classificazione del beneficio clinico può dipendere significativamente anche dalla scelta degli *endpoint* nello studio clinico, indipendentemente dalla presenza di un comparatore: infatti, studi clinici ben progettati, che utilizzano *endpoint* significativi in termini di mortalità, morbilità e qualità della vita, hanno dimostrato di poter fornire evidenze convincenti dell'efficacia di queste terapie ottenendo un riconoscimento adeguato del beneficio clinico.

In ogni caso, per far fronte all'incertezza che spesso caratterizza queste valutazioni, il G-BA può determinare una rivalutazione obbligatoria dopo un periodo di tempo prestabilito – generalmente da 1 a 3 anni – durante il quale il titolare è tenuto a raccogliere ulteriori dati utili alla rivalutazione. In alternativa, la revisione del beneficio aggiuntivo rispetto alla terapia di confronto appropriata può essere effettuata solo quando la soglia di vendita di 30 milioni di euro è stata superata negli ultimi dodici mesi di calendario. In tal caso, il *dossier* dell'azienda farmaceutica viene valutato dall'IQWiG, seguendo lo stesso processo applicato a tutti i nuovi farmaci.

Come anticipato, l'esito di tale valutazione costituisce la base per le negoziazioni del prezzo tra il titolare e il GKV che, a differenza di altri Paesi, in Germania non sono legate a soglie di prezzo e non utilizza formalmente rapporti costo-efficacia come l'ICER.

Se i titolari e il GKV non trovano un accordo sul prezzo, il loro caso sarà sottoposto a un collegio arbitrale. Se dopo tre mesi ancora non si trova una soluzione, subentrerà il Ministero Federale della Salute (*Bundesministerium für Gesundheit*, BMG) e il prezzo potenziale sarà confrontato con i prezzi di 17 paesi europei.

La determinazione del prezzo da parte della Germania ha implicazioni su scala europea/internazionale poiché il prezzo tedesco è quello preso maggiormente come riferimento da altri paesi europei e non per la determinazione dei prezzi.

Gli ATMP sono prevalentemente farmaci ad uso ospedaliero, il che rende il loro sistema di finanziamento in Germania particolarmente complesso. Il processo di rimborso passa attraverso due fasi cruciali: l'approvazione del G-BA e la creazione di un pagamento extra-ospedaliero. Qualora un ATMP non fosse sufficientemente rimborsato o coperto dal sistema G-DRG (*German Diagnosis Related Groups*, Raggruppamenti omogenei di diagnosi tedeschi), come spesso accade per queste terapie innovative, è possibile richiedere un ulteriore rimborso economico chiamato NUB (*Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden*, Nuovo metodo diagnostico e terapeutico). Gli enti ospedalieri possono richiedere un NUB ogni anno per l'anno successivo, con domande da presentare da settembre fino al 31 ottobre all'Istituto tedesco per il sistema tariffale ospedaliero (*Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus*, InEK) e la domanda deve essere rinnovata annualmente fino a quando il costo del nuovo medicinale viene integrato nel sistema G-DRG, un processo che richiede almeno due anni.

Alla fine di gennaio dell'anno successivo, per ogni richiesta NUB, l'InEK assegna uno dei seguenti status <sup>(21)</sup>:

- Status 1 quando il metodo/servizio soddisfa i criteri dell'accordo NUB. Per questo servizio, l'accordo di una tariffa NUB ospedale-paziente è ammissibile; in questo caso, gli ospedali che hanno presentato la richiesta possono avviare trattative di compensazione con i *payer* nell'anno successivo;
- Stato 2 quando la pratica richiesta non soddisfa i criteri dell'accordo NUB. Non è consentito concordare un compenso nell'ambito del processo NUB;
- Stato 3 per l'identificazione delle pratiche che non è stato possibile elaborare completamente entro i termini stabiliti;
- Stato 4 quando le informazioni trasmesse in merito alla pratica richiesta non sono sufficienti. In singoli casi, possono essere concordati accordi di finanziamento specifici con l'ospedale;
- Stato 5 per le richieste pervenute dopo il 31 ottobre e che non contengono un servizio che includa la dispensazione di farmaci per terapie avanzate;
- Stato 11 nel momento in cui i metodi/servizi richiesti che soddisfano i criteri dell'accordo NUB dal momento dell'approvazione del farmaco utilizzato nel metodo/servizio richiesto;
- Stato 41 per le metodiche/servizi richiesti a cui viene attribuito lo stato 4 dal momento dell'approvazione del farmaco utilizzato nella metodica/servizio richiesto.

### 2.2.2.4 FRANCIA

Il sistema sanitario francese, noto come "*Sécurité Sociale*", è un sistema universale che fornisce copertura sanitaria a tutti i residenti in Francia. È finanziato tramite una combinazione di tasse e contributi sociali da parte di datori di lavoro e dipendenti. Per coprire i costi *out-of-pocket*, nonché le spese per cure dentistiche, uditive e visive, il 95% dei cittadini ha un'assicurazione integrativa.

In Francia, al momento non sono presenti meccanismi o disposizioni specifiche per la valutazione del prezzo e il rimborso delle Terapie avanzate, poiché procedure seguono le generalmente gli *iter standard* applicati agli altri farmaci. È tuttavia importante evidenziare che esistono diversi meccanismi di rimborso per i farmaci orfani, categoria che può includere alcuni ATMP. I medicinali orfani possono godere, infatti, di alcuni vantaggi nel processo di valutazione e negoziazione, come tempistiche di revisione accelerate o considerazioni particolari sul rapporto costo-efficacia, in virtù della rarità delle condizioni che mirano a trattare.

Il processo di valutazione delle tecnologie sanitarie Francia inizia con la presentazione di un *dossier* da parte dell'azienda farmaceutica, che viene poi valutato dal Comitato per la trasparenza (*Commission de la Transparence*, CT), ente che opera all'interno dell'Autorità nazionale francese per la salute (*Haute Autorité Santé*, HAS) e che determina il beneficio clinico e il rapporto costo-efficacia del farmaco. Dopo aver esaminato il *dossier* presentato dall'azienda farmaceutica e tutti i dati scientifici disponibili, il CT redige un parere scientifico che valuta l'effettivo miglioramento dei benefici.

Ogni farmaco viene valutato in base a due fattori:

- il suo effettivo beneficio clinico (SMR, *Service Médical Rendu*), che determina il livello di rimborso;
- il miglioramento del beneficio medico (ASMR - *Amélioration du service médical rendu*), che determina se sarà possibile ottenere un sovrapprezzo o se sarà necessario richiedere uno sconto.

Il processo SMR considera i seguenti fattori: gravità della condizione, efficacia ed effetti collaterali del farmaco, farmaco preventivo, curativo o sintomatico, confronto con altri trattamenti, rilevanza per la salute pubblica: gravità della malattia, prevalenza e *need* clinici; la valutazione ASMR, invece, misura il beneficio terapeutico apportato da un farmaco rispetto ai trattamenti disponibili per una determinata patologia. Valuta, cioè, il valore aggiunto del farmaco in termini di efficacia e tolleranza e informa il prezzo finale di un medicinale.

L'ASMR viene quantificato in cinque livelli:

- maggiore (ASMR 1);
- significativo (ASMR 2);
- moderato (ASMR 3);
- minore (ASMR 4);
- nullo (ASMR 5).

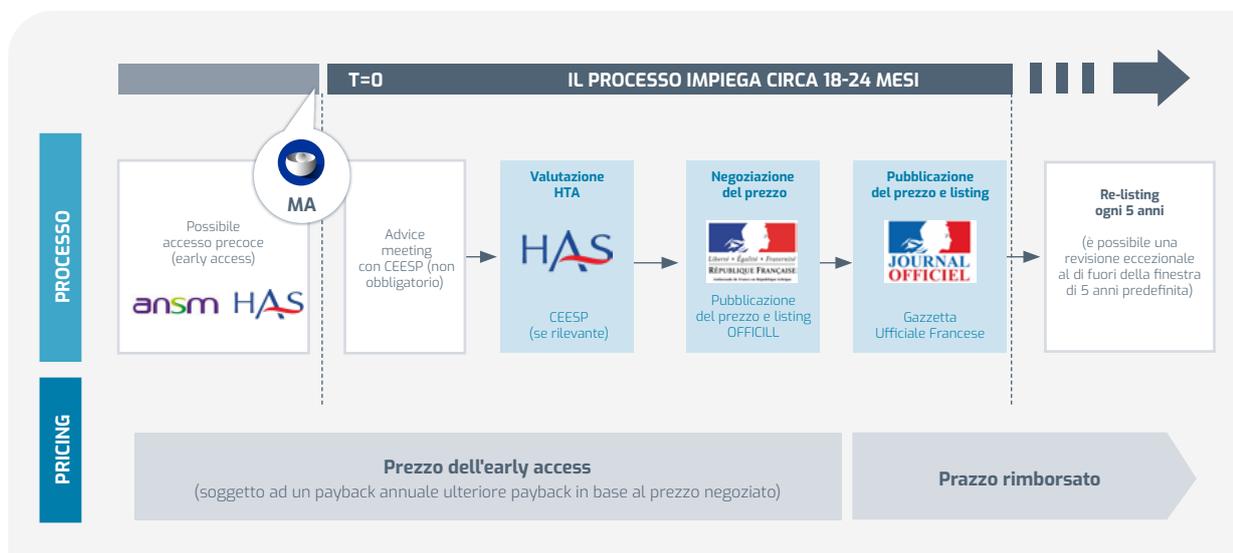
Se l'azienda farmaceutica richiede un valore terapeutico aggiunto almeno moderato (ASMR 3) e se dichiara che la spesa sia superiore a €20 milioni di euro, è necessaria un'analisi da parte della Commissione per la valutazione economica e della salute pubblica (*Commission d'évaluation économique et de santé publique*, CEESP), la quale è responsabile della valutazione dell'efficacia in termini di costi e dell'impatto sul bilancio.

Il CEESP emette un parere farmaco-economico, che viene inviato al Comitato per la determinazione dei prezzi dei prodotti sanitari (*Comité économique des produits de santé*, CEPS), per guidare le negoziazioni sui prezzi di questi prodotti da parte del CEPS. Il parere economico è indipendente da quello emesso dal CT.

A questo punto, il Ministro della Salute prende la decisione finale sul rimborso e sul prezzo del farmaco e una volta concluse le negoziazioni, il prezzo concordato viene pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale <sup>(22)</sup>.

Nel 2021, è stato istituito un nuovo organo denominato Dipartimento di valutazione e accesso all'innovazione (*Direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation*, DEAI) per valutare le tecnologie sanitarie e la salute pubblica come parte del CEESP. Il DEAI è composto da quattro servizi: valutazione dei farmaci, valutazione dei dispositivi, valutazione delle procedure e valutazione della salute pubblica e dei vaccini, insieme a due unità di coordinamento per i dati *real-life* e il coordinamento medico-economico <sup>(23)</sup>. Inoltre, il *Groupe de Travail Économique* (Gruppo di lavoro economico, GTE) è un comitato ad hoc composto da esperti del CEESP in aggiunta al CEESP. Le sue responsabilità includono la convalida dell'analisi proposta degli elementi tecnici della valutazione, la discussione delle fonti di incertezza e l'identificazione dei punti chiave di discussione da proporre al CEESP <sup>(24)</sup>.

FIGURA 2.3 • Processo francese di rimborso dei farmaci



**Acronimi:** ANSM = *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, Agenzia nazionale per la sicurezza dei medicinali e dei prodotti sanitari; CEESP = *Commission d'évaluation économique et de santé publique*, Commissione francese per la valutazione economica e della salute pubblica; CEPS = *Comité économique des produits de santé*, Comitato francese per la determinazione dei prezzi dei prodotti sanitari; HAS = *Haute Autorité de Santé*, Autorità sanitaria francese; MA = *Marketing Authorization*, Autorizzazione all'immissione in commercio.

Una valutazione precoce da parte del CT è possibile per alcuni farmaci che soddisfano i seguenti criteri:

- una nuova opzione di trattamento per la condizione indicata in termini di classe terapeutica o di meccanismo d'azione,
- progresso terapeutico significativo previsto in termini di efficacia e/o tolleranza in base ai dati disponibili,
- patologia *target* con un elevato *unmet clinical need* e per la quale il trattamento non può essere ritardato.

Per qualsiasi farmaco che soddisfi questi criteri, come i farmaci orfani e come la maggior parte degli ATMP finora rimborsati, il CT può iniziare la sua valutazione non appena una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (*Autorisation de Mise sur le Marché*, AMM) viene presentata all'ANSM (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, Agenzia nazionale per la sicurezza dei medicinali e dei prodotti sanitari) o al CHMP. Tuttavia, il CT può emettere la sua decisione solo dopo la presentazione formale del *dossier* di rimborso dopo che l'AMM è stata concessa.

Durante la fase di accesso anticipato (*Accès précoce*)<sup>(25)</sup>, le aziende hanno la libertà di determinare autonomamente il prezzo dei farmaci o viene stabilita una tariffa fissa (per paziente), a meno che il farmaco non abbia già un prezzo in un'altra indicazione. Tuttavia, questi farmaci ad accesso anticipato sono soggetti a *clawback* annuali per ripiegare l'eccedenza tra il prezzo libero e il prezzo negoziato, con il rimborso determinato in base alle tariffe stabilite dalla legge. Tutti i farmaci in base a questi schemi vengono rimborsati al 100%.

Inoltre, rispetto al comune processo di rimborso attuato in Francia, per i farmaci orfani che raggiungono un ASMR almeno moderato (ASMR 3 o meno), oppure minore (ASMR 4) è riservata una maggiore flessibilità:

- nel primo caso (ASMR almeno 3), la base negoziale è definita usando i prezzi di riferimento internazionali (Germania, Spagna, Italia, Regno Unito), con la possibilità anche di un accordo *risk-sharing* di basato sulle prestazioni;
- nel secondo caso (ASMR 4), il prezzo di riferimento non è garantito e il prezzo negoziato non dovrebbe superare una soglia di €50 mila per paziente/anno, che si può raggiungere con sconti confidenziali o con degli accordi di prezzo volume, *cap*, etc<sup>(26, 27)</sup>.

Dal 2022<sup>(28)</sup> anche gli ATMP sono soggetti a valutazione economica da parte della HAS. In particolare, questo organo valuta le richieste dell'azienda in termini di impatto del prodotto sull'organizzazione delle cure, sulle pratiche professionali o sulle condizioni di assistenza ai pazienti, e prende in considerazione il fatturato previsto o effettivo dalle aziende che commercializzano il farmaco, nell'indicazione interessata dalla domanda. Per vendite del prodotto nell'indicazione in questione si intendono le vendite previste, tasse escluse, per il secondo anno di commercializzazione in caso di registrazione iniziale dell'indicazione e le vendite, tasse escluse, registrate nei 12 mesi precedenti la domanda di rinnovo della registrazione dell'indicazione.

Al momento della presentazione della domanda, l'azienda invia alla HAS le seguenti informazioni nel formato richiesto:

- ☑ una stima della spesa prevista per anno su 3 anni, nell'indicazione interessata, in caso di registrazione iniziale, o della spesa effettiva, nell'indicazione interessata, in caso di rinnovo della registrazione;
- ☑ una stima della popolazione prevista per anno su 3 anni, nell'indicazione interessata, in caso di registrazione iniziale, o della popolazione raggiunta per anno su 3 anni, nell'indicazione interessata, in caso di rinnovo della registrazione. Le informazioni inviate all'HAS, in particolare quelle relative alle vendite e alla popolazione raggiunta, devono corrispondere a quelle inviate al CEPS.

### 2.2.3 LE TERAPIE APPROVATE NEGLI STATI UNITI E LE DIFFERENZE CON L'EUROPA

Sebbene entrambe le autorità regolatorie europea e statunitense abbiano definito un quadro normativo specifico per accelerare lo sviluppo e l'accesso ai prodotti di terapia avanzata, emergono alcune differenze sia nella classificazione di tali prodotti che nel loro percorso approvativo.

Il *market access* per le terapie avanzate negli Stati Uniti è regolato principalmente dalla *Food and Drug Administration* (FDA), che funge da autorità centrale per l'approvazione. Il processo inizia con la sottomissione di una *Investigational New Drug* (IND) per autorizzare gli studi clinici, e successivamente, se i dati sono favorevoli, si passa alla *Biologics License Application* (BLA) per la commercializzazione.

Gli Stati Uniti dispongono di diversi meccanismi di accelerazione per facilitare l'approvazione degli ATMP. Tra questi, le designazioni di *Breakthrough Therapy* e *Regenerative Medicine Advanced Therapy* (RMAT) consentono alle aziende di beneficiare di interazioni più frequenti con la FDA e di una revisione più rapida, riducendo così i tempi di accesso per terapie innovative che rispondono a bisogni clinici insoddisfatti. Questo approccio offre una notevole flessibilità rispetto all'Europa, dove, sebbene l'EMA offra un percorso accelerato come la *PRIME Designation*, il livello di interazione e velocità di revisione non è sempre paragonabile alla flessibilità del sistema RMAT negli Stati Uniti. Negli Stati Uniti, i percorsi accelerati possono portare a tempi di revisione sensibilmente più brevi, rendendo il processo di accesso al mercato più fluido ed efficiente.

Un'altra differenza significativa riguarda la gestione del rimborso. Negli Stati Uniti, enti come il *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) svolgono un ruolo centrale nella determinazione del prezzo e delle condizioni di accesso. Il rimborso è influenzato dal sistema assicurativo misto (pubblico e privato), dove valutazioni di HTA vengono utilizzate per stabilire il valore clinico ed economico degli ATMP, prendendo in considerazione sia i costi che i benefici per la salute pubblica.

In Europa, invece, il CAT dell'EMA gestisce l'approvazione delle terapie avanzate, ma le decisioni relative al prezzo e al rimborso sono prese a livello nazionale da ogni singolo Stato membro. Ciò comporta una frammentazione del *market access*, con tempi e criteri di valutazione diversi da paese a paese. A differenza degli Stati Uniti, dove il processo è più centralizzato e integrato, in Europa le terapie avanzate spesso affrontano ritardi nella disponibilità effettiva per i pazienti, dovuti a negoziazioni nazionali complesse.

Infine, la principale discrepanza nella classificazione risiede nel fatto che l'FDA degli Stati Uniti considera le Cellule Progenitrici Ematopoietiche (*Hematopoietic Progenitor Cells*, HPC) come ATMP, mentre EMA non le classifica come prodotti di terapia avanzata. Tale esclusione si basa sul fatto che, secondo il re-

golamento CE 1394/2007, le HPC non sono soggette a manipolazioni sostanziali e mantengono la loro funzione originaria anche nella loro destinazione finale.

In sintesi, mentre il sistema statunitense si distingue per la sua centralizzazione e i percorsi accelerati che facilitano l'approvazione e l'accesso rapido agli ATMP, l'Europa rimane caratterizzata da un processo più frammentato, con variabili nazionali che possono influenzare significativamente i tempi di accesso delle terapie avanzate.

La tabella seguente riporta gli ATMP approvati dall'agenzia regolatoria statunitense. Ad oggi, 38 ATMP hanno ottenuto l'approvazione FDA, con una media di 388 giorni dalla sottomissione della richiesta alla decisione finale dell'agenzia regolatoria. Le terapie geniche costituiscono la maggioranza, con un totale di 19 terapie, di cui 6 sono prodotti CAR-T. Seguono 8 HPC, 7 terapie cellulari e 4 prodotti di ingegneria tissutale.

**TABELLA 2.6** • Terapie avanzate approvate dalla Food and Drug Administration secondo i riferimenti normativi statunitensi - *Public Health Services Act (PHSA), Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)*

ATMP	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
<b>Provenge</b> <i>sipuleucel-T</i>	Terapia Cellulare	29/04/10	Dendreon Corporation	Per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (refrattario agli ormoni) asintomatico o minimamente sintomatico.
<b>Laviv</b> <i>axficel-T</i>	Terapia Cellulare	20/06/11	Fibrocell Technologies, Inc.	Per migliorare l'aspetto delle rughe nasolabiali da moderate a gravi negli adulti.
<b>Gintuit</b> <i>Cheratinociti e fibroblasti in coltura allogena in collagene bovino</i>	Prodotto di Ingegneria Tissutale	09/03/12	Organogenesis Inc.	Per l'applicazione topica su un letto di ferita vascolare creato chirurgicamente nel trattamento delle condizioni mucogengivali negli adulti. Gintuit non è destinato a fornire una copertura radicolare.
<b>N/D</b> <i>HPC cord blood</i>	<i>Hematopoietic Progenitor Cells</i>	24/05/12	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi
<b>Ducord</b> <i>HPC cord blood</i>	<i>Hematopoietic Progenitor Cells</i>	03/10/12	Duke University School of Medicine	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
<b>Hemacord</b> <i>HPC cord blood</i>	<i>Hematopoietic Progenitor Cells</i>	10/11/12	New York Blood Center, Inc	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.

ATMP	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
<b>Allocord</b> <i>HPC cord blood</i>	<i>Hematopoietic Progenitor Cells</i>	30/05/13	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
<b>N/D</b> <i>HPC cord blood</i>	<i>Hematopoietic Progenitor Cells</i>	13/06/13	LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
<b>Imlygic</b> <i>talimogene laherparepvec</i>	Terapia Genica	27/10/15	Amgen Inc.	Per il trattamento locale di lesioni cutanee, sottocutanee e linfonodali non resecabili in pazienti con melanoma recidivo dopo un primo intervento chirurgico.
<b>N/D</b> <i>HPC cord blood</i>	<i>Hematopoietic Progenitor Cells</i>	28/01/16	Bloodworks B iologics	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
<b>Clevecord</b> <i>HPC cord blood</i>	<i>Hematopoietic Progenitor Cells</i>	01/09/16	Cleveland Cord Blood Center	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.
<b>Maci</b> <i>Condrociti autologhi coltivati su una membrana di collagene suino</i>	Prodotto di Ingegneria Tissutale	13/12/16	Vericel Corporation	Per la riparazione di lesioni cartilaginee sintomatiche singole o multiple a tutto spessore del ginocchio con o senza coinvolgimento osseo negli adulti. MACI è un prodotto di impalcatura cellulare autologa.

ATMP	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
<b>Kymriah</b> <i>tisagenlecleucel</i>	Terapia Genica (CAR-T)	30/08/17	Novartis Pharmaceuticals Corporation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per il trattamento di pazienti fino a 25 anni di età affetti da leucemia linfoblastica acuta (ALL) da precursori delle cellule B, refrattaria o in seconda o successiva recidiva</li> <li>Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivato o refrattario (r/r) dopo due o più linee di terapia sistemica, compresi il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato, il linfoma a cellule B di alto grado e il DLBCL derivante da linfoma follicolare. (01/05/2018)</li> <li>Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (FL) recidivato o refrattario (r/r) dopo due o più linee di terapia sistemica (27/05/2022)</li> </ul>
<b>Yescarta</b> <i>oxicabtagene ciloleucel</i>	Terapia Genica (CAR-T)	18/10/17	Kite Pharma Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, compresi il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato, il linfoma primario mediastinico a grandi cellule B, il linfoma a cellule B di alto grado e il DLBCL derivante da linfoma follicolare</li> <li>Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o che recidiva entro 12 mesi dalla chemioimmunoterapia di prima linea</li> </ul> <p>Axicabtagene ciloleucel non è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma primario del sistema nervoso centrale.</p>
<b>Luxturna</b> <i>voretigene neparvovec</i>	Terapia Genica	18/12/17	Spark Therapeutics, Inc.	Trattamento di pazienti affetti da distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.
<b>N/D</b> <i>HPC cord blood</i>	<i>Hematopoietic Progenitor Cells</i>	21/06/18	MD Anderson Cord Blood Bank	Per l'uso in procedure di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche da donatore non consanguineo in combinazione con un regime preparatorio appropriato per la ricostituzione ematopoietica e immunologica in pazienti con disturbi che colpiscono il sistema ematopoietico di natura ereditaria, acquisita o conseguenti a trattamenti mieloablativi.

ATMP	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
<b>Zolgensma</b> <i>onasemnogene apearovvec</i>	Terapia Genica	24/05/19	Novartis Gene Therapies, Inc.	Per il trattamento di pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni con Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di tipo 1 con mutazioni bi-alleliche nel gene del motoneurone 1 (SMN1).
<b>Tecartus</b> <i>brexucabtagene autoleucl</i>	Terapia Genica (CAR-T)	24/07/20	Kite Pharma, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per il trattamento di pazienti adulti con Linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario</li> <li>Per il trattamento di pazienti adulti con Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria (ALL) (01/10/2021)</li> </ul>
<b>Breyanzi</b> <i>lisocabtagene maraleucl (iso-cel)</i>	Terapia Genica (CAR-T)	05/02/21	Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company	Per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, incluso il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) non altrimenti specificato (compreso il DLBCL derivante da un linfoma indolente), il linfoma a cellule B di alto grado, il linfoma primario mediastinico a grandi cellule B e il linfoma follicolare di grado 3B.
<b>Abecma</b> <i>idecabtagene vicleucl (ide-cel)</i>	Terapia Genica (CAR-T)	26/03/21	Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante refrattario precedentemente trattati con almeno altre 3 terapie, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38.
<b>Stratagraft</b> <i>cheratinociti e fibroblasti cutanei in coltura allogeneica in collagene murino</i>	Prodotto di Ingegneria Tissutale	15/06/21	Stratatech Corporation	Per il trattamento di adulti con ustioni termiche contenenti elementi dermici intatti per i quali è clinicamente indicato un intervento chirurgico (ustioni profonde a spessore parziale).
<b>Rethymic</b> <i>Tessuto allogeneico di timo trasformato</i>	Prodotto di Ingegneria Tissutale	08/10/21	Enzyvant Therapeutics GmbH	Per la ricostituzione immunitaria in pazienti pediatrici con atimia congenita.
<b>Carvykti</b> <i>ciltacabtagene autoleucl (cilta-cel)</i>	Terapia Genica (CAR-T)	28/02/22	Janssen Biotech, Inc.	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante refrattario precedentemente trattati con almeno altre 3 terapie, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38.
<b>Zynteglo</b> <i>betibeglogene autotemcel</i>	Terapia Genica	17/08/22	bluebird bio, Inc	Per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con beta-talassemia che richiede trasfusioni di sangue regolari.

ATMP	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
<b>Skysona</b> <i>elivaldogene autotemcel</i>	Terapia Cellulare	16/04/22	Bluebird bio, Inc.	Per rallentare la progressione della disfunzione neurologica nei ragazzi di età compresa tra 4 e 17 anni con adrenoleucodistrofia cerebrale attiva (CALD) precoce.
<b>Hemgenix</b> <i>etranacogene dezapanovec-dtbb</i>	Terapia Genica	22/11/22	CSL Behring LLC	Trattamento di adulti affetti da emofilia B (deficit congenito del fattore IX) che: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Attualmente utilizzare la terapia profilattica con Fattore IX, o</li> <li>• Avere un'emorragia attuale o storica pericolosa per la vita, o</li> <li>• Presentano episodi emorragici spontanei gravi e ripetuti.</li> </ul>
<b>Adstiladrin</b> <i>nadofaragene fradenovec-vmg</i>	Terapia Genica	16/12/22	Ferring Pharmaceuticals A/S	Per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della vescica non muscolo-invasivo (NMIBC) non responsivo al <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> (BCG) ad alto rischio con carcinoma in situ (CIS) con o senza tumori papillari.
<b>Omisirge</b> <i>omidubicel-onlv</i>	Terapia Cellulare	17/04/23	Gamida Cell Ltd.	Da utilizzare negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni affetti da neoplasie ematologiche per i quali è previsto il trapianto di sangue del cordone ombelicale dopo condizionamento mieloablativo per ridurre il tempo necessario al recupero dei neutrofili e l'incidenza dell'infezione.
<b>Vyjuvek</b> <i>beremogene geperpovec-svdt</i>	Terapia Genica	19/05/23	Kyristol Biotech, Inc.	Per il trattamento delle ferite in pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da epidermolisi bollosa distrofica con mutazione/i nel gene della catena alfa 1 del collagene di tipo VII (COL7A1).
<b>Lantidra</b> <i>donisicel-lujn</i>	Terapia Cellulare	28/06/23	CellTrans Inc	il trattamento degli adulti con diabete di tipo 1 che non sono in grado di raggiungere l'obiettivo di HbA1c a causa degli attuali episodi ripetuti di grave ipoglicemia nonostante la gestione e l'educazione intensiva del diabete.
<b>Roctavian</b> <i>valoctogene roxapanovec-niox</i>	Terapia Genica	30/06/23	BioMarin Pharmaceutical Inc.	Indicato per il trattamento di adulti affetti da emofilia A grave (deficit congenito del fattore VIII con attività del fattore VIII <1 UI/dL) senza anticorpi preesistenti contro il sierotipo 5 del virus adeno-associato rilevati mediante un test approvato dalla FDA.
<b>Casgevvy</b> <i>exagamglogene Autotemcel (EXA-CE)</i>	Terapia Genica	08/12/23	Vertex Pharmaceuticals Inc	Trattamento dell'anemia falciforme (SCD) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con crisi vaso-occlusive ricorrenti (COV).

ATMP	Tipologia	Approvazione FDA	Azienda	Indicazione
<b>Lygenia</b> <i>lovotibegogene autotemcel</i> (lovo-cel)	Terapia Genica	08/12/23	Bluebird bio, Inc.	Trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da anemia falciforme e con una storia di eventi vaso-occlusivi (VOE).
<b>Elevidys</b> <i>delandistrogene moxeparanovec-rokl</i>	Terapia Genica	10/01/24	Sarepta Therapeutics, Inc.	Trattamento di pazienti pediatrici ambulatoriali di età compresa tra 4 e 5 anni affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD) con una mutazione confermata nel gene DMD.
<b>Amtagvi</b> <i>lifileucel</i>	Terapia Cellulare	16/02/24	lovanco Biotherapeutics, Inc.	Trattamento di pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico precedentemente trattati con un anticorpo bloccante PD-1 e, se positivo per la mutazione BRAF V600, un inibitore di BRAF con o senza un inibitore di MEK.
<b>Lenmeldy (Libmeldy)</b> <i>atidarsogene autotemcel</i>	Terapia Genica	18/03/24	Orchard Therapeutics	Trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica giovanile precoce (MLD) presintomatica tardiva infantile, precoce giovanile presintomatica o sintomatica precoce.
<b>Beqvez</b> <i>fidanacogene e laparvanovec-dakt</i>	Terapia Genica	25/04/24	Pfizer	Trattamento di pazienti adulti affetti da Emofilia B grave o moderatamente grave.
<b>Teceltra</b> <i>afamitresgene autoleucel</i>	Terapia Cellulare	01/08/24	Adaptimmune LLC	Trattamento di pazienti adulti affetti da sarcoma sinoviale non resecabile o metastatico sottoposti a chemioterapia precedente, positivi all'antigene HLA A*02:01P, -A*02:02P, -A*02:03P o -A*02:06P e il cui tumore esprime l'antigene MAGE-A4.

## 3. LE EVIDENZE SUI COSTI EVITATI NELLE ANALISI DI COSTO EFFICACIA DELLE TERAPIE AVANZATE

*A cura di Claudio Jommi*

La letteratura ed i precedenti Report di ATMP Forum hanno evidenziato diversi elementi critici nella valutazione delle terapie avanzate ai fini dell'accesso.

Tra questi la natura *one-shot* di tali trattamenti e la complessità di gestione per alcuni ATMP fanno sì che vi possa essere un importante squilibrio tra i costi emergenti di tali terapie, sostenuti nel breve periodo, e costi cessanti (o evitabili), che si realizzano nel medio-lungo periodo e generati:

- da una minore esposizione a trattamenti alternativi a ATMP, cronici o di più lunga durata;
- da un eventuale profilo rischio-beneficio più favorevole degli ATMP rispetto ai trattamenti alternativi con effetti sul percorso del paziente.

La letteratura ha quindi insistito molto sull'opportunità di dare un peso importante, nella valutazione degli effetti economici degli ATMP, alla costo-efficacia, oltre che all'impatto sulla spesa. La prima dovrebbe adottare, almeno in linea di principio, un orizzonte temporale di lungo periodo, possibilmente *lifetime*, incorporando quindi tutti gli effetti differenziali di due alternative terapeutiche per lo stesso problema di salute. Inoltre, essendo l'analisi di costo-efficacia focalizzata sugli obiettivi di efficienza allocativa, si dovrebbe guardare ad una prospettiva ampia dei costi emergenti e cessanti, fino all'inclusione degli effetti sulla società nel suo complesso. Questo secondo aspetto ha valenza di principio, in quanto la decisione di investire in un nuovo farmaco/tecnologia sanitaria deve considerare comunque la modalità di gestione delle risorse pubbliche. Non è un caso che alcuni paesi che utilizzano in modo sistematico l'analisi di costo-efficacia per le scelte di rimborsabilità non sempre chiedono l'adozione della prospettiva sociale. Ad esempio in Inghilterra viene adottata nella stima della costo-efficacia, la prospettiva del *National Health Service* e dei *Personal Social Services*, ovvero dei sistemi di salute e di sostegno sociale alle persone malate, in quanto sono i sistemi per i quali viene prevista una gestione unitaria del *budget*, mentre non consentono di includere gli effetti della perdita di produttività di pazienti e *caregiver* per effetto della malattia.

Scopo del presente capitolo è di analizzare gli studi di costo/efficacia disponibili pubblicamente, verificando l'effetto compensativo dei costi cessanti sui costi emergenti per gli ATMP. Per studi pubblici si intendono le evidenze scientifiche ed i documenti prodotti da soggetti istituzionali disponibili sui relativi siti. Le prime sono state estrapolate da banche dati (*Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science* e *Google Scholar*), utilizzando i nomi commerciali/del principio attivo di ATMP per i quali si sia concluso l'iter di negoziazione del prezzo e rimborso in Italia, insieme alle parole chiave "*economic evaluation*", "*cost-effectiveness*" e "*cost-utility*". I secondi sono stati ricavati dai siti dei principali soggetti pubblici che effettuano valutazioni critiche delle evidenze di costo-efficacia sottomesse dalle imprese e che strutturano tali revisioni in documenti di sintesi (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADHT, *National Institute for Health and Care Excellence* - NICE, *Haute Autorité de Santé* - HAS), nonché dal sito di ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*), soggetto *non-profit* attivo nell'ambito delle valutazioni comparative e, in particolare, delle analisi di costo-efficacia, negli Stati Uniti.

Per ogni *paper/report* sono stati estratti, oltre al farmaco:

- l'indicazione oggetto di analisi (indicazione per la quale è stato previsto il rimborso, che non necessariamente coincide con l'indicazione per la quale il farmaco è stato approvato);
- l'anno di pubblicazione dello studio e l'anno cui si riferiscono i costi unitari;
- il paese di riferimento;
- la fonte di finanziamento dello studio;
- la tipologia di comparatore (terapia *standard/best supportive care*) e, in caso il confronto sia stato fatto con terapia *standard*, la specifica della terapia;
- la prospettiva di analisi e la tipologia di costi considerati. Nel caso in cui venga adottata la prospettiva sanitaria vengono inclusi in genere tutti i costi diretti sanitari riferiti alle fasi di pre-trattamento, trattamento, *follow-up*, progressione ed eventuale palliazione. Negli studi in cui si adotta (anche) la prospettiva sociale, i costi inclusi sono diversi;
- l'orizzonte temporale in anni;
- la differenza nei QALY, tra ATMP e comparatore;
- la differenza nei costi complessivi, tra ATMP e comparatore, in valuta e convertita in Euro sulla base dei tassi di cambio medi annuali nell'anno di riferimento<sup>1</sup>;
- la differenza nei costi diversi dal trattamento, tra ATMP e comparatore, in valuta e convertita in Euro sulla base dei tassi di cambio medi annuali nell'anno di riferimento (cfr. nota *supra*);
- l'incidenza della differenza nei costi diversi dal trattamento, tra ATMP e comparatore sul differenziale dei costi complessivi. Se tale incidenza è negativa, significa che gli ATMP generano un risparmio al netto del costo terapia. Un'incidenza positiva misura la proporzione con cui i costi diversi dal trattamento generano un incremento di costo complessivo;
- il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) in valuta e convertito in Euro sulla base dei tassi di cambio medi annuali nell'anno di riferimento;
- alcune altre caratteristiche dello studio: modello adottato per l'estrapolazione dei dati nel lungo periodo; tipologia di analisi di sensibilità/conduzione di una PSA (*Probabilistic Sensitivity Analysis*); tasso di attualizzazione di costi e benefici.

Per i risultati degli studi (QALY, costi, ICER) sono stati riportati solo i dati relativi al caso-base e non quelli di scenari alternativi o analisi di sensibilità. In caso di utilizzo di indicatori di beneficio multipli (ad esempio, oltre ai QALY, gli anni di vita salvati) vengono riportati solo gli ICER riferiti ai QALY. Nel caso di report pubblici con revisione delle stime di impresa da parte dei soggetti pubblici, vengono riportati i dati rivisti.

A seguire vengono illustrati in sintesi i risultati dell'analisi, con un quadro complessivo delle evidenze. Alla fine del capitolo viene riportato il *database* completo al netto di alcune voci, disponibili su richiesta ad ATMP Forum.

1. <https://tassidicambio.bancaditalia.it/terzevalute-wf-ui-web/timeSeries> (ultima data di accesso, 16 Settembre 2024). Non si è invece proceduto a capitalizzare i costi al 2024, in quanto gli studi fanno riferimento ad anni relativamente recenti, anni peraltro caratterizzati da una variazione marcata degli indici di prezzo, aspetto che renderebbe la capitalizzazione poco robusta.

Gli studi di costo-efficacia estratti si riferiscono a 9 ATMP di cui 8 rimborsati in Italia ed 1 in Classe C (Alofisel). Gli studi sono 37, con una media di 4 studi per farmaco ed i valori ICER riportati sono 53, con una media di circa 6 per farmaco: gli studi possono riportare valori diversi di ICER, in quanto riferiti a Paesi diversi o per entrambe le prospettive di analisi dei costi (sanitaria e sociale) o per indicazioni diverse. Kymriah, Luxturna, Tecartus e Yescarta sono gli ATMP con la maggiore numerosità di valori di ICER estratti da letteratura.

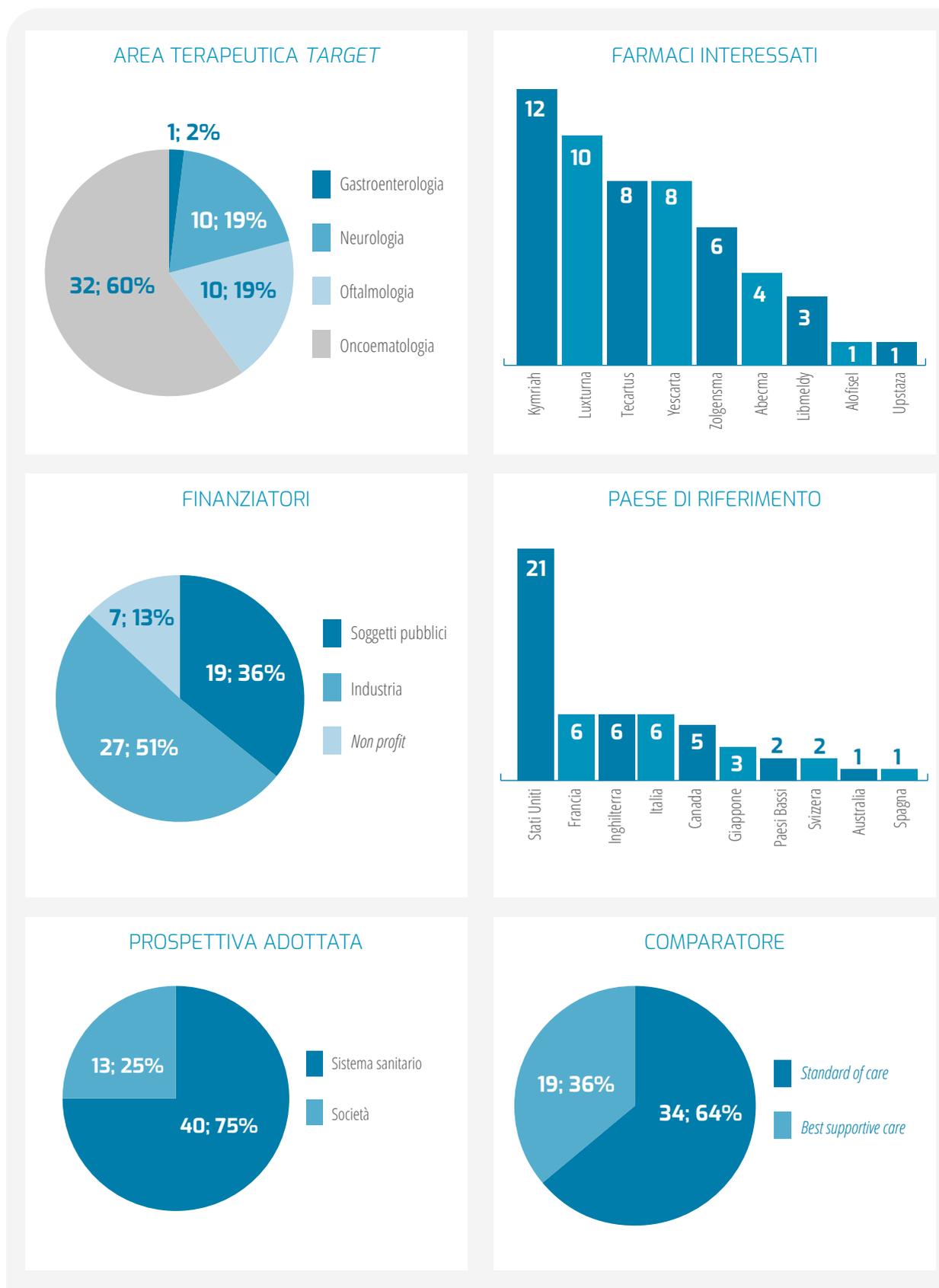
Gran parte delle indicazioni sono oncologiche (60% dei dati riportati); patologie dell'occhio (Luxturna) e dell'apparato neurologico (Libmeldy e Zolgensma) sono gli altri ambiti di interesse. La quota maggiore degli studi sono stati condotti negli Stati Uniti, seguiti da Inghilterra, Francia ed Italia. Tra i principali Paesi Europei, non vi sono dati per la Germania.

Solo 9 studi su 37 includono la prospettiva sociale (5 riportano i dati di costo e di ICER per entrambe le prospettive; 4 studi sono stati condotti solo nella prospettiva della società); il 75% degli ICER riportati sono stati elaborati nella prospettiva del sistema sanitario.

In genere le analisi di costo-efficacia sono effettuate *lifetime* o, comunque con un orizzonte temporale di lungo periodo. Nel 64% dei casi l'ATMP è stato confrontato con lo *standard of care*: si tratta spesso di chemioterapie utilizzate per l'indicazione (oncologica) analizzata, anche se non necessariamente rimborsate per tale indicazione. Nel 36%, non essendoci alcuna alternativa terapeutica, si è fatto riferimento alla migliore terapia di supporto (*best supportive care*).

Il 51% degli studi è stato sponsorizzato dall'industria, il 36% da revisioni di evidenza trasmesse dall'industria da parte di soggetti pubblici (AIFA, CADHT, HAS, NICE), ed il 13% da studi promossi da soggetti non profit (ICER) (**Figura 3.1**).

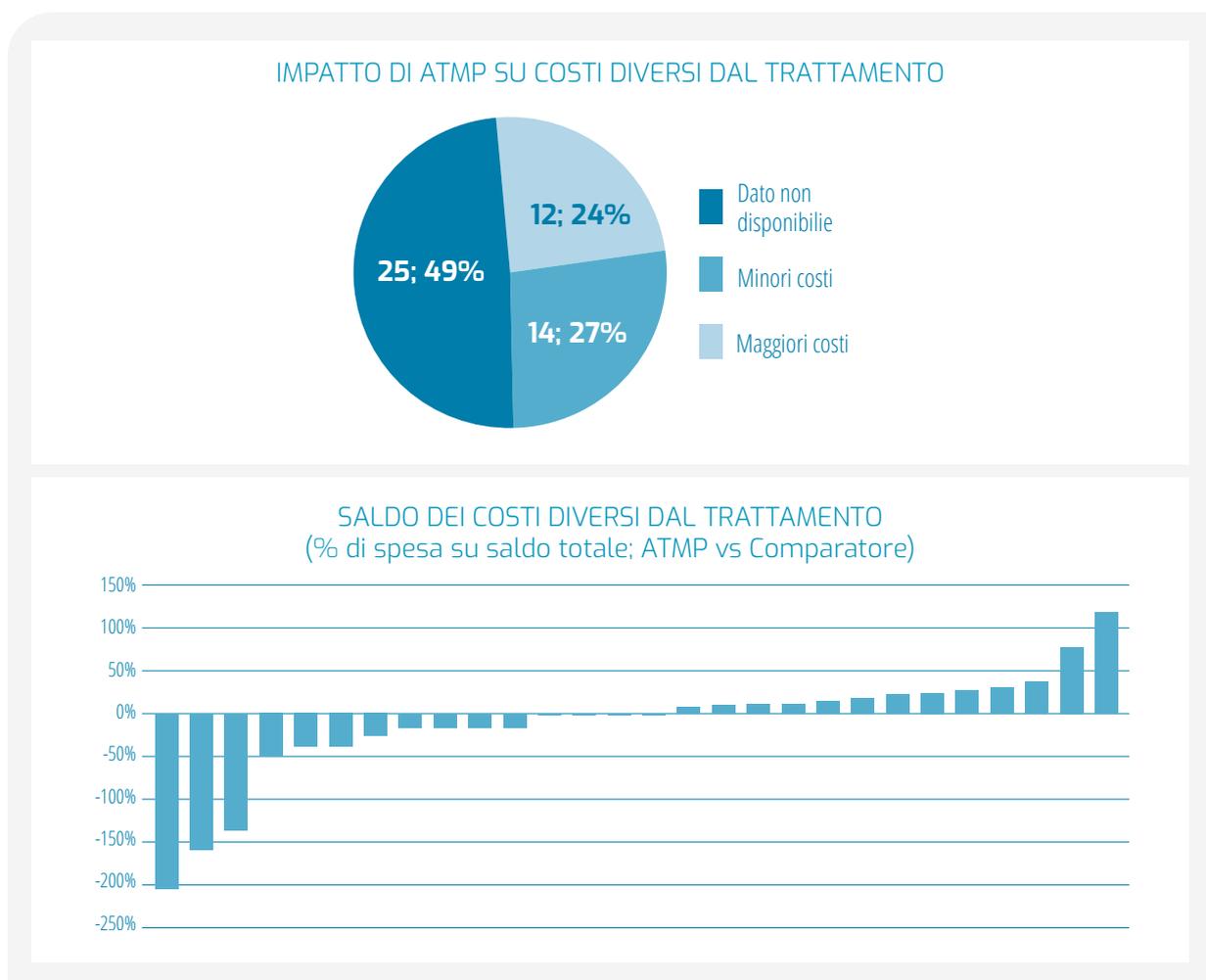
FIGURA 3.1 • Grafico delle caratteristiche degli studi estratti



In 51 casi su 53 l'ATMP è contemporaneamente più costoso e più efficace della terapia di confronto. In due casi è dominato dalla terapia di confronto, ma di fatto il differenziale di QALY è quasi nullo. L'ICER medio, mediano, minimo e massimo sono rispettivamente di 132, 101, 13 e 512 mila Euro per QALY. L'incremento di costo per paziente è pari in media a 616 mila Euro (349 mila Euro il valore mediano), con un dato minimo di 25 mila Euro ed un massimo di 3,1 milioni di Euro.

Il 50% degli studi non riporta il dettaglio dei costi analizzati. I Report Tecnici di AIFA ad esempio riportano solo il differenziale totale di costo. Laddove disponibili, nel 54% dei casi il differenziale è negativo (ma mai sufficiente a compensare l'incremento di costo generato dalla terapia) e nel 46% è positivo, ovvero l'ATMP produce un aumento dei costi. In media gli ATMP generano una riduzione dei costi diversi da trattamento di circa 13 mila Euro per paziente. Il valore massimo di riduzione di costi diversi dal trattamento generati da ATMP è pari a 533 mila euro, mentre quello più elevato di incremento è pari a 768 mila Euro. L'incidenza percentuale massima del saldo positivo di costi non associati a trattamento rispetto al quello totale è del 117%.

FIGURA 3.2 • Le evidenze sui differenziali di costo diversi dal trattamento



A partire da sinistra, le barre riportate sono ordinate partendo dallo studio che ha rilevato il maggior risparmio generato dagli ATMP fino a quello che ha riscontrato il maggior aumento dei costi.

Per quanto l'analisi per tipologia di studio sia sostanzialmente condizionata dalla bassa numerosità delle evidenze, un dato interessante ed atteso è che l'incidenza dei casi in cui gli ATMP producono una riduzione dei costi diversi dal trattamento è maggiore quando:

- ☑ nello studio viene adottata la prospettiva sociale, essendo presumibilmente incorporati più costi evitati;
- ☑ il comparatore sia la *best supportive care*: da una parte questo aumenta il costo incrementale della terapia (in genere le terapie di supporto e che non agiscono sulla patologia sono poco costose), dall'altra, visto il maggiore incremento di efficacia con il trattamento, aumenta il differenziale sui costi evitati.

**TABELLA 3.1** • Le evidenze sull'impatto degli ATMP sui costi diversi da trattamento rispetto a comparatore per prospettiva di analisi e comparatore utilizzato

	Sistema sanitario		Società		Totale	
	#	%	#	%	#	%
<b>Minori costi</b>	10	25%	5	38%	15	28%
<b>Maggiori costi</b>	11	28%	2	15%	13	25%
<b>Non disponibile</b>	19	48%	6	46%	25	47%
<b>Totale</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>	<b>53</b>	<b>100%</b>
	Standard of Care		Best Supportive Care		Totale	
	#	%	#	%	#	%
<b>Minori costi</b>	5	15%	10	53%	15	28%
<b>Maggiori costi</b>	9	26%	4	21%	13	25%
<b>Non disponibile</b>	20	59%	5	26%	25	47%
<b>Totale</b>	<b>34</b>	<b>100%</b>	<b>19</b>	<b>100%</b>	<b>53</b>	<b>100%</b>

In conclusione si può affermare che dagli studi analizzati, gli ATMP possono generare una riduzione dei costi diretti sanitari e non sanitari e dei costi generati dall'effetto della patologia sulla produttività dei pazienti e dei *caregiver*, ma questo non sempre avviene e comunque non riduce i costi complessivi. Gli ATMP non sono quindi mai terapie dominanti (più efficaci e meno costose) rispetto alle alternative considerate negli studi.

È però importante sottolineare come i risultati della costo-efficacia siano più favorevoli nella prospettiva sociale, per quanto le evidenze siano limitate. Tale prospettiva (insieme ad un orizzonte temporale di lungo periodo, quale peraltro è stato quello degli studi) sono quindi le condizioni affinché le valutazioni economiche generino un'informazione completa per scelte che vadano verso l'efficiente allocazione delle risorse.

È inoltre opportuno ricordare che la valutazione dei benefici e dei costi evitati è in gran parte frutto di una simulazione modellistica (estrapolazione degli effetti nel lungo periodo, conversione degli esiti tracciati negli studi clinici in effetti su mortalità e qualità della vita, simulazione degli eventi associati al percorso del paziente e del relativo costo), che, in linea di principio, dovrebbero poi trovare riscontro nei dati di *real-life*.

TABELLA 3.2 • Quadro sinottico degli studi\*

\*Il quadro riporta alcune delle informazioni; le altre, come i dati in valuta domestica, i tassi di attualizzazione di costi e benefici e le analisi di sensibilità sono disponibili su richiesta ad ATMP Forum.

Rif	Nome farmaco	Area terapeutica	Indicazione analizzata	Anno cui si riferiscono i costi unitari	Paese	Tipologia comparatore	Comparatore	Prospettiva dello studio
1	<b>Alofisel</b>	Gastroenterologia	Fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva	2017	Inghilterra	<i>Standard of care</i>	Intervento chirurgico	Sistema sanitario
2	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due linee di terapia sistemica	2021	Stati Uniti	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario
2	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due linee di terapia sistemica	2021	Stati Uniti	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Società
2	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due linee di terapia sistemica	2021	Stati Uniti	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario
2	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due linee di terapia sistemica	2021	Stati Uniti	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Società
2	<b>Yescarta</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due linee di terapia sistemica	2021	Stati Uniti	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario
2	<b>Yescarta</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due linee di terapia sistemica	2021	Stati Uniti	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Società
3	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due linee di terapia sistemica	2018	Giappone	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario
4	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva sistemica.	2018	Giappone	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario

Tipologia di costi diversi da farmaci considerati	Orizzonte temporale (anni)	Δ QALY	ΔC in €	ΔC ≠ Trattamento in €	ΔC ≠ Trattamento/ ΔC Totali	ICER in €	Fonte di finanziamento dello studio	Modello
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	40	1,40	24.683	nd	nd	17.647	Soggetti pubblici	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	<i>Lifetime</i>	-0,02	31.963	nd	nd	Dominata	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Costi di trasporto	<i>Lifetime</i>	-0,02	33.381	nd	nd	Dominata	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	<i>Lifetime</i>	2,14	229.474	nd	nd	107.037	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Costi di trasporto	<i>Lifetime</i>	2,14	232.047	nd	nd	108.237	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	<i>Lifetime</i>	0,60	50.523	nd	nd	83.792	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Costi di trasporto	<i>Lifetime</i>	0,60	49.950	nd	nd	82.842	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	<i>Lifetime (44)</i>	2,85	119.562	- 60.937	-51%	41.999	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	<i>Lifetime</i>	8,50	193.947	- 26.100	-13%	20.282	Industria	<i>Decision tree</i>

Rif	Nome farmaco	Area terapeutica	Indicazione analizzata	Anno cui si riferiscono i costi unitari	Paese	Tipologia comparatore	Comparatore	Prospettiva dello studio
4	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva sistemica.	2018	Giappone	<i>Standard of care</i>	Blinatumomab	Sistema sanitario
5	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva sistemica.	2022	Australia	<i>Standard of care</i>	Blinatumomab	Sistema sanitario
6	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva sistemica.	2019	Italia	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario
6	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due linee di terapia sistemica	2019	Italia	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario
7	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva sistemica.	2023	Canada	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Società
8	<b>Kymriah</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica	2019	Francia	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario
9	<b>Yescarta</b>	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica	2021	Stati Uniti	<i>Standard of care</i>	Chemioterapia	Sistema sanitario

Tipologia di costi diversi da farmaci considerati	Orizzonte temporale (anni)	Δ QALY	ΔC in €	ΔC ≠ Trattamento in €	ΔC ≠ Trattamento/ ΔC Totali	ICER in €	Fonte di finanziamento dello studio	Modello
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	Lifetime	9,60	132.674	-22.274	-17%	15.607	Industria	Decision tree
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	Lifetime	4,27	250.277	91.833	37%	58.666	Industria	Partitioned survival
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	Lifetime	2,10	127.400	nd	nd	32.544	Soggetti pubblici	Partitioned survival
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	Lifetime (30)	8,42	274.138	nd	nd	60.681	Soggetti pubblici	Partitioned survival
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Costi di trasporto	30	2,18	389.278	nd	nd	178.966	Soggetti pubblici	Partitioned survival
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	10	nd	nd	nd	nd	294.381	Soggetti pubblici	Partitioned survival
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	Lifetime	2,82	223.052	nd	nd	56.127	Industria	Partitioned survival

Rif	Nome farmaco	Area terapeutica	Indicazione analizzata	Anno cui si riferiscono i costi unitari	Paese	Tipologia comparatore	Comparatore	Prospettiva dello studio
10	Yescarta	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica	2021	Spagna	Standard of care	Kymriah	Sistema sanitario
11	Yescarta	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica	2017	Stati Uniti	Standard of care	Chemioterapia	Sistema sanitario
12	Yescarta	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), dopo due linee di terapia sistemica	2023	Stati Uniti	Standard of care	Chemioterapia	Sistema sanitario
13	Yescarta	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), dopo due linee di terapia sistemica	2020	Italia	Standard of care	Chemioterapia	Sistema sanitario
14	Yescarta	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), dopo due linee di terapia sistemica	2022	Canada	Standard of care	Chemioterapia	Sistema sanitario
15	Luxturna	Oftalmologia	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.	2019	Inghilterra	Best supportive care	-	Sistema sanitario
16	Luxturna	Oftalmologia	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.	2017	Stati Uniti	Best supportive care	-	Società

Tipologia di costi diversi da farmaci considerati	Orizzonte temporale (anni)	Δ QALY	ΔC in €	ΔC ≠ Trattamento in €	ΔC ≠ Trattamento/ ΔC Totali	ICER in €	Fonte di finanziamento dello studio	Modello
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	50	2,31	30.135	23.415	78%	13.049	Industria	Partitioned survival
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	Lifetime	6,54	336.535	47.719	14%	51.470	Industria	Decision tree
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	50	1,63	147.886	- 236.366	-160%	90.669	Industria	Partitioned survival
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente fino a follow-up	42	3,35	nd	nd	nd	54.699	Soggetti pubblici	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	Lifetime (50)	nd	nd	nd	nd	384.063	Soggetti pubblici	Partitioned survival
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente	Lifetime	6,40	697.682	-6.231	-1%	108.311	Soggetti pubblici	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Costi diretti non sanitari, Perdita di produttività e Education costs	Lifetime	1,30	545.025	-211.623	-39%	425.007	Industria	Markov

Rif	Nome farmaco	Area terapeutica	Indicazione analizzata	Anno cui si riferiscono i costi unitari	Paese	Tipologia comparatore	Comparatore	Prospettiva dello studio
17	Luxturna	Oftalmologia	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.	2019	Svizzera	Best supportive care	-	Sistema sanitario
17	Luxturna	Oftalmologia	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.	2019	Svizzera	Best supportive care	-	Società
18	Luxturna	Oftalmologia	Pazienti pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.	2017	Stati Uniti	Best supportive care	-	Sistema sanitario
18	Luxturna	Oftalmologia	Pazienti pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.	2017	Stati Uniti	Best supportive care	-	Società
18	Luxturna	Oftalmologia	Pazienti adulti con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.	2017	Stati Uniti	Best supportive care	-	Sistema sanitario
18	Luxturna	Oftalmologia	Pazienti adulti con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali.	2017	Stati Uniti	Best supportive care	-	Società
19	Luxturna	Oftalmologia	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.	2018	Francia	Best supportive care	-	Sistema sanitario

Tipologia di costi diversi da farmaci considerati	Orizzonte temporale (anni)	Δ QALY	ΔC in €	ΔC ≠ Trattamento in €	ΔC ≠ Trattamento/ ΔC Totali	ICER in €	Fonte di finanziamento dello studio	Modello
Gestione eventi avversi, Gestione percorso. Costi diretti non sanitari	<i>Lifetime</i>	6,73	870.915	-4.198	0%	129.345	Industria	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Costi diretti non sanitari Perdita di produttività e <i>Education costs</i>	<i>Lifetime</i>	6,73	940.664	- 33.331	-4%	71.718	Industria	Markov
Gestione eventi avversi, Gestione percorso. Costi diretti non sanitari	<i>Lifetime</i>	8,10	680.704	- 76.025	-11%	254.860	<i>Non profit</i>	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Costi diretti non sanitari, Perdita di produttività e <i>Education costs</i>	<i>Lifetime</i>	8,10	319.958	-436.771	-137%	119.794	<i>Non profit</i>	Markov
Gestione eventi avversi, Gestione percorso. Costi diretti non sanitari	<i>Lifetime</i>	1,30	730.832	- 25.896	-4%	254.860	<i>Non profit</i>	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Costi diretti non sanitari, Perdita di produttività e <i>Education costs</i>	<i>Lifetime</i>	1,30	545.025	-211.703	-39%	119.794	<i>Non profit</i>	Markov
Gestione eventi avversi, Gestione percorso.	<i>Lifetime (85)</i>	3,30	nd	nd	nd	191.811	Soggetti pubblici	Markov

Rif	Nome farmaco	Area terapeutica	Indicazione analizzata	Anno cui si riferiscono i costi unitari	Paese	Tipologia comparatore	Comparatore	Prospettiva dello studio
20	Luxturna	Oftalmologia	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.	2018	Inghilterra	Best supportive care	-	Sistema sanitario
21	Tecartus	Oncoematologia	Pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.	2021	Stati Uniti	Standard of care	Blinatumomab	Sistema sanitario
21	Tecartus	Oncoematologia	Pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.	2021	Stati Uniti	Standard of care	Inotuzumab ozogamicina	Sistema sanitario
21	Tecartus	Oncoematologia	Pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.	2021	Stati Uniti	Standard of care	Chemioterapia	Sistema sanitario
22	Tecartus	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton	2021	Canada	Best supportive care	-	Sistema sanitario
23	Tecartus	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton ( <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK)	2020	Inghilterra	Best supportive care	-	Sistema sanitario
24	Tecartus	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton ( <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK)	2020	Stati Uniti	Standard of care	Basket (bendamustine, bortezomib, lenalidomide, venetoclax, acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)	Sistema sanitario

Tipologia di costi diversi da farmaci considerati	Orizzonte temporale (anni)	Δ QALY	ΔC in €	ΔC ≠ Trattamento in €	ΔC ≠ Trattamento/ ΔC Totali	ICER in €	Fonte di finanziamento dello studio	Modello
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i> (85)	6,80	735.217	nd	nd	100.793	Soggetti pubblici	Markov
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i> (59)	2,44	43.048	- 88.841	-206%	17.623	Industria	<i>Decision tree</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i> (59)	3,26	212.676	56.052	26%	65.334	Industria	<i>Decision tree</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i> (59)	4,61	365.289	63.371	17%	79.283	Industria	<i>Decision tree</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i> (50)	7,03	419.488	40.809	10%	59.694	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i> (50)	4,52	343.962	35.484	10%	76.108	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i> (50)	3,74	104.677	122.625	117%	28.003	Industria	<i>Partitioned survival</i>

Rif	Nome farmaco	Area terapeutica	Indicazione analizzata	Anno cui si riferiscono i costi unitari	Paese	Tipologia comparatore	Comparatore	Prospettiva dello studio
25	Tecartus	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton ( <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK)	2022	Italia	Standard of care	Basket (bendamustina, lenalidomide, bortezomib, citarabina, antracicline, variamente associati a rituximab)	Sistema sanitario
26	Tecartus	Oncoematologia	Pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton ( <i>Bruton's tyrosine kinase</i> , BTK)	2021	Francia	Standard of care	Basket (lenalidomide mono e + rituximab o + obinutuzumab; rituximab + bendamustina; rituximab + chemioterapie)	Sistema sanitario
27	Libmeldy	Neurologia	Bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD)	2022	Italia	Best supportive care	-	Sistema sanitario
28	Libmeldy	Neurologia	Libmeldy è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD)	2023	Stati Uniti	Best supportive care	-	Sistema sanitario
28	Libmeldy	Neurologia	Libmeldy è un medicinale indicato per il trattamento di bambini affetti da leucodistrofia metacromatica (MLD)	2023	Stati Uniti	Best supportive care	-	Società
29	Zolgensma	Neurologia	Atrofia muscolare spinale (SMA) tipo 1	2019	Paesi Bassi	Best supportive care	-	Società
29	Zolgensma	Neurologia	Atrofia muscolare spinale (SMA) tipo 2	2019	Paesi Bassi	Standard of care	Nusinersen	Società
30	Zolgensma	Neurologia	Atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e diagnosi di SMA di tipo 1 (con due copie del gene SMN2, con insorgenza dei sintomi entro i 6 mesi di età, sintomatici al momento del trattamento)	2021	Italia	Standard of care	Nusinersen	Sistema sanitario

Tipologia di costi diversi da farmaci considerati	Orizzonte temporale (anni)	Δ QALY	ΔC in €	ΔC ≠ Trattamento in €	ΔC ≠ Trattamento/ ΔC Totali	ICER in €	Fonte di finanziamento dello studio	Modello
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i> (50)	4,75	313.054	nd	nd	65.905	Soggetti pubblici	<i>Partitioned survival</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	15	3,36	375.460	nd	nd	111.649	Soggetti pubblici	Markov
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i>	23,3	nd	nd	nd	91.465	Soggetti pubblici	<i>Partitioned survival</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i>	18,3	2.209.378	-380.098	-17%	117.451	<i>Non profit</i>	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Perdita di produttività	<i>Lifetime</i>	19,27	2.056.784	-532.692	-26%	106.353	<i>Partitioned survival</i>	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Perdita di produttività, <i>Informal care</i>	<i>Lifetime</i>	22,30	3.102.749	nd	nd	138.875	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Perdita di produttività, <i>Informal care</i>	<i>Lifetime</i>	19,30	1.022.499	nd	nd	53.447	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i>	9,78	505.367	nd	nd	51.690	Soggetti pubblici	Markov

Rif	Nome farmaco	Area terapeutica	Indicazione analizzata	Anno cui si riferiscono i costi unitari	Paese	Tipologia comparatore	Comparatore	Prospettiva dello studio
31	Zolgensma	Neurologia	Atrofia muscolare spinale (SMA) tipo 1	2017	Stati Uniti	Best supportive care	-	Sistema sanitario
32	Zolgensma	Neurologia	Atrofia muscolare spinale (SMA) tipo 2	2020	Francia	Standard of care	Nusinersen	Sistema sanitario
33	Zolgensma	Neurologia	Atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con mutazione bi-allelica nel gene SMN1 e diagnosi di SMA di tipo 1 (con tre copie del gene SMN2) per popolazione infantile di età pari o inferiore a un anno	2018	Inghilterra	Best supportive care	-	Sistema sanitario
34	Abecma	Oncoematologia	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	2021	Canada	Standard of care	Chemioterapie	Società
34	Abecma	Oncoematologia	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	2021	Francia	Standard of care	Chemioterapie	Società
35	Abecma	Oncoematologia	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	2022	Canada	Standard of care	Chemioterapie	Sistema sanitario

Tipologia di costi diversi da farmaci considerati	Orizzonte temporale (anni)	Δ QALY	ΔC in €	ΔC ≠ Trattamento in €	ΔC ≠ Trattamento/ ΔC Totali	ICER in €	Fonte di finanziamento dello studio	Modello
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i>	11,77	2.538.727	768.346	30%	215.101	<i>Non profit</i>	Markov
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	10	3,58	2.075.626	nd	nd	511.945	Soggetti pubblici	Markov
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime</i>	9,80	2.553.256	592.952	23%	260.614	Soggetti pubblici	Markov
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Perdita produttività	<i>Lifetime (15)</i>	2,13	497.582	32.616	7%	215.816	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Prestazioni sanitarie associate a eventi avversi e percorso paziente, Perdita produttività	<i>Lifetime (15)</i>	2,54	392.251	45.931	12%	154.593	Industria	<i>Partitioned survival</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	<i>Lifetime (15)</i>	2,67	553.356	nd	nd	207.244	Soggetti pubblici	<i>Partitioned survival</i>

Rif	Nome farmaco	Area terapeutica	Indicazione analizzata	Anno cui si riferiscono i costi unitari	Paese	Tipologia comparatore	Comparatore	Prospettiva dello studio
36	Abecma	Oncoematologia	Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	2021	Francia	Standard of care	Basket (diversi trattamenti)	Sistema sanitario
37	Upstaza	Neurologia	Pazienti di età pari o superiore a 18 mesi con una diagnosi di deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo	2022	Inghilterra	Best supportive care	-	Sistema sanitario

Tipologia di costi diversi da farmaci considerati	Orizzonte temporale (anni)	$\Delta$ QALY	$\Delta$ C in €	$\Delta$ C ≠ Trattamento in €	$\Delta$ C ≠ Trattamento/ $\Delta$ C Totali	ICER in €	Fonte di finanziamento dello studio	Modello
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	8	0,92	349.312	78.235	22%	379.317	Soggetti pubblici	<i>Not specified</i>
Gestione eventi avversi, Gestione percorso	Lifetime	nd	nd	nd	nd	206.791	Soggetti pubblici	<i>Not specified</i>

**BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 3**

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta556/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6656697901> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
2. Choe JH, Abdel-Azim H, Padula WV, Abou-El-Enein M. Cost-effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel as Second-line or Later Therapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 1;5(12):e2245956.
3. Wakase S, Teshima T, Zhang J, Ma Q, Fujita T, Yang H, Chai X, Qi CZ, Liu Q, Wu EQ, Igarashi A. Cost Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in Japan. *Transplant Cell Ther*. 2021 Jun;27(6):506.e1-506.e10.
4. Wakase S, Teshima T, Zhang J, Ma Q, Watanabe Y, Yang H, Qi CZ, Chai X, Xie Y, Wu EQ, Igarashi A. Cost-Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan. *Transplant Cell Ther*. 2021 Mar;27(3):241.e1-241.e11.
5. Gye A, Goodall S, De Abreu Lourenco R. Cost-effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel Versus Blinatumomab in Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Partitioned Survival Model to Assess the Impact of an Outcome-Based Payment Arrangement. *Pharmacoeconomics*. 2023 Feb;41(2):175-186.
6. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah\\_Report\\_Tecnico\\_20.09.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Kymriah_Report_Tecnico_20.09.2021.pdf) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
7. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0306%20Kymriah%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
8. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2911335/en/kymriah-ldgcb-15012019-avis-efficience](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911335/en/kymriah-ldgcb-15012019-avis-efficience) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
9. Kambhampati S, Saumoy M, Schneider Y, Serrao S, Solaimani P, Budde LE, Mei MG, Popplewell LL, Siddiqi T, Zain J, Forman SJ, Kwak LW, Rosen ST, Danilov AV, Herrera AF, Thiruvengadam NR. Cost-effectiveness of second-line axicabtagene ciloleucel in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022 Nov 10;140(19):2024-2036.
10. Bastos-Oreiro M, de Las Heras A, Presa M, Casado MA, Pardo C, Martín-Escudero V, Sureda A. Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel vs. Tisagenlecleucel for the Management of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Spain. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 21;14(3):538.
11. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, Bansal A, Purdum AG, Navale L, Cheng P, Ramsey SD. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *J Med Econ*. 2018 Dec;21(12):1238-1245. doi: 10.1080/13696998.2018.1529674. Epub 2018 Oct 16. Erratum in: *J Med Econ*. 2018 Dec;21(12):1255.
12. Oluwole OO, Patel AR, Vadgama S, Smith NJ, Blissett R, Feng C, Dickinson M, Johnston PB, Perales MA. An updated cost-effectiveness analysis of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma patients in the United States. *J Med Econ*. 2024 Jan-Dec;27(1):77-83.
13. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Yescarta\\_Report\\_Tecnico\\_28.07.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/Yescarta_Report_Tecnico_28.07.2021.pdf) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
14. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0293REC-Yescarta-meta.pdf> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
15. Viriato D, Bennett N, Sidhu R, Hancock E, Lomax H, Trueman D, MacLaren RE. An Economic Evaluation of Voretigene Neparvovec for the Treatment of Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Dystrophies in the UK. *Adv Ther*. 2020 Mar;37(3):1233-1247.
16. Zimmermann M, Lubinga SJ, Banken R, Rind D, Cramer G, Synnott PG, Chapman RH, Khan S, Carlson J. Cost Utility of Voretigene Neparvovec for Biallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *Value Health*. 2019 Feb;22(2):161-167.
17. Bhadhuri A, Dröschel D, Guldimann M, Jetschgo C, Banhazi J, Schwenkglens M, Sutherland CS. Cost-effectiveness of voretigene neparvovec in the treatment of patients with inherited retinal disease with RPE65 mutation in Switzerland. *BMC Health Serv Res*. 2022 Jun 28;22(1):837.

18. <https://icer.org/assessment/inherited-retinal-disease-2018/> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
19. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3101023/fr/luxturna-14052019-avis-efficience](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3101023/fr/luxturna-14052019-avis-efficience) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
20. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/evidence/committee-papers-pdf-6908685661> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
21. Shah BD, Smith NJ, Feng C, Jeyakumar S, Castaigne JG, Faghmous I, Masouleh BK, Malone DC, Bishop MR. Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Adv Ther.* 2022 Aug;39(8):3678-3695.
22. Ball G, Lemieux C, Cameron D, Seftel MD. Cost-Effectiveness of Brexucabtagene Autoleucel versus Best Supportive Care for the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma following Treatment with a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Canada. *Curr Oncol.* 2022 Mar 17;29(3):2021-2045.
23. Petersohn S, Salles G, Wang M, Wu J, Wade SW, Simons CL, Bennison C, Siddiqi R, Peng W, Kloos I, Castaigne G, Hess G. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *J Med Econ.* 2022 Jan-Dec;25(1):730-740.
24. Simons CL, Malone D, Wang M, Maglinte GA, Inocencio T, Wade SW, Bennison C, Shah B. Cost-effectiveness for KTE-X19 CAR T therapy for adult patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma in the United States. *J Med Econ.* 2021 Jan-Dec;24(1):421-431.
25. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/Tecartus\\_Report\\_Tecnico\\_09.01.2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807239/Tecartus_Report_Tecnico_09.01.2023.pdf) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
26. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3277537/en/tecartus-08062021-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3277537/en/tecartus-08062021-avis-economique) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
27. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/Libmeldy\\_Report\\_Tecnico\\_EN\\_23.12.2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/Libmeldy_Report_Tecnico_EN_23.12.2022.pdf) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
28. [https://icer.org/wp-content/uploads/2023/10/MLD-Final-Evidence-Report\\_For-Publication\\_10302023.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2023/10/MLD-Final-Evidence-Report_For-Publication_10302023.pdf) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
29. Broekhoff TF, Sweegers CCG, Krijkamp EM, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Goettsch WG, Vreman RA. Early Cost-Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec-xioi (Zolgensma) and Nusinersen (Spinraza) Treatment for Spinal Muscular Atrophy I in The Netherlands With Relapse Scenarios. *Value Health.* 2021 Jun;24(6):759-769.
30. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma\\_Report\\_Tecnico\\_12.07.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma_Report_Tecnico_12.07.2021.pdf) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
31. <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-issues-final-report-on-sma/> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
32. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3242489/en/zolgensma-15122020-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242489/en/zolgensma-15122020-avis-economique) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
33. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/evidence/evaluation-consultation-committee-papers-pdf-9191287693> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
34. Karampampa K, Zhang W, Venkatachalam M, Cotte FE, Dhanda D. Cost-effectiveness of idecabtagene vicleucel compared with conventional care in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma patients in Canada and France. *J Med Econ.* 2023 Jan-Dec;26(1):243-253.
35. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PG0240-Abecma.pdf> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
36. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3310344/en/abecma-23112021-avis-economique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310344/en/abecma-23112021-avis-economique) (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).
37. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst26/evidence/committee-papers-pdf-11436750253> (ultima data di accesso: 16 settembre 2024).

## 4. NUOVA LEGISLAZIONE FARMACEUTICA: STATO DELL'ARTE, IMPATTO, SFIDE ED OPPORTUNITÀ PER GLI ATMP

*A cura di Vincenzo Salvatore*

### 4.1 VERSO UN NUOVO CONTESTO NORMATIVO EUROPEO

Da più parti è stata recentemente evidenziata la necessità di individuare strumenti e incentivi che consentano al mercato europeo di recuperare attrattività ed essere più competitivo per le aziende che intendano investire nella ricerca e sviluppo, nonché nella produzione di medicinali innovativi.

Tale obiettivo, espressamente indicato nella comunicazione della Commissione Europea dal titolo "Una strategia farmaceutica per l'Europa", adottata il 25 novembre 2020<sup>(1)</sup>, è sostenuto dal quarto programma dell'Unione Europea per la salute "EU4Health 2021-2027", istituito dal Regolamento (UE) 2021/522 del 21 marzo 2021<sup>(2)</sup>.

In questo contesto si inseriscono anche le proposte di riforma della legislazione farmaceutica presentate dalla Commissione il 26 aprile 2023 – segnatamente la proposta di Direttiva che abroga la Direttiva 2001/83/CE e 2009/35/CE<sup>(3)</sup> e quella di Regolamento che modifica i Regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i Regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006<sup>(4)</sup> – destinate ad innovare sensibilmente la disciplina applicabile alla valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali ai fini del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le due proposte consolidano, aggiornano e razionalizzano le norme contenute nei numerosi regolamenti e direttive succedutesi negli ultimi due decenni, includendo nel nuovo regolamento anche disposizioni relative alla valutazione e all'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso pediatrico di cui al Regolamento 1901/2006 e, per quanto in questa sede maggiormente rileva, dei medicinali per terapie avanzate (ATMP), di cui al Regolamento 1394/2007, il cui impianto resta peraltro in larga parte immutato.

Per quanto concerne in particolare i medicinali per terapie avanzate – che ricomprendono, come è noto, i medicinali di terapia genica, i medicinali di terapia cellulare somatica e i prodotti di ingegneria tissutale – l'esigenza di una riforma del contesto normativo applicabile era stata da tempo invocata, in considerazione anche della frustrazione delle aspettative originariamente generate dall'adozione del Regolamento 1394/2007, stante soprattutto l'esiguo numero di prodotti disponibili sul mercato ad esito di valutazioni effettuate nel primo decennio di applicazione del Regolamento del 2007.

Le principali cause del mancato successo del Regolamento che, al momento della sua adozione, aveva visto l'Unione Europea primo ed unico legislatore a disciplinare la materia a livello internazionale, sono sicuramente riconducibili agli elevati costi connessi alla ricerca e alle complessità dei processi produttivi di tali farmaci ma altresì all'eccessivo – e talora abusivo – ricorso all'esenzione ospedaliera che ha sottratto all'ambito di applicazione del regolamento i medicinali prodotti su scala non industriale.

## 4.2 I PRINCIPI ISPIRATORI DELLA RIFORMA

La riforma della disciplina farmaceutica, che vede attualmente impegnati il Consiglio ed il Parlamento europeo nel dialogo interistituzionale che caratterizza la procedura legislativa ordinaria, risulta ispirata dalla finalità di migliorare la salute dei cittadini europei, offrendo loro la possibilità di accedere a tutti i medicinali disponibili in tutti i 27 Stati membri dell'UE a un prezzo ragionevole.

Si tratta di un progetto ambizioso attraverso il quale la Commissione Europea si è impegnata a perseguire gli obiettivi comunemente identificati dalle cosiddette "3A": *Accessibility, Availability, and Affordability*.

Occorre, in altri termini, promuovere e garantire l'accessibilità, la disponibilità e la sostenibilità economica dei farmaci.

A tal fine, le proposte di riforma, oltre a prevedere una serie di incentivi che, in una logica "premiata", sono volti a ricompensare le aziende che concorrono a realizzare gli obiettivi ritenuti prioritari dalla Commissione, introducono numerose modifiche procedurali, sopprimendo molti dei Comitati scientifici che attualmente operano all'interno dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e riducendo sensibilmente i termini a disposizione degli esperti per la valutazione dei farmaci.

Se, da un lato, si prevede infatti che alle aziende più virtuose – vale a dire, quelle che si impegnano a rendere disponibile il farmaco in tutti gli Stati membri dell'UE, a sviluppare medicinali destinati a soddisfare esigenze mediche insoddisfatte, ovvero a condurre sperimentazioni cliniche comparative o ancora a sviluppare medicinali che potrebbero avere indicazioni terapeutiche aggiuntive (medicinali riadattati, c.d. *repurposing*) – vengano concessi periodi aggiuntivi di tutela regolatoria; dall'altro si interviene sulla struttura dell'EMA, riconducendo le competenze di valutazione dei farmaci a due soli comitati scientifici – il Comitato per medicinali per uso umano (CHMP) e il Comitato di valutazione dei rischi di farmacovigilanza (PRAC) – mantenendo e riorganizzando le competenze del Comitato per le terapie avanzate (CAT), del Comitato per i medicinali orfani (COMP), del Comitato pediatrico (PDCO) e del Comitato dei medicinali vegetali (HMPC) sotto forma di gruppi di lavoro (*working party*) e di un gruppo di esperti (*expert group*) che forniranno contributi al CHMP, al PRAC e al Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh).

Sempre in una prospettiva di semplificazione e di accelerazione dei tempi necessari a rendere i farmaci disponibili sul mercato, si prevede poi la riduzione del periodo di valutazione dei farmaci dagli attuali 210 a 180 giorni, senza che ciò possa ovviamente ripercuotersi sulla qualità della valutazione scientifica dei medicinali al fine di garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia degli stessi.

### 4.3 OPPORTUNITÀ E CRITICITÀ DERIVANTI DALLA NUOVA DISCIPLINA

In considerazione delle specificità e delle peculiarità proprie dei medicinali per terapie avanzate che, come sottolineato dalla Commissione in occasione della presentazione della proposta di Regolamento, comportano notevoli complessità infrastrutturali e barriere sistemiche, la nuova disciplina dovrebbe favorire e stimolare l'esplorazione di nuovi percorsi di cura al fine di agevolare la disponibilità delle terapie in tutti gli Stati membri, anche promuovendo l'accesso alle cure transfrontaliere, nel rispetto dei principi stabiliti dalla Direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, e agevolando la fornitura continua.

Un'ulteriore opportunità per lo sviluppo di medicinali per terapie avanzate va ravvisata nella possibilità per la Commissione di istituire, su raccomandazione dell'EMA, "spazi di sperimentazione normativa" – meglio noti come *sandbox* – vale a dire, secondo la definizione fornita dalla proposta di regolamento, un quadro normativo dedicato nel cui contesto è possibile sviluppare, convalidare e sottoporre a prova in un ambiente controllato soluzioni normative innovative o adattate che facilitino lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali innovativi che possono rientrare nell'ambito di applicazione del regolamento, conformemente a un piano specifico e per un periodo di tempo limitato sotto vigilanza normativa.

Si tratta di un'innovazione importante che attribuisce all'EMA la responsabilità di sviluppare un piano di *sandbox* basato su dati presentati dagli sviluppatori di prodotti idonei e ad esito di consultazioni che dovranno opportunamente coinvolgere pazienti, mondo accademico, organismi di valutazione della tecnologia e operatori sanitari o sviluppatori.

Il piano dovrà definire le giustificazioni cliniche, scientifiche e normative che dovranno caratterizzare lo spazio di prova, per un periodo di tempo definito, compresa l'individuazione dei requisiti previsti dalla disciplina generale che non potranno essere rispettati e verranno conseguentemente derogati, nel rispetto, se del caso, di misure alternative o di attenuazione, comprese quelle volte eventualmente ad attenuare distorsioni delle condizioni di mercato potenzialmente derivanti dallo spazio di sperimentazione.

Fra le principali criticità, si è già fatto cenno alle criticità correlate ad un uso, talora improprio, dell'esenzione ospedaliera.

Se è giustificabile sottrarre all'ambito di applicazione della disciplina applicabile ai medicinali per terapie avanzate la prescrizione medica individuale per un prodotto su misura destinato a un determinato paziente, tale esclusione deve essere rigorosamente limitata – sottraendosi a qualsiasi interpretazione estensiva o analogica – ai medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva conformemente a specifici requisiti di qualità e utilizzati in un ospedale all'interno dello stesso Stato membro, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, assicurando al tempo stesso che non siano violate le pertinenti norme relative alla qualità e alla sicurezza.

La riforma si propone di mitigare un ricorso abusivo all'esenzione ospedaliera, attribuendo all'EMA la competenza di monitorare e pubblicare relazioni periodiche sull'attuazione dell'esenzione ospedaliera, sulla base dei dati trasmessi dagli Stati membri, con la possibilità per l'Agenzia stessa di valutare l'opportunità di istituire un quadro adattato per alcuni ATMP meno complessi.

Si prevede inoltre che quando un'autorizzazione per la produzione e l'uso di un medicinale per terapia avanzata in regime di esenzione ospedaliera venga revocata per motivi di sicurezza, le autorità competenti debbano tempestivamente informare le autorità competenti degli altri Stati membri.

Da ultimo, la soppressione del Comitato per le terapie avanzate, se può indurre a ritenere che ciò possa affievolire la rilevanza che l'Unione Europea attribuisce allo sviluppo e alla valutazione dei medicinali per terapie avanzate, va invece letto nell'ottica di semplificazione e accelerazione delle procedure regolatorie al precipuo fine di rendere più velocemente disponibili i farmaci sul mercato.

Non sarà più necessario riunire due comitati (CAT e CHMP), con evidente dilatazione dei termini procedurali, ma il CHMP potrà in futuro direttamente avvalersi delle competenze degli esperti riuniti in un gruppo di lavoro (*working party*), costituito a supporto del CHMP stesso, auspicando che nel gruppo di lavoro continuino ad essere coinvolti i diversi portatori di interessi e che ai lavori dello stesso venga data adeguata pubblicità.

## 4.4 CONCLUSIONI

In attesa che si concluda la procedura legislativa ordinaria e che si conosca il contenuto definitivo del regolamento e della direttiva che attueranno l'auspicata riforma della disciplina applicabile <sup>(5)</sup>, è possibile sin d'ora formulare qualche considerazione di sintesi sulle sfide che i ricercatori, gli sviluppatori e i produttori di medicinali per terapie avanzate saranno chiamati ad affrontare nell'immediato futuro.

Occorre preliminarmente ricordare come le competenze relative all'organizzazione dei sistemi sanitari nonché quelle connesse alla definizione dei prezzi dei medicinali e dei criteri di rimborsabilità esulino dalle competenze dell'Unione Europea essendo materia di riservato dominio degli Stati membri.

Ciò che l'Unione Europea può fare – in attesa che in occasione di eventuali, future modifiche dei Trattati istitutivi le vengano attribuite ulteriori competenze in materia – è incentivare la ricerca e lo sviluppo dei medicinali con particolare attenzione per quelli innovativi e per le terapie avanzate, adottare linee guida per le sperimentazioni cliniche nonché promuovere la costituzione di reti (*network*) che facilitino la condivisione di ricerche e di dati (*knowledge sharing*) e promuovano collaborazioni transfrontaliere tra centri autorizzati.

Dal 12 gennaio 2025 diventerà poi applicabile il Regolamento (UE) 2021/2282 <sup>(6)</sup> relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA, *Health Technology Assessment*) entro un quadro regolatorio comune a tutti gli Stati membri dell'Unione, che prevede la valutazione clinica congiunta (*Joint Clinical Assessment*, JCA) delle tecnologie sanitarie, prime fra tutte i farmaci oncologici e i medicinali per terapie avanzate.

Il tema della sostenibilità dei costi e dell'individuazione di modelli organizzativi che consentano la collaborazione fra pubblico e privato nella ricerca, sviluppo e produzione attraverso processi industriali di medicinali per terapie avanzate resta, almeno per ora, un ambito di intervento riservato agli Stati membri.

Sotto il primo profilo – quello dei costi – andranno allora ricercati e raffinati schemi di pagamento che dovranno necessariamente svincolarsi dalla tradizionale logica di costo, altrimenti non sostenibile, visto l'elevato ammontare di investimenti necessari per la produzione di medicinali per terapie avanzate.

Il medicinale per terapia avanzata consente infatti, in molti casi, di risolvere patologie che affliggono pazienti destinati altrimenti alla cronicità, attraverso una singola somministrazione (*one shot*), la cui efficacia non è immediatamente valutabile. Non appaiono tuttavia del tutto adeguati neanche i meccanismi di pagamento frazionato, subordinato al verificarsi dell'efficacia (*payment at result*), o con obbligo a carico delle aziende di restituzione degli importi ricevuti (*payment by result*) per la parte relativa ai *non responders*.

Andrebbe esplorato invece un meccanismo che tenga conto nel calcolo del “costo” del valore dell’“investimento”, laddove il paziente che guarisce grazie all’assunzione di un medicinale per terapia avanzata solleva non solo il Servizio Sanitario Nazionale dal sopportare una serie di costi legati a future ospedalizzazioni, esami diagnostici, somministrazione di farmaci tradizionali ai quali dovrà altrimenti sottoporsi il paziente la cui patologia è destinata a cronicizzarsi, protraendosi negli anni, ma allevia altresì la spesa pubblica per quanto concerne il mancato accollo degli ulteriori oneri previdenziali e dei prevedibili costi sociali.

Un altro strumento che gli Stati membri dovrebbero considerare – e che ha già visto in Europa la realizzazione di esempi virtuosi – è quello del partenariato pubblico privato attraverso la costituzione di una o più imprese comuni (*joint undertaking*).

Non appare infatti risolutiva, in termini di attrattività di investimenti (nazionali o esteri), in infrastrutture destinate alla ricerca e alla produzione di medicinali per terapie avanzate, la costituzione di risorse allocate in fondi dedicati preordinati all’erogazione di sovvenzioni alle imprese che si dichiarano disponibili ad investire nel settore.

Si ritiene invece opportuna la partecipazione in *equity* dello Stato – o meglio dei veicoli di diritto pubblico che lo Stato abbia creato o intenda creare o ancora degli istituti universitari o di ricerca pubblici – in imprese compartecipate da privati i quali, salvo i casi in cui questi ultimi godano di un’esclusiva di mercato in quanto titolari di diritti di proprietà industriale, andranno individuati attraverso procedure di evidenza pubblica, quali l’invito alla manifestazione di interesse.

Gioverebbe poi al nostro Paese – e potrebbe dare ulteriore impulso allo sviluppo dei medicinali per terapie avanzate – costituire un ente simile al NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) britannico, non solo quale ente indipendente, scevro da interesse politici, deputato alle valutazioni di HTA e quindi all’*assessment* dell’efficacia clinica e del rapporto costo-efficacia delle nuove terapie, ma altresì competente ad adottare linee guida e raccomandazioni rivolte agli operatori sanitari per il trattamento di specifiche patologie.

La costituzione di un ente dotato di tali competenze agevolerebbe il confronto con l’Unione Europea sui temi di sviluppo dei farmaci innovativi e di quelli per terapia avanzata, concorrendo a definire il giusto equilibrio tra la necessità di promuovere e proteggere l’innovazione, sostenendo nel contempo la competitività e la sostenibilità dell’industria farmaceutica, e a garantire l’accesso a medicinali a prezzi accessibili soprattutto a favore dei pazienti che rivelano esigenze mediche insoddisfatte.

**BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 4**

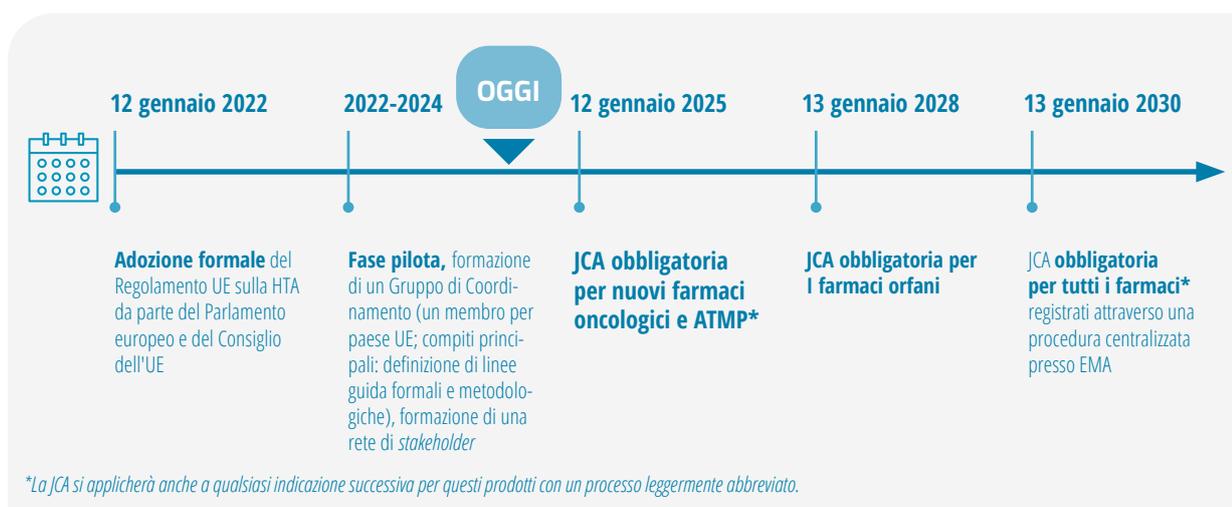
1. Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale europeo e al Comitato delle Regioni, Strategia farmaceutica per l'Europa, Bruxelles, 25.11.2020 COM(2020) 761 final.
2. Regolamento (UE) 2021/522 del Parlamento europeo e del Consiglio del 24 marzo 2021 che istituisce un programma d'azione dell'Unione in materia di salute per il periodo 2021-2027 («programma UE per la salute») (EU4Health) e che abroga il regolamento (UE) n. 282/2014, in G.U.U.E. L 107/1 del 26 marzo 2021.
3. Proposta di Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice dell'Unione relativo ai medicinali per uso umano e che abroga le direttive 2001/83/CE e 2009/35/CE, Bruxelles 26 aprile 2023, COM (2023) 192 final, 2023/0132 (COD).
4. Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006, Bruxelles 26 aprile 2023, COM (2023) 193 final, 2023/0131 (COD).
5. Il 19 marzo 2024 la Commissione parlamentare competente (ENVI, Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare) ha adottato le sue relazioni sulle proposte: la relazione sulla proposta di regolamento è stata approvata con 67 voti favorevoli, 6 contrari e 7 astensioni e la relazione sulla proposta di direttiva con 66 voti favorevoli, 2 contrari e 9 astensioni. Durante la sessione plenaria del 10 aprile 2024, il Parlamento europeo ha sostenuto pienamente la posizione della ENVI senza modifiche, adottando a larghissima maggioranza la posizione in prima lettura (495 voti a favore, 57 contrari e 45 astensioni a favore della proposta di direttiva e 488 voti favorevoli, 67 contrari e 34 astensioni a favore della proposta di regolamento). Al momento della stesura di questo contributo non deve essere ancora adottata la posizione del Consiglio.
6. Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE, in G.U.U.E. L 458/1 del 22 dicembre 2021.

## 5. HTAR E JOINT CLINICAL ASSESSMENT READINESS

Lo scopo ultimo del nuovo Regolamento di HTA Europeo (EU HTAR) è portare più velocemente ai pazienti i farmaci (rapidità di accesso), in modo ampio in tutta Europa (equità distributiva), riducendo l'impatto della burocrazia sulle tempistiche (unica valutazione scientifica, valida per tutti) <sup>(29)</sup>.

Il Regolamento EU 2021/2282 entrerà in vigore il 12 Gennaio 2025 per tutti i nuovi farmaci oncologici e nuovi ATMP che saranno sottomessi a Registrazione Centralizzata dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) a partire da quella data.

**FIGURA 5.1** • JCA - Dove siamo oggi



Al momento della redazione di questa sintesi (settembre 2024) mancano circa 120 giorni all'avvio ufficiale della nuova normativa e ancora siamo in attesa della pubblicazione di 14 Guide Metodologiche e 3 Atti di Implementazione <sup>(30)</sup>.

Nonostante la recente pubblicazione del primo Atto attuativo <sup>(31)</sup>, permane l'incertezza su come verranno attuate tecnicamente le Valutazioni Cliniche Congiunte (JCA). Inoltre, anche l'impatto a valle della JCA sulle procedure di accesso nazionali in Europa è molto incerto. Partecipando alle prime JCA e acquisendo maggiore esperienza, comprenderemo quali sono le migliori pratiche e capiremo meglio le implicazioni dei nuovi regolamenti, ma ci vorrà tempo.

In effetti, il tempo è la seconda grande sfida, sia in termini di preparazione che durante il processo di JCA stesso. Una preparazione adeguata implica che le organizzazioni lavorino in anticipo per essere pronte per le JCA, adattando di conseguenza le tempistiche di analisi strategica e di preparazione delle evidenze, in parallelo con il processo regolatorio di EMA. È fondamentale stabilire un piano di progetto con tempistiche chiare per garantire che in ogni fase vengano poste le domande giuste e che le ricerche e le riflessioni necessarie vengano condotte in modo tempestivo.

Durante la procedura JCA, i produttori avranno solo 90 giorni per presentare i loro *dossier*, a seguito della pubblicazione degli schemi consolidati PICO, acronimo di una combinazione di elementi che identificano: le popolazioni di pazienti *target* della nuova tecnologia, le caratteristiche della tecnologia stessa, le "altre" tecnologie che verranno prese a confronto e gli esiti di salute rilevanti per tutti gli Stati membri. Questa finestra di 90 giorni crea un'immensa pressione temporale all'interno dell'intero sistema, sottolineando l'urgenza di una preparazione e di un'azione tempestiva.

La terza sfida è correlata ad un difetto di influenza: attualmente, il contributo dei pazienti e delle aziende produttrici alla definizione degli ambiti del processo e all'elaborazione dei PICO è limitato, e questo è motivo di preoccupazione per l'intero settore. Per i produttori, infatti, manca un dialogo significativo sul prodotto e sulle evidenze durante il processo JCA, con poche opportunità di fornire e ricevere chiarimenti tecnici. Questo processo di comunicazione unidirezionale pone una grande enfasi sulla presentazione di prove e argomentazioni di valore per il nuovo intervento. Le proposte dovranno essere accurate, complete e rappresentative della proposta di valore del prodotto; in questo contesto, la qualità e l'attenzione ai dettagli diventano fondamentali.

Dal punto di vista metodologico le sfide che si prevedono dall'applicazione del regolamento, e dunque anche per tutti i nuovi ATMP riguardano: la raccolta e sintesi delle evidenze, la valutazione dell'efficacia comparativa e la tempistica della preparazione e presentazione del *Dossier* JCA.

Con riferimento alla raccolta e sintesi delle prove, si tratta di raccogliere sistematicamente le evidenze sulla base di *standard* consolidati di medicina basata sull'evidenza, attraverso revisioni sistematiche su larga scala. Questo compito diventa più complesso quando si ha a che fare con più comparatori e popolazioni, richiedendo competenze tecniche e risorse significative.

La seconda sfida è associata alla valutazione dell'efficacia comparativa tra il nuovo intervento e i comparatori definiti nello schema PICO: questo richiederà probabilmente tecniche di analisi statistica avanzate a causa della complessità dell'analisi dei dati provenienti da studi diversi e per diversi comparatori.

Infine, la sfida tecnica di rispondere ai PICO consolidati e di risolvere le modifiche al dossier di presentazione richiederà la capacità di sviluppare argomenti medico-scientifici di elevatissima qualità. L'attenzione ai dettagli, la capacità e la gestione rigorosa del progetto saranno fondamentali, come per qualsiasi processo sostanzialmente basato sull'HTA (come, ad esempio il processo, AMNOG in vigore in Germania).

Nel corso del X *Workshop on Drugs Pricing*, tenutosi a Roma nei giorni 29-30 maggio 2024, è stato affrontato il tema dell'introduzione del EU HTAR, in attuazione per i farmaci oncologici e ATMP già dal gennaio 2025.

Durante il Workshop sono stati presentati i risultati di un *Think Tank* paneuropeo focalizzato sullo sviluppo di raccomandazioni per superare al meglio le incertezze relative all'impatto e alla *readiness* delle aziende rispetto al nuovo processo di JCA, ispirando un dibattito più ampio al fine di implementare con successo il nuovo regolamento.

Il tema della *readiness* organizzativa interna, ovvero della capacità di darsi strutture, meccanismi e processi atti a gestire al meglio la complessità del processo di HTAR/JCA è molto sentito nelle aziende, particolarmente in situazioni di limitatezza di risorse, anche in termini di figure professionali dedicate e di specifiche competenze. Questo può rappresentare un problema per ambiti di ricerca e sviluppo quali quelli delle ATMP in cui l'esigenza di portare il prodotto al mercato nel più breve tempo possibile può trovarsi in conflitto con una situazione di limitatezza di risorse.

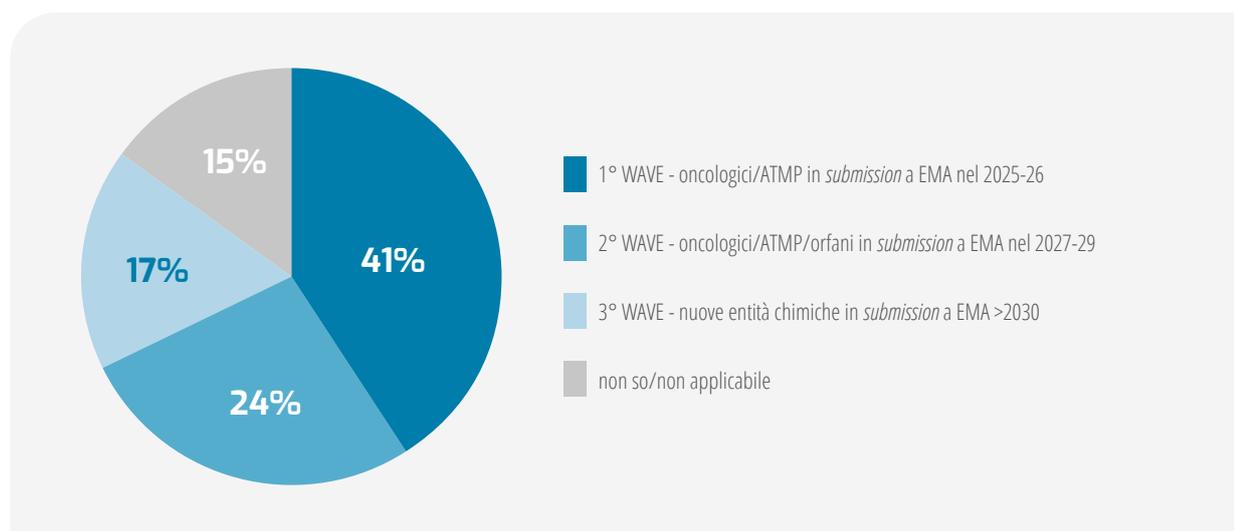
Come in ogni procedura di HTA, la preparazione di una documentazione solida, accurata ed esaustiva sarà fondamentale, soprattutto perché si tratta dell'unica fonte di evidenza presa in considerazione e gran parte di essa finirà nella pubblicazione finale della JCA. Non si tratta di un'impresa da poco, soprattutto se si considerano i tempi ristretti della procedura. Indipendentemente da quanti PICO verranno richiesti, l'accuratezza della presentazione dell'Azienda produttrice (HTD - *Healthcare Technology Developer*) sarà fondamentale. Il coinvolgimento degli *stakeholder* - prima, durante e dopo il processo JCA - richiede molta riflessione e potenzialmente molte risorse. Molti HTD vorranno impegnarsi con gli *stakeholder* del Paese, potenzialmente anni prima di un JCA, per garantire un allineamento comune sulla pratica clinica e sui bisogni medici insoddisfatti. Questo è vero oggi, naturalmente, ma probabilmente sarà più "vero"

in un panorama successivo all'introduzione del JCA. Ci sembra comunque corretto sottolineare che per i farmaci per le malattie rare e gli ATMP, le negoziazioni del prezzo-rimborso e i percorsi di accesso nazionali resteranno forse determinanti per il successo commerciale complessivo, più che l'esito del JCA. Nella seconda parte della Sessione su EU HTAR i partecipanti hanno contribuito alla realizzazione di una *survey* in diretta sulla HTAR *readiness* delle aziende operanti in Italia (attraverso tecnologia MentiMeter) i cui risultati sono stati commentati da un panel di esperti.

Tra i 77 partecipanti alla *survey*, il 71% ha riportato di operare nell'ambito del *Market Access*, 8% nel HEOR (*Health Economics Outcome Research*), 8% nelle strategie di HTA, con ulteriore rappresentanza di professionisti in area regolatoria, commerciale, *policy e government affairs*.

Come mostrato nel Grafico 1, il 41% dei partecipanti ha confermato di avere farmaci che saranno sottoposti a JCA a gennaio 2025 (il 27% farmaci che saranno sottomessi dopo il 2027), il 59% conferma sia già stato identificato, in ambito aziendale il primo farmaco che sarà soggetto a JCA, e il 31% riporta che internamente all'azienda è già stato iniziato il processo di simulazione dei PICO.

**FIGURA 5.2 • JCA – Pipeline nuovi farmaci per HTAR**

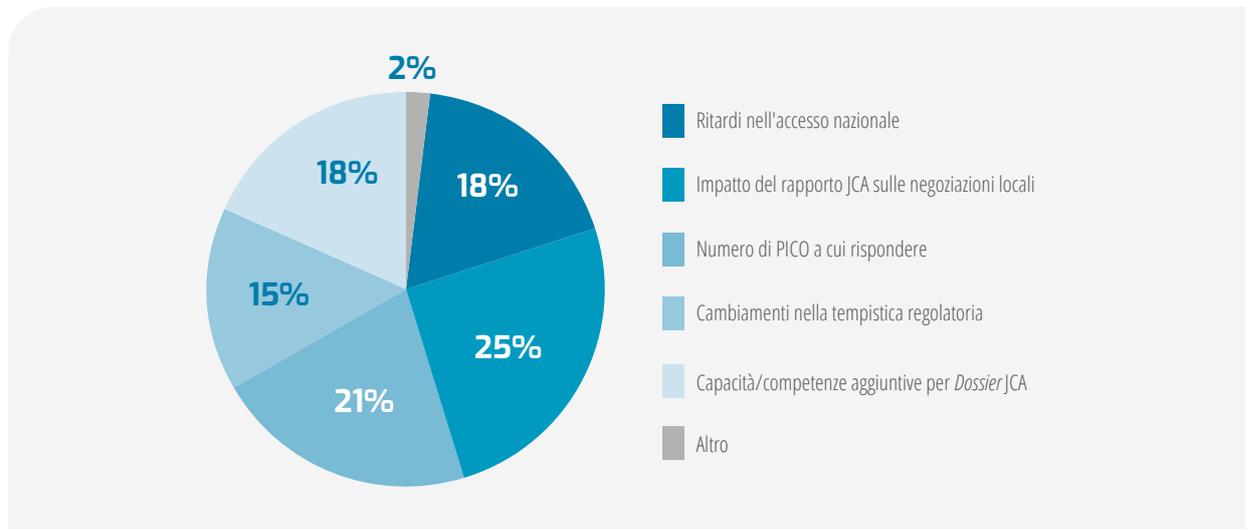


Di fatto, solo un 20% dei rispondenti riporta che l'Azienda ha un piano per il coordinamento e l'allineamento dei pacchetti di presentazione delle evidenze in EMA e JCA e solo il 14% è a conoscenza di stanziamenti di risorse specifici per il processo JCA.

In generale appare che il livello di consapevolezza dei temi del HTAR/JCA è presente in alcuni *team* all'interno delle aziende (53%), con solo una piccola minoranza (3%) che ritiene che la competenza/comprendimento sia ampiamente presente, trasversalmente all'organizzazione, mentre una quota considerevole dei rispondenti (42%) ritiene che ci sia ancora parecchio da fare per prepararsi alla nuova normativa.

Si riscontra inoltre una grande variabilità di risposta riguardo all'ideale finestra temporale entro cui dovrebbe iniziare la preparazione dell'azienda e dei *team* per il processo JCA, con circa la metà dei partecipanti che hanno riportato che la preparazione dovrebbe iniziare almeno 24 mesi prima dell'attesa decisione EMA.

FIGURA 5.3 • JCA – Le preoccupazioni dell'Industria



Come illustrato nella **Figura 5.3**, le preoccupazioni circa l'applicazione del HTAR/JCA nelle farmaceutiche in Italia appaiono riferite sia a tempi e modalità di accesso nazionale (il 25% ritiene che vi saranno effetti sulle negoziazioni, il 18% prevede ritardi nell'accesso, e il 15% si attende variazioni nelle tempistiche del processo regolatorio), sia alla complessità tecnica e richiesta di nuove competenze (numero dei PICO richiesti e capacità interne da sviluppare) che saranno innescate dal nuovo processo.

In conclusione, è evidente che il processo deve ancora avviarsi concretamente ed ovviamente richiederà del tempo affinché il sistema e le risorse coinvolte siano riorganizzate per lavorare efficacemente verso l'obiettivo comune. Inoltre, solo i primi esempi ci mostreranno se opportunità e preoccupazioni emerse dal *workshop* si concretizzeranno. Avremo poi occasione di confrontare il nuovo processo di HTAR con quello degli altri lanci che saranno valutati attraverso procedure nazionali.

#### Hanno partecipato alla sessione EU HTAR dell'evento *Workshop On Drug Pricing*:

- **Herbert Altmann**, VP Consulting, Pan-Eu Market Access & Healthcare consulting - Cencora
- **Patrizia Berto**, Sr. Director Head P&R Italy - Pharmalex Italy SpA
- **Simona Montilla**, Rappresentante AIFA nel Gruppo di coordinamento degli Stati membri UE sulla *Health Technology Assessment* (HTACG) e rappresentante del sottogruppo di *Joint Clinical Assessment* (JCA); HTA assessors coordinator, AIFA
- **Anna Ponzianelli**, Director Market access & Public Affairs – Moderna, Membro del Consiglio Direttivo SIHTA
- **Claudia Russo Caia**, Patient, Value & Access Director – Takeda Italia

## 6. TERAPIE AVANZATE: USO, ACCESSO E DISPONIBILITÀ IN ITALIA

*A cura di Agenzia Italiana del Farmaco, Settore HTA ed Economia del Farmaco  
Eva Alessi, Antonio La Greca, Marilena Lastella, Pia Rivetti di Val Cervo e Francesco Trotta*

### 6.1 INTRODUZIONE

Al fine di studiare l'evoluzione della disponibilità e dell'utilizzo dei farmaci per terapia avanzata (ATMP) in Italia, è stata effettuata una analisi per valutare l'andamento nel tempo dei seguenti aspetti:

1. Disponibilità in Italia delle terapie avanzate autorizzate in Europa;
2. Consumi e spesa delle terapie avanzate a livello nazionale e regionale;
3. Tempistiche di valutazione e accesso delle terapie avanzate a livello europeo e nazionale.

### 6.2 METODI

In questo capitolo sono stati analizzati gli ATMP con autorizzazione valida in Europa e valutati (o in corso di valutazione) ai fini della rimborsabilità in AIFA, al 31/07/2024. Per l'analisi sui tempi di sviluppo clinico e valutazione regolatoria, sono stati utilizzati i dati estratti dalla letteratura scientifica, dagli *European Public Assessment Reports* (EPAR), dal sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e dai dossier di prezzo e rimborso (P&R).

L'analisi sui centri abilitati ed attivi è stata effettuata su dati forniti dall'Ufficio Registri di Monitoraggio dell'AIFA disponibili al 31/07/2024.

Infine, i dati di spesa e di consumi relativi agli ATMP provengono dal flusso della tracciabilità del farmaco con dati aggiornati al 31 dicembre 2023 da cui sono state estratte le informazioni sugli ATMP acquistati dalle strutture pubbliche del SSN (cosiddetto canale degli acquisti diretti)<sup>(1)</sup>. I dati di spesa analizzati sono al lordo dei *payback* associati ai MEA (*Managed Entry Agreements*) laddove applicati. La commercializzazione regionale del farmaco è stata considerata indice di erogazione del farmaco al paziente, e quindi indicativo dell'accesso alla terapia. Dai tempi di accesso sul territorio sono stati esclusi i dati in cui la commercializzazione risulta antecedente alla pubblicazione della determina di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale.

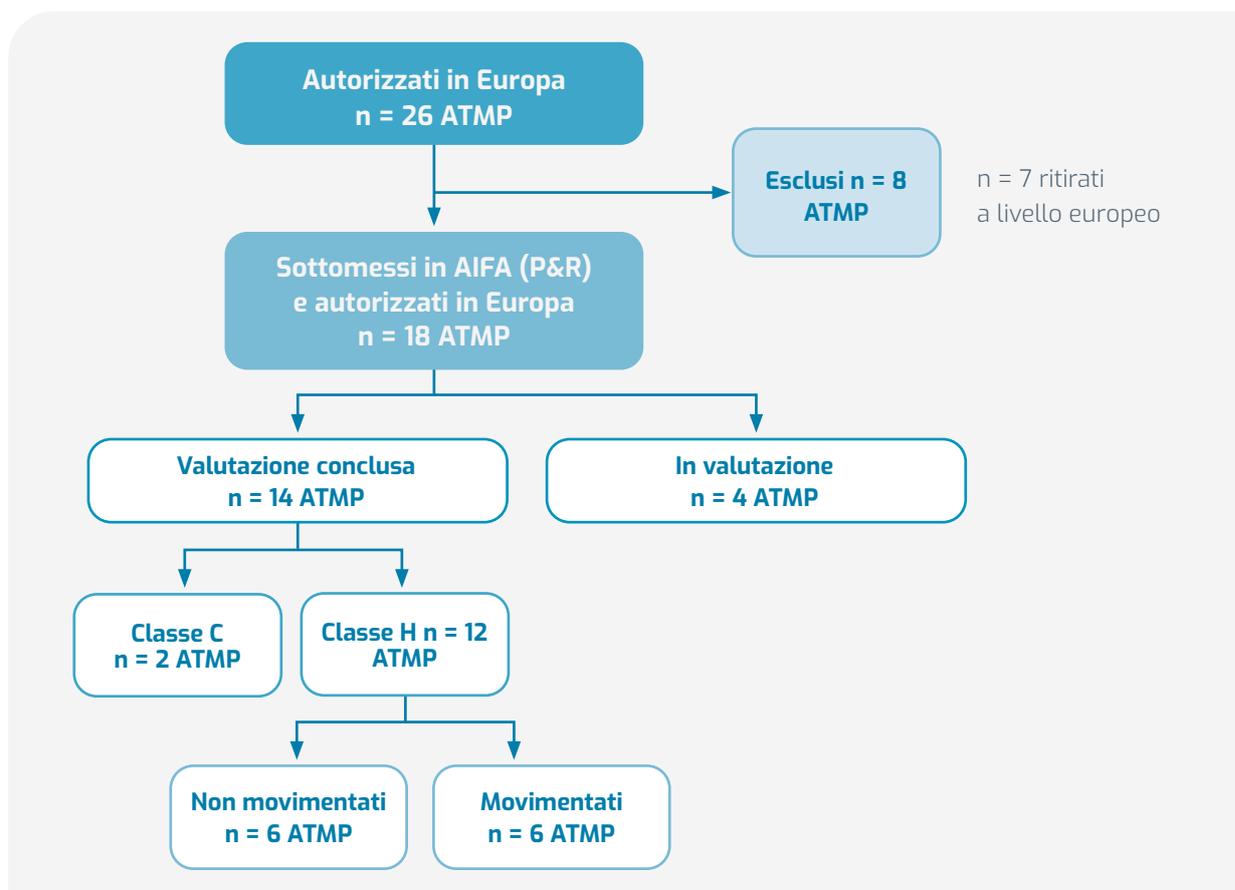
### 6.3 RISULTATI

#### 6.3.1 DISPONIBILITÀ IN ITALIA DELLE TERAPIE AVANZATE AUTORIZZATE IN EUROPA

Dall'entrata in vigore del regolamento per le terapie avanzate, e fino al 31/07/2024, 26 medicinali ATMP hanno ricevuto l'autorizzazione dalla Commissione Europea (**Figura 6.1**), quindi solamente una nuova terapia avanzata - exagamglogene autotemcel (exa-cel) - è stata approvata dalla Commissione Europea, nell'ultimo anno. Dei 26 farmaci ATMP inizialmente autorizzati, quasi un terzo è stato ritirato dal mercato europeo su richiesta del titolare dell'AIC. I 7 farmaci senza autorizzazione valida sono stati esclusi dall'a-

nalisi insieme all'unico farmaco, pur autorizzato, per cui non è stata presentata domanda di P&R in AIFA. L'analisi è stata quindi condotta sui 18 farmaci per cui è stata presentata domanda di ammissione alla rimborsabilità in Italia. Per 14 ATMP la valutazione si è terminata con una ammissione alla rimborsabilità (classe H) o una mancata ammissione alla rimborsabilità (classe C), mentre 4 sono ancora in valutazione (Figura 6.1).

**FIGURA 6.1** • Flow chart dei farmaci ATMP con autorizzazione della Commissione Europea inclusi nell'analisi



Come si osserva in **Tabella 6.1**, dei 18 ATMP attualmente autorizzati e con domanda P&R presentata in AIFA, l'88,8% (16/18) ha la designazione di farmaco orfano <sup>(2)</sup>, mentre a livello di indicazione, il 61,1% (11/18) è destinato alla cura di condizioni non oncologiche contro il 38,8% (7/18) rappresentato da farmaci onco-ematologici. Di questa ultima categoria, 6 su 7 sono CAR-T.

Per quanto riguarda il regime di rimborsabilità, 14/18 ATMP sono stati valutati da AIFA e classificati in fascia H (rimborsati, 85,7%) o in fascia C (non rimborsati, 14,3%). Altri 4 farmaci sono attualmente in valutazione presso AIFA.

I farmaci commercializzati nel periodo 2016-2023 risultano essere 6, con le ultime determinate di ammissione alla rimborsabilità per eladocogene exuparvovec (eladoca-vec), idecabtagene vicleucel (ide-cel), valoctocogene roxaparvovec (valocto-vec) e lisocabtagene maraleucel (liso-cel) pubblicate a fine 2023 o nei primi mesi del 2024, e che pertanto non risultano ancora movimentate nel flusso di tracciabilità del farmaco.

TABELLA 6.1 • I 18 farmaci ATMP autorizzati a livello europeo e sottomessi in AIFA.

N.	Nome commerciale	Principio attivo	Abbreviazione	Tipologia di ATMP	Terapia CAR-T
1	<b>Holoclar</b>	Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse <i>ex vivo</i> e contenenti cellule staminali	Cellule limbari	Ingegneria Tissutale	No
2	<b>Strimvelis</b>	Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ che contiene cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'ADA umana	Ada-cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	No
3	<b>Spherox</b>	Sferoidi di condrociti umani autologhi (espansi <i>ex vivo</i> ) associati a matrice extracellulare	Condrociti	Ingegneria Tissutale	No
4	<b>Kymriah</b>	Tisagenlecleucel	Tisa-Cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	Sì
5	<b>Alofisel</b>	Darvadstrocel	Darva-cel	Terapia Cellulare Somatica	No
6	<b>Yescarta</b>	Axicabtagene ciloleucel	Axi-cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	Sì
7	<b>Luxturna</b>	Voretigene neparvovec	Voreti-vec	Terapia Genica <i>in vivo</i>	No
8	<b>Zolgensma</b>	Onasemnogene abeparvovec	Onasemno-vec	Terapia Genica <i>in vivo</i>	No
9	<b>Tecartus</b>	Brexucabtagene Autoleucel	Brexu-cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	si
10	<b>Libmeldy</b>	Atidarsagene autotemcel	Atidarsa-cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	No
11	<b>Abecma</b>	Idecabtagene vicleucel	Ide-cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	Sì
12	<b>Breyanzi</b>	Lisocabtagene maraleucel	Liso-cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	Sì
13	<b>Carvykti</b>	Ciltacabtagene autoleucel	Cilta-cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	Sì
14	<b>Upstaza</b>	Eladocagene exuparvovec	Eladoca-vec	Terapia Genica <i>in vivo</i>	No
15	<b>Roctavian</b>	Valoctocogene roxaparvovec	Valocto-vec	Terapia Genica <i>in vivo</i>	No
16	<b>Ebvallo</b>	Tabelecleucel	Tab-cel	Terapia Cellulare Somatica	No
17	<b>Hemgenix</b>	Etranacogene dezaparvovec	Eltrana-vec	Terapia Genica <i>in vivo</i>	No
18	<b>Casgevy</b>	Exagamglogene autotemcel	Exa-cel	Terapia Genica <i>ex vivo</i>	No

**Acronimi:** CMA = conditional marketing authorization, Autorizzazione all'immissione in commercio condizionale;

UEC = under exceptional circumstances, Sotto circostanze eccezionali.

\*Ide-cel è stato inizialmente classificato in classe C (GU del 19/08/2023) e poi riclassificato in H (GU del 08/02/2024).

Patologia	Indicazione oncologica	Farmaco Orfano	Autorizzazione CE		Publicazione della determina di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale	Classe di rimborsabilità
Deficit di cellule staminali limbari causato da ustioni oculari	No	Sì	CMA	17/02/15	01/08/16	H
Immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi	No	Sì	Standard	26/05/16	24/02/17	H
Riparazione di difetti sintomatici delle cartilagine articolare	No	No	Standard	10/07/17	26/11/21	C
Linfoma diffuso a grandi cellule B e Leucemia linfoblastica acuta	Sì	Sì	Standard	23/08/18	12/08/19	H
Fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale	No	Sì	Standard	23/03/18	08/10/18	C
Linfoma diffuso a grandi cellule B e Linfoma a cellule B primitivo del mediastino	Sì	Sì	Standard	23/08/18	11/11/19	H
Distrofia retinica ereditaria	No	Sì	Standard	23/11/18	09/01/21	H
Atrofia muscolare spinale	No	Sì	CMA	18/05/20	13/03/21	H
Linfoma Mantellare	Sì	Sì	CMA	14/12/20	11/03/22	H
Leucodistrofia metacromatica	No	Sì	Standard	17/12/20	24/03/22	H
Mieloma Multiplo	Sì	Sì	CMA	18/08/21	08/02/2024*	H*
Linfoma diffuso a grandi cellule B, Linfoma a cellule B primitivo del mediastino e linfoma follicolare 3b	Sì	No	Standard	04/04/22	08/02/24	H
Mieloma Multiplo	Sì	Sì	CMA	25/05/22	-	In valutazione
Deficienza da decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici	No	Sì	UEC	18/07/22	04/12/23	H
Emofilia A grave	No	Sì	CMA	24/08/22	22/01/24	H
Malattia linfoproliferativa post-trapianto Epstein-Barr Virus positiva	Sì	Sì	UEC	16/12/22	-	In valutazione
Emofilia B severa e moderatamente severa	No	Sì	CMA	20/02/23	-	In valutazione
Beta talassemia trasfusione dipendente e anemia falciforme severa	No	Sì	CMA	09/02/24	-	In valutazione

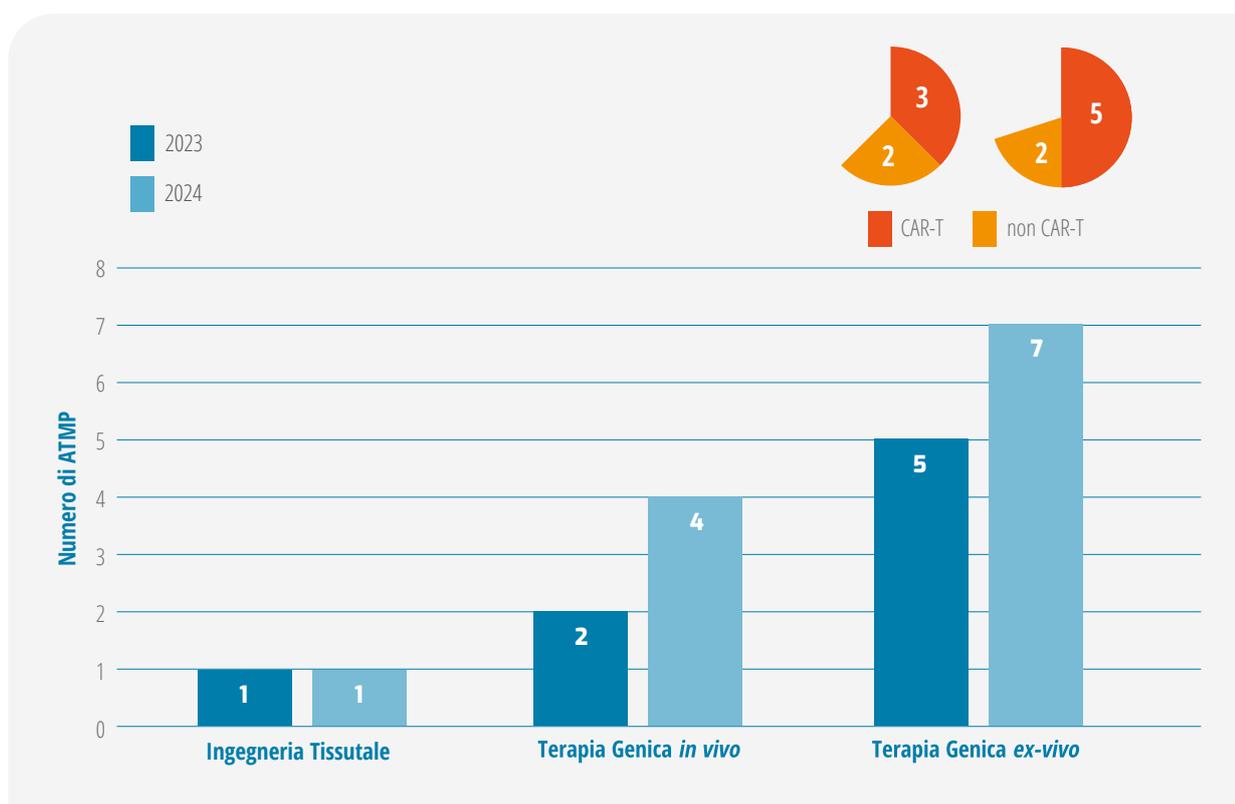
Il regolamento 1394/2007<sup>(3)</sup> identifica quattro tipologie di terapie avanzate:

1. Medicinali di terapia genica,
2. Medicinali di terapia cellulare somatica,
3. Medicinali di ingegneria tissutale,
4. Medicinali per terapie avanzate combinate.

Tuttavia, ad oggi in Europa sono autorizzati ATMP che appartengono alle prime tre categorie, mentre in Italia sono disponibili in regime di rimborsabilità solamente terapie di ingegneria tissutale e terapie geniche, con una sovra-rappresentazione di queste ultime (14 di 18). Le terapie di ingegneria tissutale con autorizzazione tuttora valida sono due (11,1% degli ATMP autorizzati), di cui solo una rimborsata dal SSN, mentre delle due terapie cellulari somatiche (11,1%) autorizzate una è tuttora in valutazione presso AIFA e l'altra è classificata in classe C, cioè non rimborsata (**Tabella 6.1**).

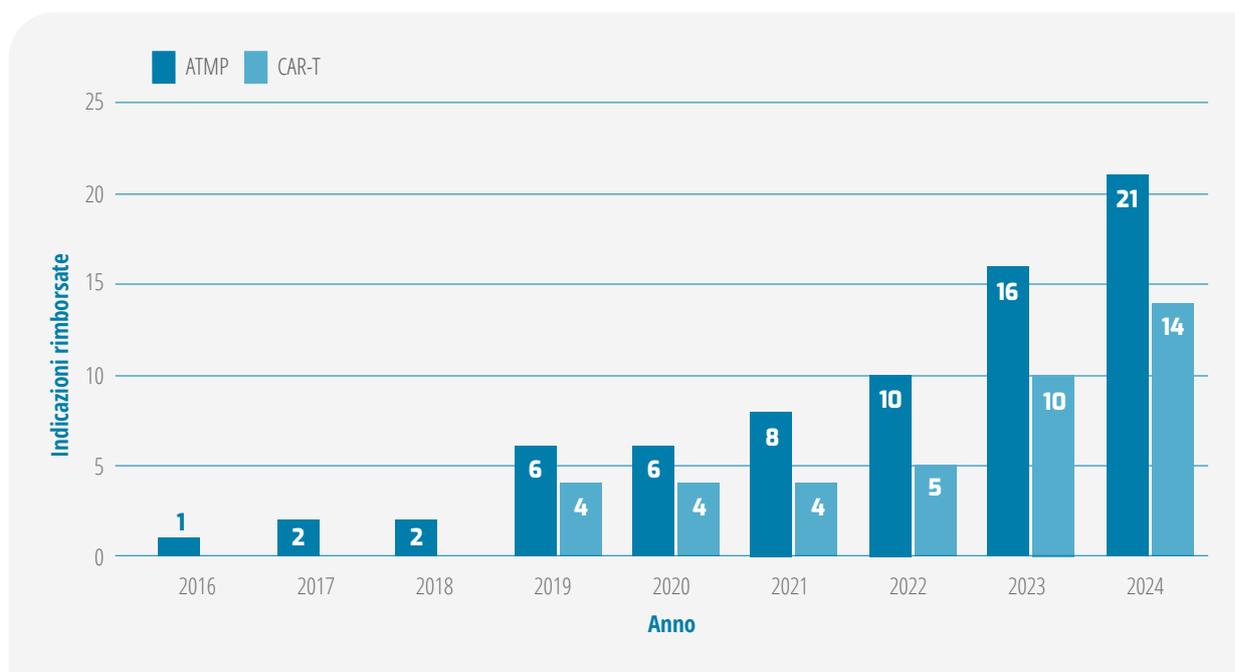
Per quanto riguarda le terapie ammesse alla rimborsabilità, rispetto all'anno scorso, si può osservare come sia raddoppiato il numero delle terapie geniche *in vivo*, passando da 2 (onasemnogene abeparvovec o onasemno-vec e voretigene neparvovec o voreti-vec) a 4 con l'aggiunta di eladoca-vec e valocto-vec. La terapia a base di cellule limbari rimane l'unica terapia di ingegneria tissutale, mentre le terapie geniche *ex vivo* sono diventate 7, con una variazione rispetto all'anno passato legata esclusivamente alle CAR-T che sono passate da 3 (tisagenlecleucel o tisa-cel, axicabtagene ciloleucel o axi-cel e brexucabtagene autoleucel o brexu-cel) a 5 con l'aggiunta di liso-cel ed ide-cel (**Tabella 6.1, Tabella 6.2, Figura 6.2**).

**FIGURA 6.2** • ATMP rimborsati in Italia al 31/07/2023 (anno 2023, n=8) e al 31/07/2024 (anno 2024, n=12) suddivisi per tipologia



Prendendo in considerazione il dato relativo alle indicazioni terapeutiche degli ATMP ammessi alla rimborsabilità in Italia riportato in **Figura 6.3** si può vedere l'aumento nel tempo delle indicazioni rimborsate passate da 6 nel 2020 a 21 nel 2024. Il dettaglio sulla porzione di indicazioni per malattie onco-ematologiche, coperte dalle CAR-T, mostra come queste ultime abbiano sempre rappresentato una parte molto significativa di tutte le indicazioni per ATMP, con le ultime valutazioni che hanno portato a 14 le indicazioni onco-ematologiche disponibili in Italia - cioè il 66.7% delle indicazioni di ATMP - ammessi alla rimborsabilità. Infatti, durante gli ultimi 12 mesi, sono anche state ammesse alla rimborsabilità 5 estensioni di indicazione per tisa-cel, axi-cel e brexu-cel (**Tabella 6.2**). Inoltre, ad inizio 2023 la Commissione Europea ha concesso l'estensione di indicazioni per liso-cel e ad inizio 2024 ad ide-cel e ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), per le quali ancora non è però ancora stato sottomesso un dossier P&R per richiederne l'ammissione alla rimborsabilità.

**FIGURA 6.3** • Indicazioni terapeutiche di ATMP e CAR-T ammessi alla rimborsabilità dal 2016 ad agosto 2024



**TABELLA 6.2** • Le CAR-T e indicazioni per le quali sono state ammesse alla rimborsabilità dal 2018 al 2024

Abbreviazione	Patologia	Autorizzazione CE	Pubblicazione della determina di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale	Indicazione
<b>Tisa-Cel</b>	Linfoma diffuso a grandi cellule B in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica	23/08/2018	12/08/2019	Prima indicazione
	Leucemia linfoblastica acuta a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva (fino a 25 anni di età)	23/08/2018	12/08/2019	Prima indicazione
<b>Axi-cel</b>	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica	23/08/2018	11/11/2019	Prima indicazione
	Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattario o recidivante, dopo due o più linee di terapia sistemica	23/08/2018	11/11/2019	Prima indicazione
<b>Brexu-cel</b>	Linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton	14/12/2020	11/03/2022	Prima indicazione
<b>Tisa-Cel</b>	Linfoma follicolare in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica	28/04/2022	08/08/2023	Estensione di indicazione
<b>Axi-cel</b>	Linfoma follicolare refrattario o recidivante dopo tre o più linee di terapia sistemica	21/06/2022	11/11/2023	Estensione di indicazione
	Linfoma a cellule B ad alto grado B refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea	14/10/2022	11/11/2023	Estensione di indicazione
	Linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea	14/10/2022	11/11/2023	Estensione di indicazione
<b>Brexu-cel</b>	Leucemia linfoblastica acuta a precursori di cellule B recidivante o refrattaria (dai 26 anni di età)	02/09/2022	04/12/2023	Estensione di indicazione
<b>Ide-cel*</b>	Mieloma multiplo recidivante e refrattario dopo almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, con progressione della malattia all'ultima terapia	18/08/2021	08/02/2024	Prima indicazione

Abbreviazione	Patologia	Autorizzazione CE	Pubblicazione della determina di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale	Indicazione
Liso-cel	Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica	04/04/2022	08/02/2024	Prima indicazione
	Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) dopo due o più linee di terapia sistemica	04/04/2022	08/02/2024	Prima indicazione
	Linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), dopo due o più linee di terapia sistemica	04/04/2022	08/02/2024	Prima indicazione

\*Liso-cel è stato inizialmente classificato in classe C (GU del 19/08/2023) e poi riclassificato in H (GU del 08/02/2024).

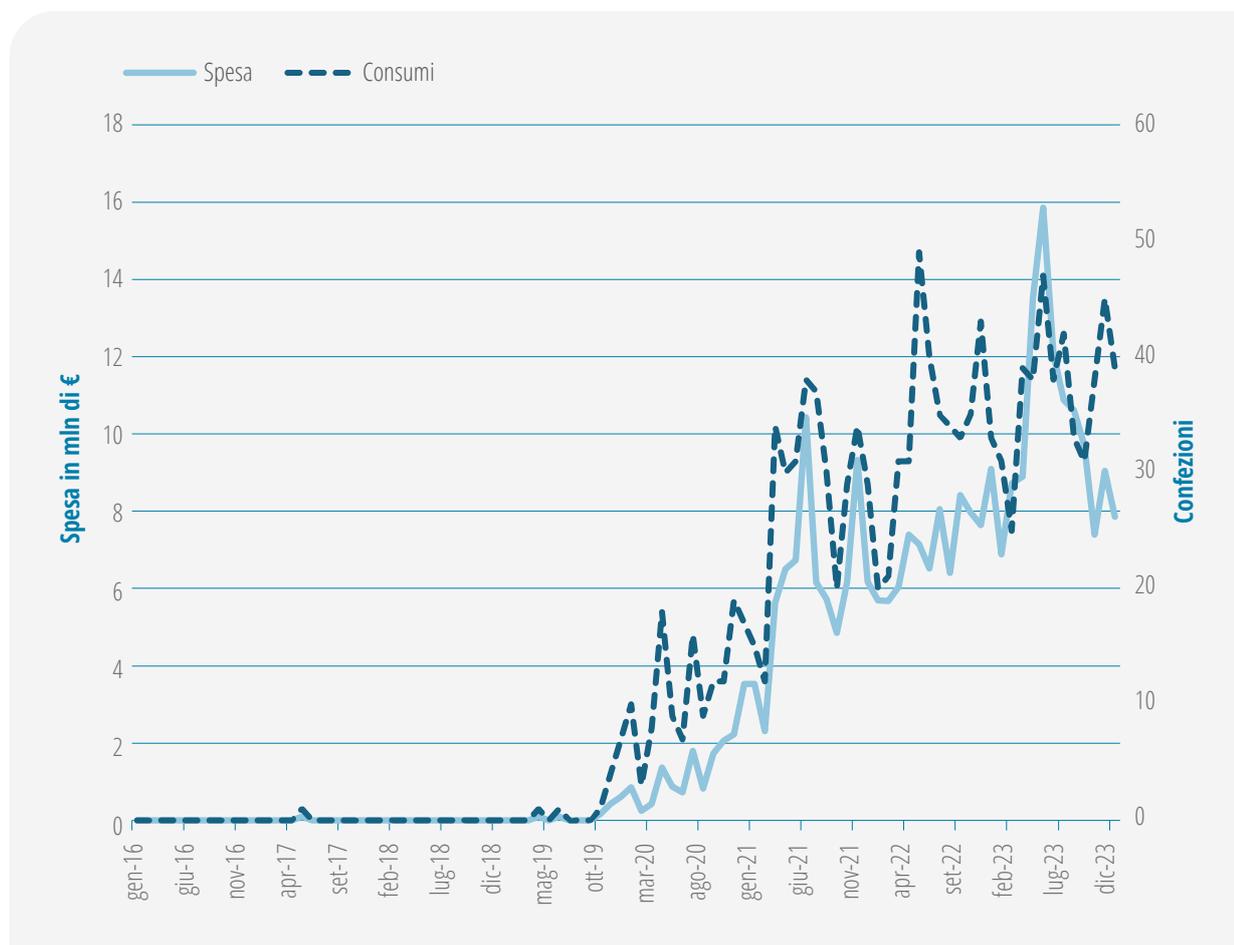
### 6.3.2 CONSUMI E SPESA DELLE TERAPIE AVANZATE A LIVELLO NAZIONALE E REGIONALE

L'analisi dei dati di spesa è stata condotta sulle 6 terapie avanzate che risultano commercializzate a partire dalle 12 rimborsate in Italia, nel periodo compreso fra agosto 2016 (pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della determina relativa al primo ATMP rimborsato), ed il 31 dicembre 2023. Le terapie geniche *ex-vivo* indicate per il trattamento dell'immunodeficienza grave combinata da *deficit* di adenosina deaminasi e della leucodistrofia metacromatica (ada-cel e atidarsa-cel) sono state escluse dall'analisi in quanto non movimentano nel canale degli acquisti diretti, come anche le quattro terapie ammesse alla rimborsabilità fra dicembre 2023 e l'inizio del 2024.

Dai dati presentati in **Tabella 6.3** e **Figura 6.4**, si osserva come i *trend* della spesa e dei consumi (numero di confezioni) si confermino in crescita, a dimostrazione dell'aumento dell'utilizzo degli ATMP a parità di numero di farmaci movimentati rispetto al 2022. Nonostante il costo elevato che varia fra 95.000€ e 3.500.000€ a trattamento (prezzo *ex-factory*), nel 2023 l'impatto degli ATMP sulla spesa totale del SSN (26,3 miliardi di Euro) è stata pari al 4,6 per mille, con una crescita rispetto all'anno precedente del 41% circa. Se invece si considera l'incidenza della spesa relativa agli ATMP sul totale della spesa registrata nel canale degli acquisti diretti, canale attraverso il quale vengono distribuiti gli ATMP nonché i farmaci innovativi, ospedalieri e farmaci classificati in PHT, pari a 16,45 mld la percentuale si attesta allo 0,7%.

**TABELLA 6.3** • Trend annuale di spesa e consumo per gli ATMP rimborsati e commercializzati negli anni 2016-2023 (n=6).

Anno	Consumi		Spesa	
	N° confezioni	Incidenza sul totale SSN (per 1 milione)	Spesa in milioni di euro	Incidenza sul totale SSN (per mille)
2016	0	0	0	0
2017	0	0	0	0
2018	0	0	0	0
2019	14	0	1,4	0,1
2020	140	0,1	16,7	0,7
2021	339	0,2	73,5	3,1
2022	405	0,3	86,0	3,4
2023	446	0,3	121,4	4,6
<b>Totale</b>	<b>1.345</b>	<b>0,1</b>	<b>299,1</b>	<b>1,6</b>

**FIGURA 6.4** • Trend mensile di spesa e consumi totali per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6, anni 2016-2023)

Analizzando i dati di spesa e consumi a livello di categorie di ATMP, si osserva come l'andamento relativo alle CAR-T risulti in forte crescita (51,1% in più rispetto al 2022) ed in contrasto con quello relativo a tutti gli altri ATMP (terapie di ingegneria tissutale, terapie geniche *in vivo*). Il dettaglio riportato in **Tabella 6.4** evidenzia come anche nel 2023 le sole terapie CAR-T (3 medicinali) hanno rappresentato una spesa di 106,7 Mln €, contro una spesa complessiva per tutte le altre terapie avanzate di 14,7 Mln €. Anche a livello di numero di confezioni commercializzate, le CAR-T mostrano un consumo 7 volte superiore a quello degli altri ATMP, a conferma che quello onco-ematologico continua a rappresentare il settore di maggior impatto fra le terapie avanzate.

A livello di singolo principio attivo, axi-cel rappresenta la quota maggiore di spesa e dei consumi relativi agli ATMP nel 2023, seguita da tisa-cel e brexu-cel.

**TABELLA 6.4** • Spesa e consumi annuali in milioni di euro per tipologia di terapia avanzata per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6)

Anno	CAR-T		Non CAR-T					
	Terapia genica <i>ex vivo</i>		Ingegneria tissutale		Terapia genica <i>in vivo</i>		Terapia genica <i>ex vivo</i>	
	N° confezioni	Spesa (mln €)	N° confezioni	Spesa (mln €)	N° confezioni	Spesa (mln €)	N° confezioni	Spesa (mln €)
<b>2019</b>	12	1,2	2	0,2	0	0	0	0
<b>2020</b>	140	16,7	0	0	0	0	0	0
<b>2021</b>	246	48,4	2	0,2	91	25,0	0	0
<b>2022</b>	335	70,6	2	0,2	68	15,3	0	0
<b>2023</b>	393	106,7	1	0,1	52	14,6	0	0
<b>Totale</b>	<b>1.126</b>	<b>243,5</b>	<b>7</b>	<b>0,7</b>	<b>211</b>	<b>54,8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

L'evoluzione dell'andamento regionale della spesa dal 2019 al 2023 è stato invece analizzato nella **Tabella 6.5**, dove si può osservare come continui ad aumentare l'utilizzo degli ATMP non solo in termini di spesa totale ma anche di diffusione a livello regionale, con due sole regioni che non hanno mai erogato trattamenti con ATMP. La spesa regionale delle terapie avanzate *pro-capite* risulta abbastanza omogenea in tutte le regioni, con dei picchi fino a 4,75€ e 4,01€ *pro-capite* in Umbria e Liguria rispettivamente contro 0,14€ e 0,95€ in Sardegna e Puglia rispettivamente, ed una spesa *pro-capite* comunque più bassa nel Sud e nelle Isole rispetto alle altre aree geografiche (**Tabella 6.5**).

La variazione nei consumi a livello nazionale negli ultimi anni (2022-2023) è risultata pari a +41%, per via di un incremento riscontrato in particolar modo nelle regioni del Centro e Nord Italia, mentre nel Sud e nelle isole la spesa è aumentata in maniera più moderata, del 28%. Si trovano in controtendenza solamente la PA di Trento e la Sicilia che hanno registrato una diminuzione della spesa per gli ATMP nel 2023 rispetto al 2022, mentre Piemonte, Veneto, Umbria e Puglia la hanno quasi raddoppiata e l'Abruzzo la ha quasi quadruplicata.

TABELLA 6.5 • Andamento regionale osservato nel periodo 2019-2023 della spesa degli ATMP rimborsati e commercializzati assoluta e pro-capite (n=6)

Regioni	Spesa in mln di euro						Δ % 23-22	% 2023 *	Spesa pro-capite in euro					
	2019	2020	2021	2022	2023	2023			2019	2020	2021	2022	2023	
PIEMONTE	0	0,6	1,7	5,1	11,2	11,2	118%	9%	0	0,14	0,39	1,21	2,64	
VALLE D'AOSTA	0	0	0	0	0	0	-	0%	0	0	0	0	0	
LOMBARDIA	0,8	9,4	24,7	23,0	26,6	26,6	15%	22%	0,08	0,94	2,48	2,31	2,67	
PA.BOLZANO	0	0	0	0	0	0	-	0%	0	0	0	0	0	
PA.TRENTO	0	0	0	0,3	0	0	-100%	0%	0	0	0	0,48	0	
VENETO	0	0,5	2,7	5,7	11,8	11,8	107%	10%	0	0,10	0,55	1,17	2,43	
FRIULI VENEZIA GIULIA	0	0	0,3	1,9	3,2	3,2	66%	3%	0	0	0,22	1,62	2,68	
LIGURIA	0	0,3	3,0	4,1	6,0	6,0	48%	5%	0	0,23	1,96	2,71	4,01	
EMILIA ROMAGNA	0	0,9	7,7	8,4	11,2	11,2	34%	9%	0	0,21	1,74	1,88	2,52	
TOSCANA	0	1,0	5,3	6,8	10,3	10,3	52%	8%	0	0,28	1,44	1,86	2,81	
UMBRIA	0	0,8	2,5	2,1	4,1	4,1	90%	3%	0	0,92	2,91	2,51	4,75	
MARCHE	0	0	0,2	1,6	1,9	1,9	21%	2%	0	0	0,11	1,07	1,30	
LAZIO	0	0,9	5,3	8,7	11,6	11,6	33%	10%	0,05	0,16	0,92	1,52	2,03	
ABRUZZO	0	0	0,8	1,0	2,9	2,9	181%	2%	0	0	0,60	0,80	2,25	
MOLISE	0	0	0	0	0,4	0,4	-	0%	0	0	0	0	1,35	
CAMPANIA	0	0,7	11,9	6,2	7,5	7,5	20%	6%	0	0,12	2,12	1,11	1,33	
PUGLIA	0,2	0,7	0,8	2,0	3,7	3,7	84%	3%	0,04	0,17	0,20	0,51	0,95	
BASILICATA	0	0	0	0	0	0	-	0%	0	0	0	0	0	
CALABRIA	0	0,7	2,1	2,3	3,6	3,6	57%	3%	0,09	0,39	1,14	1,25	1,95	
SICILIA	0	0	3,4	6,6	5,2	5,2	-21%	4%	0	0,05	0,71	1,37	1,08	
SARDEGNA	0	0	1,3	0	0	0	39%	0%	0	0	0,85	0,10	0,14	
<b>Italia</b>	<b>1,4</b>	<b>16,7</b>	<b>73,5</b>	<b>86,0</b>	<b>121,4</b>	<b>121,4</b>	<b>41%</b>	<b>100%</b>	<b>0,02</b>	<b>0,28</b>	<b>1,25</b>	<b>1,46</b>	<b>2,06</b>	
<b>Nord</b>	<b>0,8</b>	<b>11,7</b>	<b>40,0</b>	<b>48,5</b>	<b>70,0</b>	<b>70,0</b>	<b>44%</b>	<b>58%</b>	<b>0,03</b>	<b>0,43</b>	<b>1,46</b>	<b>1,77</b>	<b>2,55</b>	
<b>Centro</b>	<b>0,3</b>	<b>2,7</b>	<b>13,2</b>	<b>19,3</b>	<b>27,9</b>	<b>27,9</b>	<b>45%</b>	<b>23%</b>	<b>0,02</b>	<b>0,23</b>	<b>1,13</b>	<b>1,64</b>	<b>2,38</b>	
<b>Sud e Isole</b>	<b>0,3</b>	<b>2,3</b>	<b>20,3</b>	<b>18,3</b>	<b>23,4</b>	<b>23,4</b>	<b>28%</b>	<b>19%</b>	<b>0,02</b>	<b>0,12</b>	<b>1,02</b>	<b>0,92</b>	<b>1,18</b>	

\*calcolato sul totale della spesa 2023 dei farmaci ATMP a livello nazionale

Per valutare l'indice di assistenza sul territorio sono state aggiornate le informazioni relative alla disponibilità di strutture sanitarie abilitate alla somministrazione di terapie avanzate e di quelle che hanno effettuato almeno una somministrazione (strutture sanitarie attive, **Tabella 6.6** e **6.7**). Rispetto ad agosto 2023 sono stati abilitati 10 nuovi centri per le 6 terapie attualmente in uso in Italia, nella maggior parte dei casi si tratta di centri che già erogavano trattamenti con ATMP e hanno ricevuto l'abilitazione alla somministrazione di altre terapie avanzate.

Inoltre, a seguito della recente ammissione alla rimborsabilità di eladoca-vec, valocto-vec e liso-cel, sono stati abilitati diversi centri, mentre per ide-cel ancora non risultano ancora centri abilitati. Nel caso di liso-cel e di eladoca-vec, i nuovi centri sono strutture che sono già abilitate per la somministrazione di altre CAR-T, mentre per valocto-vec 7/18 centri abilitati non hanno una precedente abilitazione alla somministrazione di ATMP (**Tabella 6.6**).

Il numero di centri identificati per la somministrazione di queste nuove terapie rispecchia l'epidemiologia delle patologie, infatti, solamente 4 centri in 3 Regioni sono stati abilitati per eladoca-vec, che ha una stima di 1-2 pazienti eleggibili l'anno, mentre per valocto-vec ne sono stati attivati 18 in 9 Regioni (stima nell'ordine di 50 pazienti eleggibili all'anno) e per liso-cel 30 in 7 Regioni (stima nell'ordine di 100 pazienti eleggibili all'anno).

TABELLA 6.6 • Distribuzione regionale delle strutture sanitarie abilitate e attive per gli ATMP rimborsati (n=12)

Regione	Centri	Ingegneria Tissutale	Terapia Genica <i>in vivo</i>					Terapia Genica <i>ex-vivo</i>					
			voretì-vec	onasemno-vec	eladoca-vec	valocto-vec	Non CAR-T	ada-cel	axi-cel	tisa-cel	brexu-cel	liso-cel	
ABRUZZO	abilitati	4	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1
	attivi	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
BASILICATA	abilitati	3	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	attivi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CALABRIA	abilitati	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	1
	attivi	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0
CAMPANIA	abilitati	1	1	1	0	1	1	0	1	3	4	3	3
	attivi	0	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0
EMILIA ROMAGNA	abilitati	2	0	3	0	0	0	0	1	1	1	1	0
	attivi	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
FRIULI VENEZIA GIULIA	abilitati	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	1	1
	attivi	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
LAZIO	abilitati	1	4	2	1	7	2	0	2	3	2	2	1
	attivi	1	1	2	0	0	0	0	2	3	2	2	0
LIGURIA	abilitati	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0
	attivi	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
LOMBARDIA	abilitati	1	4	7	3	1	8	1	15	15	19	19	19
	attivi	1	3	6	0	0	0	1	10	10	8	8	0
MARCHE	abilitati	0	0	2	0	2	0	0	2	2	2	2	0
	attivi	0	0	1	0	0	0	0	2	1	1	1	0
MOLISE	abilitati	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
	attivi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Regione	Centri	Ingegneria Tissutale	Terapia Genica <i>in vivo</i>				Terapia Genica <i>ex-vivo</i>					
			voretì-vec	onasemno-vec	eladoca-vec	valocto-vec	Non CAR-T			CAR-T		
		cellule limbari					atidarsa-cel	ada-cel	axi-cel	tisa-cel	brexu-cel	liso-cel
PIEMONTE	abilitati	0	2	0	0	0	0	0	3	4	3	0
	attivi	0	1	0	0	0	0	0	3	4	3	0
PA BOLZANO	abilitati	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	attivi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PA TRENTO	abilitati	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	attivi	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PUGLIA	abilitati	0	3	0	1	4	1	4	4	3	4	4
	attivi	0	1	0	0	0	0	3	2	2	2	0
SARDEGNA	abilitati	0	1	0	0	4	0	1	2	1	1	0
	attivi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SICILIA	abilitati	0	1	0	2	0	0	2	2	2	2	0
	attivi	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2	0
TOSCANA	abilitati	0	1	0	0	0	0	2	3	2	2	0
	attivi	0	1	0	0	0	0	2	3	2	2	0
UMBRIA	abilitati	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0
	attivi	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
VALLE D'AOSTA	abilitati	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	attivi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VENETO	abilitati	2	1	0	2	0	0	3	4	3	3	0
	attivi	0	1	0	0	0	0	2	4	2	2	0
ITALIA	abilitati	14	24	4	18	4	18	44	55	50	30	30
	attivi	2	8	0	0	0	0	1	33	37	30	0

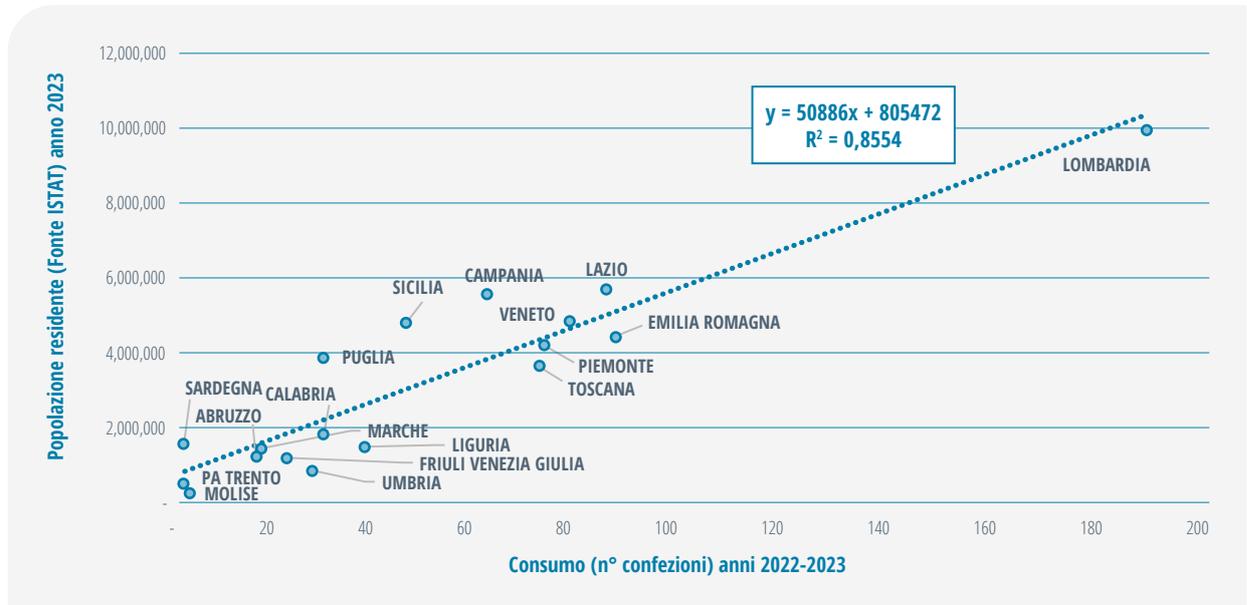
Al fine di valutare il livello di attività dei diversi centri, è stato confrontato il numero di trattamenti effettuati nel 2023 con il numero di centri attivi per ogni regione (**Tabella 6.7**) esclusivamente per le terapie che risultano effettivamente movimentate e considerando che uno stesso centro può somministrare diversi ATMP, anche se non all'interno della stessa unità operativa. Questa analisi ha permesso di confermare che il numero di centri abilitati è ancora superiore al numero di centri che hanno erogato dei trattamenti (56% dei centri sono attivi); la distribuzione di centri abilitati vede 46 e 45 centri al Nord ed al Sud rispettivamente, contro 16 al Centro, mentre i centri attivi sono 34 e 15 al Nord ed al Sud rispettivamente, e 11 al Centro. Pertanto, la percentuale di centri attivi si assesta al 74% e 69% al Nord ed al Centro, mentre al Sud è del 33% circa. Ciononostante, l'attività dei centri risulta abbastanza omogenea a livello di aree geografiche (consumi medi di 7,6 confezioni a centro in media al Nord, 8,5 al Centro e 6,3 al Sud). Una analisi dettagliata a livello regionale evidenzia come alcuni centri siano molto più attivi di altri con casi estremi come in Emilia Romagna in cui 2 strutture sanitarie hanno utilizzato 46 confezioni di ATMP, mentre nelle Marche, 3 strutture attive, sono state dispensate 5 confezioni in totale nell'anno.

**TABELLA 6.7** • Distribuzione regionale delle strutture sanitarie abilitate e attive al 31/07/2024 in relazione alla popolazione e al numero di confezioni erogate di ATMP rimborsati e commercializzati nel 2023 (n=6)

Regioni	Strutture sanitarie abilitate	Strutture sanitarie attive	Δ assoluto	N° centri attivi pro-capite per 1 mln ab	N° confezioni totali regionale	N° confezioni medie per centro
PIEMONTE	4	4	0	0,9	45	11,3
VALLE D'AOSTA	1	0	1	-	0	-
LOMBARDIA	24	18	6	1,8	89	5
PA BOLZANO	1	0	1	-	0	-
PA TRENTO	2	1	1	1,8	0	-
VENETO	6	5	1	1	45	9
FRIULI VENEZIA GIULIA	2	2	0	1,7	10	5
LIGURIA	2	2	0	1,3	23	11,5
EMILIA ROMAGNA	4	2	2	0,5	46	23
TOSCANA	3	3	0	0,8	34	11,3
UMBRIA	1	1	0	1,2	15	15
MARCHE	4	3	1	2	5	1,7
LAZIO	8	4	4	0,7	40	10
ABRUZZO	4	1	3	0,8	10	10
MOLISE	3	0	3	0	2	-
CAMPANIA	8	4	4	0,7	28	7
PUGLIA	9	5	4	1,3	18	3,6
BASILICATA	3	0	3	-	-	-
CALABRIA	2	2	0	1,1	15	7,5
SICILIA	5	3	2	0,6	20	7
SARDEGNA	11	0	11	-	1	-
<b>Italia</b>	<b>107</b>	<b>60</b>	<b>47</b>	<b>1</b>	<b>446</b>	<b>7,4</b>
<b>Nord</b>	<b>46</b>	<b>34</b>	<b>12</b>	<b>1,2</b>	<b>212</b>	<b>7,6</b>
<b>Centro</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>0,9</b>	<b>140</b>	<b>8,5</b>
<b>Sud e Isole</b>	<b>45</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>0,8</b>	<b>94</b>	<b>6,3</b>

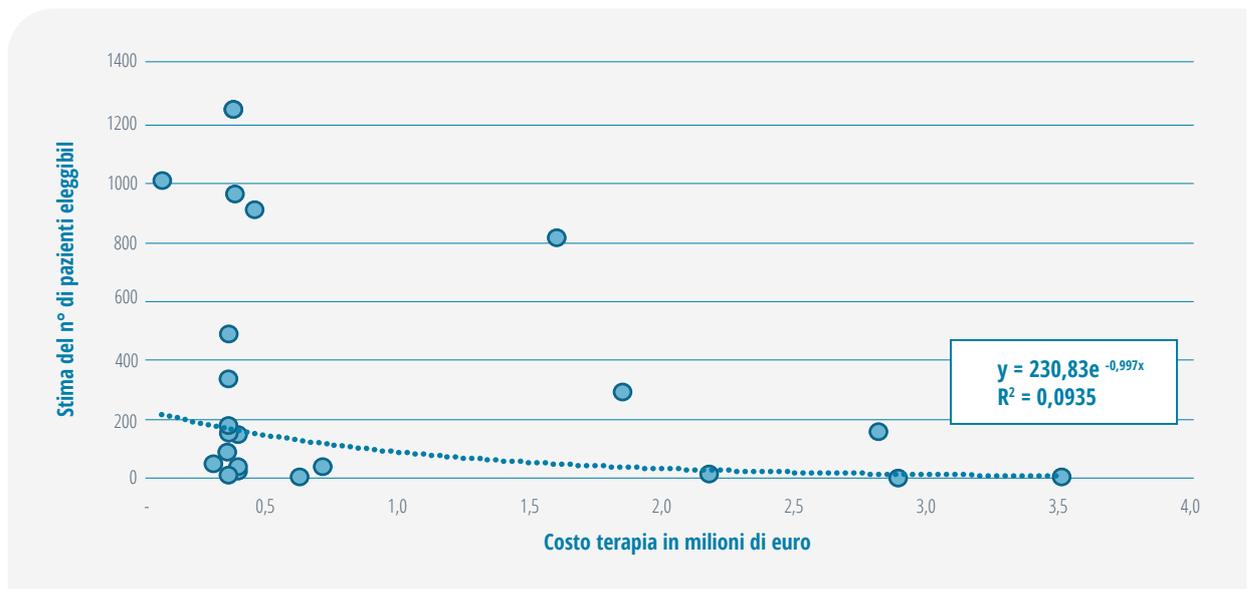
Nella **Figura 6.5** si osserva come le regioni con alta densità di popolazione come Lombardia, Lazio, Campania ed Emilia Romagna, siano associate, come atteso, a valori più alti di consumi complessivi. Tale correlazione risulta abbastanza forte, con un  $R^2$  pari a 0,85.

**FIGURA 6.5** • Relazione tra la popolazione residente del 2023 (Fonte ISTAT) e il consumo annuale del 2022 e 2023 per regione per gli ATMP rimborsati e commercializzati (N=6)



In **Figura 6.6** viene misurata la correlazione fra il costo terapia - calcolato sul prezzo *Ex Factory* - di tutti gli ATMP autorizzati in Europa e con dossier sottomesso in AIFA (n=18), il numero di pazienti attesi al secondo anno di commercializzazione dei farmaci e l'anno di autorizzazione CE. Il valore  $R^2$  tra il costo terapia e la stima dei pazienti non indica una correlazione chiara ma una tendenza inversa, con un aumento del costo-terapia al diminuire del numero di pazienti attesi per il trattamento.

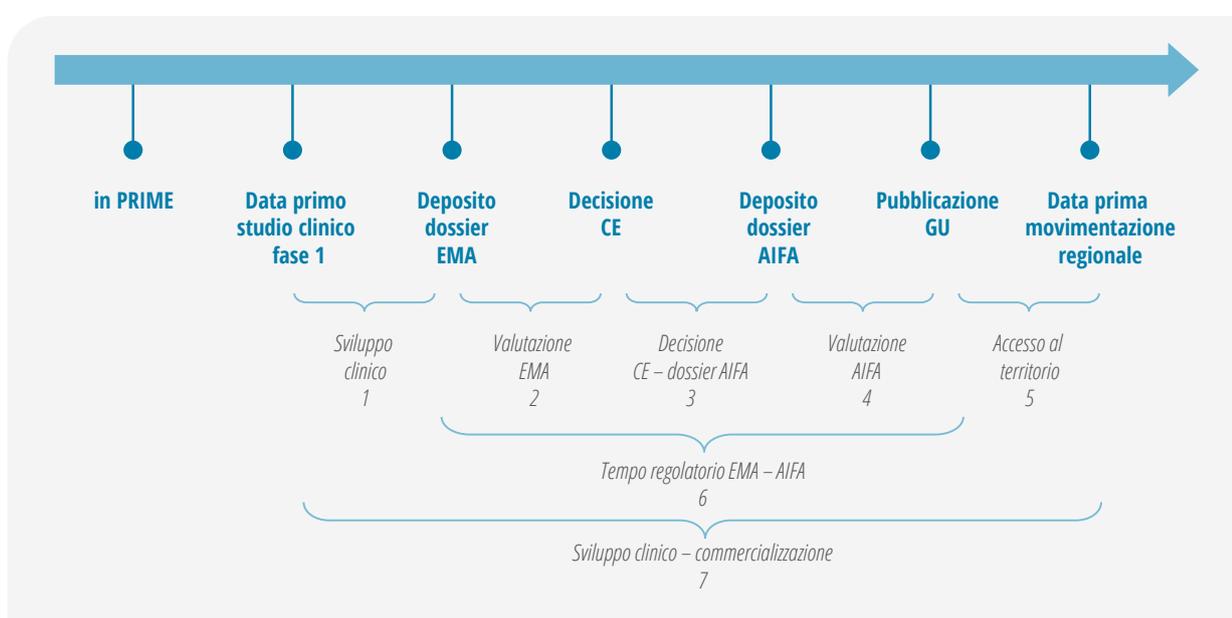
**FIGURA 6.6** • Relazione tra il costo terapia per indicazione e il numero di pazienti stimato al secondo anno e l'anno di autorizzazione CE per i 18 farmaci ATMP sottomessi in AIFA e autorizzati a livello europeo



### 6.3.3 TEMPISTICHE DI VALUTAZIONE DELLE TERAPIE AVANZATE A LIVELLO EUROPEO E NAZIONALE

Per i 18 ATMP autorizzati dalla Commissione Europea e sottomesse alla valutazione di AIFA per l'ammissione alla rimborsabilità sono state aggiornate le analisi dei tempi di sviluppo clinico, di valutazione presso le agenzie regolatorie, mentre per i 6 ATMP che risultano commercializzati dal 2016 al 2023 è stato anche misurato il tempo di accesso sul territorio inteso come prima commercializzazione regionale registrata (**Figura 6.8**).

**FIGURA 6.7** • Tempistiche di sviluppo clinico, valutazioni delle agenzie regolatorie e accesso al territorio per i 18 ATMP autorizzati a livello europeo e sottomesse in AIFA per l'ammissione alla rimborsabilità



- 1. Sviluppo clinico:** tempo che intercorre dall'inizio del primo studio clinico alla data di sottomissione del dossier in EMA;
- 2. Valutazione EMA:** tempo che intercorre dalla data di sottomissione del dossier in EMA alla data della decisione della Commissione Europea;
- 3. Decisione CE - dossier in AIFA:** tempo che intercorre dalla data della decisione della Commissione Europea alla data di sottomissione del dossier in AIFA;
- 4. Valutazione AIFA:** tempo che intercorre dalla data di sottomissione del dossier in AIFA alla data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (GU);
- 5. Accesso al territorio:** tempo che intercorre dalla data di pubblicazione in GU alla prima data in cui si osserva il farmaco ATMP movimento per la prima volta in ciascuna regione nell'intero periodo 2016-2023;
- 6. Tempo regolatorio EMA-AIFA:** tempo che intercorre dalla data di sottomissione del dossier in EMA alla data di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (GU);
- 7. Sviluppo clinico - commercializzazione:** il tempo complessivo osservato che intercorre dall'inizio del primo studio clinico alla data in cui si osserva il farmaco ATMP movimento per la prima volta in ciascuna regione.

Per tutti i 18 farmaci inclusi in questa analisi è stato valutato sia il tempo di sviluppo clinico che quello autorizzativo, a partire dalla data di inizio della prima sperimentazione clinica fino alla data della decisione della CE. Il tempo di sviluppo clinico ha avuto una durata media di 3.479 giorni (9,5 anni), mentre il tempo di valutazione a livello europeo da parte di EMA è risultato di 538 giorni (1,5 anni), ed il tempo medio per la valutazione della rimborsabilità a livello nazionale è stato di 453 giorni (1,2 anni). In totale, il tempo impiegato dalle due agenzie regolatorie per la valutazione degli ATMP arriva a poco più di 3 anni (1.146 giorni), tuttavia, questo dato include tutti i *clock stop*, sospensioni e tempi di attesa (non quantificabili) dovuti alle integrazioni documentali effettuate dalle ditte. Inoltre, questo dato risente anche del tempo medio di attesa di 74 giorni (range -41 a 886 giorni) impiegato dalle aziende farmaceutiche per la sottomissione del dossier P&R in AIFA. La presenza di dati negativi (vedi **Tabella 6.8**, colonna 3) in questo intervallo di tempo è dovuto a quanto disposto dalla legge 189 del 2012 <sup>(5)</sup>, in base alla quale, per i casi previsti come per esempio medicinali orfani, ospedalieri e di eccezionale rilevanza terapeutica, è possibile sottomettere il dossier P&R in AIFA dopo l'espressione del parere positivo dell'EMA, senza attendere il tempo di decisione della CE. Questo caso si è configurato per 9 dei 18 ATMP valutati o in valutazione in AIFA. Infine, è stato misurato il tempo in cui gli ATMP analizzati sono stati nello schema PRIME (*PRiority MEdicines* <sup>(6)</sup>), un programma finalizzato a dare sostegno allo sviluppo di farmaci che hanno come *target* bisogni medici non soddisfatti. 11/18 ATMP sono rientrati nello schema PRIME, e dall'inserimento nello schema alla pubblicazione della decisione della CE sono passati quasi 4 anni (1.408 giorni). Per queste 11 terapie, la valutazione in EMA è in media 408 giorni, contro i 741 giorni delle 7 terapie non inserite nello schema PRIME.

**TABELLA 6.8** • Tempistiche dello sviluppo clinico, delle valutazioni delle agenzie regolatorie e dell'accesso al territorio per i 18 farmaci ATMP sottomessi in AIFA e autorizzati a livello europeo

N.	Abbreviazione	Classe di rimborsabilità	Tipo autorizzazione	Tempo fra inserimento nel PRIME e decisione CE	1	2	3	4	5	6	7
					Sviluppo clinico	Valutazione EMA	Decisione CE - dossier AIFA	Valutazione AIFA	Accesso al territorio	Tempo regolatorio EMA-AIFA	Sviluppo clinico - commercializzazione
1	Cellule limbari	H	CMA	-	6474	692	367	361	430	1430	6909
2	Ada-cel	H	Standard	-	8447	364	-51	116	-	431	-
3	Condrociti	C	Standard	-	5650	1656	886	682	-	3256	-
4	Darva-cel	C	Standard	-	2452	729	-93	271	-	928	-
5	Tisa-cel	H	Standard	791 <sup>a</sup>	2787	273	-51	397	387	627	3499
6	Axi-cel	H	Standard	819	3084	371	-48	481	611	816	3984
7	Voreti-vec	H	Standard	-	3605	462	31	709	305	1241	4930
8	Onasemno-vec	H	CMA	1208	1608	564	8	283	148	863	2527
9	Bexu-cel	H	CMA	927	1522	321	-45	483	155	773	2318
10	Atidarsa-cel	H	Standard	-	3500	385	-13	450	-	861	-
11	Ide-cel	C poi H	CMA	1377	1591	454	-41 <sup>d</sup>	768 <sup>d</sup>	-	1185 <sup>d</sup>	-
12	Eladoca-vec	In valutazione	CMA	-	1908	902	122	348	-	1406	-
13	Valocto-vec	H	CMA	2035	2141	405	83	411	-	921	-
14	Liso-cel	H	Standard	1936	1636	627	58	576	-	1302	-
15	Cilta-cel	In valutazione	CMA	1154	2036	370	33	-	-	-	-
16	Tab-cel	In valutazione	UEC	2255	9732	386	109	-	-	-	-
17	Etrana-vec	In valutazione	UEC	2131	2827	333	-10	-	-	-	-
18	Exa-cel	In valutazione	CMA	1023 <sup>b</sup> , 1240 <sup>c</sup>	1618	381	-9	-	-	-	-
<b>Media</b>				<b>1408</b>	<b>3479</b>	<b>538</b>	<b>74</b>	<b>453</b>	<b>340,6</b>	<b>1146</b>	<b>4028</b>
<b>Mediana</b>				<b>1224</b>	<b>2620</b>	<b>396</b>	<b>-1</b>	<b>431</b>	<b>216,0</b>	<b>925</b>	<b>3742</b>
<b>Dev. Std.</b>				<b>535</b>	<b>2470</b>	<b>325</b>	<b>228</b>	<b>183</b>	<b>328,5</b>	<b>675</b>	<b>1707</b>
<b>IQR</b>				<b>924</b>	<b>1875</b>	<b>241</b>	<b>121</b>	<b>202</b>	<b>425</b>	<b>460</b>	<b>1924</b>

In 9 casi su 18 il dossier è stato depositato in AIFA prima della decisione della CE.

a) relativo all'indicazione LLA

b) relativo all'indicazione anemia falciforme

c) relativo all'indicazione beta talassemia

d) i dati riportati per ide-cel sono relativi alla prima valutazione che ha comportato la classificazione in C/OSP.

Negli ultimi due anni sono state approvate e/o ammesse alla rimborsabilità diverse estensioni di indicazione per le CAR-T, per tale motivo è stata effettuata una analisi sulle tempistiche di valutazione di tali procedure, che per le 6 CAR-T autorizzate, sono state 7 (Tabella 6.9). Di queste estensioni di indicazione, 5 sono già state valutate anche da AIFA (Tabella 6.2). Dai dati analizzati risulta come il tempo di valutazione delle estensioni a livello europeo non sia sostanzialmente diverso dal tempo di valutazione della prima indicazione, mentre a livello nazionale la valutazione delle estensioni di indicazioni è stata più veloce (circa 5 mesi in meno di media) rispetto alla prima valutazione per l'ammissione alla rimborsabilità del farmaco (Tabella 6.9).

**TABELLA 6.9** • Tempistiche delle valutazioni delle agenzie regolatorie per le 6 CAR-T autorizzate a livello europeo

Specialità	2) Valutazione EMA			3) Decisione CE - dossier AIFA			4) Valutazione AIFA			6) Tempo regolatorio EMA-AIFA		
	prime indicazioni	estensioni di indicazione	Δ	prime indicazioni	estensioni di indicazione	Δ	prime indicazioni	estensioni di indicazione	Δ	prime indicazioni	estensioni di indicazione	Δ
<b>Tisa-cel</b>	273	223	-50	-51	-8	43	397	459	62	627	689	62
<b>Brexu-cel</b>	321	440	119	-45	49	94	483	385	-98	773	898	125
<b>Axi-cel</b>	371	316	-55	-48	142	190	481	339	-142	816	819	3
		322	-49		27	75		339	-142		714	-102
<b>Liso-cel</b>	627	471	-157	58	-	-	576	-	-	1302	-	0
<b>Ide-cel</b>	454	360	-94	-41	-	-	768	-	-	1185	-	-
<b>Cilta-cel</b>	370	307	-63	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Media</b>	<b>398</b>	<b>348</b>	<b>-50</b>	<b>-20</b>	<b>54</b>	<b>74</b>	<b>531</b>	<b>381</b>	<b>-151</b>	<b>920</b>	<b>884</b>	<b>-35</b>

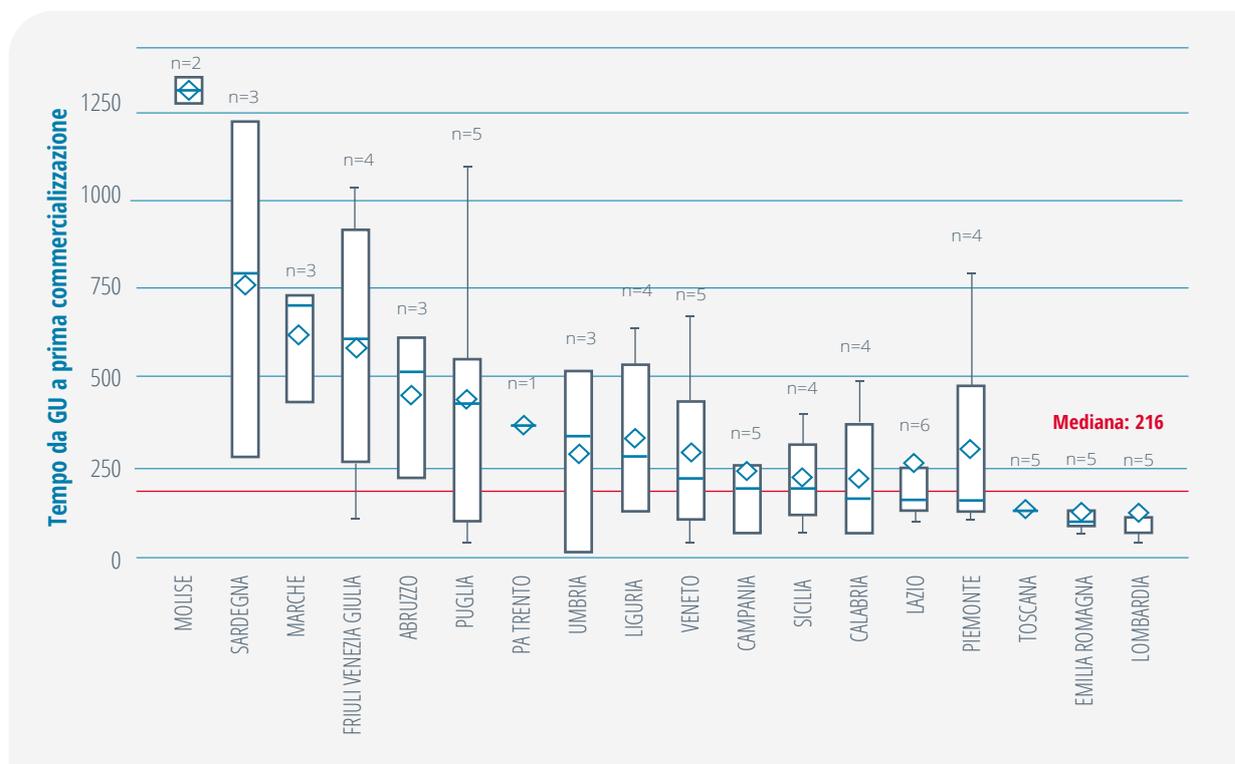
Analizzando invece l'accesso al territorio misurato in giorni dei 6 ATMP movimentati (Tabella 6.10), si osserva come nelle regioni del Nord e del Centro il tempo mediano di accesso al territorio (140,5 e 186 giorni rispettivamente) sia inferiore a quello nazionale di 216 giorni, e superiore nelle Regioni del Sud (264 giorni). A livello delle singole Regioni, si osserva una elevata variabilità con Regioni nelle quali è presente una tempistica di accesso maggiore, sia in termini di media che in termini mediani, quali Molise, Sardegna, Marche e Friuli Venezia Giulia, in cui è anche disponibile un numero minore di ATMP. I valori più bassi si registrano in Lombardia, Emilia Romagna e Toscana.

**TABELLA 6.10** • Statistiche descrittive delle tempistiche dell'accesso al territorio per regione per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6)

Regione	N° farmaci	media	min	P25	mediana	P75	max	std
PIEMONTE	4	300,8	96,0	125,5	155,5	476,0	796,0	331,4
LOMBARDIA	5	119,8	33,0	65,0	95,0	96,0	310,0	109,4
PATRENTINO	1	367,0	367,0	367,0	367,0	367,0	367,0	-
VENETO	5	290,2	33,0	96,0	216,0	431,0	675,0	263,3
FRIULI VENEZIA GIULIA	4	589,5	96,0	262,0	611,5	917,0	1039,0	413,9
LIGURIA	4	330,8	124,0	125,0	278,0	536,5	643,0	253,0
EMILIA ROMAGNA	5	116,0	63,0	80,0	96,0	125,0	216,0	60,4
TOSCANA	5	131,4	33,0	125,0	126,0	126,0	247,0	76,1
UMBRIA	3	287,7	4,0	4,0	338,0	521,0	521,0	262,1
MARCHE	3	622,0	428,0	428,0	704,0	734,0	734,0	168,7
LAZIO	6	260,0	95,0	126,0	156,0	247,0	780,0	260,5
ABRUZZO	3	450,3	218,0	218,0	521,0	612,0	612,0	206,3
MOLISE	2	1312,5	1283,0	1283,0	1312,5	1342,0	1342,0	41,7
CAMPANIA	5	235,2	63,0	65,0	187,0	249,0	612,0	225,3
PUGLIA	5	442,0	33,0	95,0	430,0	552,0	1100,0	428,0
CALABRIA	4	216,5	63,0	63,5	156,5	369,5	490,0	202,2
SICILIA	4	209,0	63,0	110,0	186,5	308,0	400,0	142,1
SARDEGNA	3	764,7	279,0	279,0	795,0	1220,0	1220,0	471,2
<b>Nord</b>	6	281,5	33,0	96,0	140,5	429,0	1039,0	274,9
<b>Centro</b>	6	290,9	4,0	126,0	186,0	428,0	780,0	252,3
<b>Sud e Isole</b>	5	436,8	33,0	95,0	264,0	612,0	1342,0	405,6
<b>Italia</b>	<b>6</b>	<b>340,6</b>	<b>4,0</b>	<b>96,0</b>	<b>216,0</b>	<b>521,0</b>	<b>1342,0</b>	<b>328,5</b>

Questo dato si può riscontrare anche osservando la **Figura 6.8**, dove le Regioni sono ordinate per tempo mediano di accesso degli ATMP al territorio, e dalla quale si rileva una importante variabilità intra- ed inter-regionale. È possibile identificare 3 gruppi di regioni che si differenziano in base al tempo di accesso al territorio: Toscana, Emilia Romagna e Lombardia sono caratterizzate da bassa variabilità e mediana inferiore al dato nazionale; all'estremo opposto Molise, Sardegna, Marche e Friuli Venezia Giulia presentano alta variabilità e mediane ampiamente superiori al tempo mediano nazionale.

**FIGURA 6.8** • Tempo medio in giorni dell'accesso al territorio per regione (ordinate per mediana) per gli ATMP rimborsati e commercializzati (n=6)



**Legenda:** i dati sono riportati in giorni con media (losanga), mediana (barra), range interquartile (limiti delle barre), minimo e massimo (baffi). Sopra ad ogni barra è riportato il numero di ATMP commercializzati in ciascuna regione

## 6.4 CONCLUSIONI

Dall'analisi effettuata emerge come le terapie avanzate siano ormai disponibili su tutto il territorio nazionale, in costante aumento dal 2019 ed assorbono, nonostante l'elevato costo di trattamento, ancora oggi una quantità limitata di risorse economiche. Si conferma una eterogeneità regionale in termini di consumi e di spesa che risultano quasi doppi al Nord rispetto al Centro o al Sud. L'arrivo di nuove terapie e l'ammissione alla rimborsabilità di diverse estensioni di indicazione porteranno presumibilmente ad un ulteriore aumento dell'utilizzo di questa categoria di farmaci anche nel prossimo futuro.

**BIBLIOGRAFIA CAPITOLO 6**

1. Ministero della Salute - Decreto 15 luglio 2004. Istituzione, presso l'Agenzia italiana del farmaco, di una banca dati centrale finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo. (GU Serie Generale n.2 del 04-01-2005).
2. Regolamento (CE) N. 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani.
3. Regolamento (CE) 1394/2007 del PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004.
4. VI Report Italiano sugli Advanced Therapy Medicinal Products, Cap 4.
5. Legge 189/2012 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute".
6. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines>.

## 7. MAPPATURA E ANALISI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SUGLI ATMP

### 7.1 BACKGROUND E OBIETTIVI

Al fine di comprendere l'evoluzione e le tendenze future del mondo della ricerca sugli ATMP, è stata condotta un'approfondita analisi delle sperimentazioni cliniche attualmente in corso a livello globale. Questo esercizio si inserisce nell'ambito dell'aggiornamento continuo perseguito da ATMP Forum negli anni ed ha l'obiettivo di individuare le terapie che potrebbero raggiungere il mercato italiano nei prossimi 5 anni, ovvero tra il 2025 e il 2029.

Partendo dai più noti *database* delle sperimentazioni cliniche (Biomedtracker e Clinicaltrials.gov), è stato fatto un lavoro di *screening* e selezione, applicando specifici criteri di inclusione esclusione, al fine di individuare le terapie che presentano il maggior potenziale di raggiungere l'autorizzazione all'immissione in commercio e, quindi, l'effettiva disponibilità per i pazienti italiani entro il quinquennio considerato.

Tra i principali fattori presi in esame vi sono: lo stadio di sviluppo clinico, la tipologia di ATMP, il *target* terapeutico, nonché i risultati intermedi emersi dalle sperimentazioni.

Le terapie identificate attraverso quest'analisi costituiranno l'*input* fondamentale per il modello di proiezione della spesa del SSN per gli ATMP, illustrato nel capitolo 8 del presente Report.

### 7.2 SELEZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI

Per la selezione delle sperimentazioni cliniche da considerare ai fini dell'analisi, sono stati utilizzati due *database* internazionali di riferimento: Biomedtracker ([www.biomedtracker.com](http://www.biomedtracker.com)) e ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Nello specifico, Biomedtracker consente di effettuare ricerche mirate e personalizzabili, applicando una serie di filtri preimpostati per ottenere un elenco di sperimentazioni cliniche che soddisfino determinati criteri. Questo approccio ha permesso di affinare progressivamente la selezione, in modo da includere solo le sperimentazioni maggiormente rilevanti per gli obiettivi del presente Report.

Sono state selezionate tutte le categorie di molecole che potenzialmente possono essere riconducibili alle terapie avanzate, anche in modo non del tutto preciso, evitando invece di includere categorie che con certezza non rientrano in tale ambito (es. antibiotici). Nello specifico, la *query* utilizzata per l'estrazione effettuata in data 26 gennaio 2024 ha previsto i seguenti principali parametri di selezione:

- fase di sperimentazione clinica: Fase II, II/III, IIb, III, Pivotali;
- tipologia di molecola: Antisense, Bacterial Product, Cellular, dsRNA, microRNA, mRNA (messenger RNA), Non-Viral Gene Therapy, Oligonucleotide, Other Nucleic Acid, siRNA/RNAi, Vaccine.

Il ricorso a questa metodologia di selezione, basata sull'utilizzo di *database* specialistici e sull'applicazione di filtri mirati, ha consentito di ottenere un elenco che presumibilmente riflette le sperimentazioni cliniche in corso a livello globale sulle ATMP, costituendo un solido punto di partenza per le successive analisi e valutazioni.

L'estrazione effettuata attraverso Biomedtracker<sup>1</sup> ha restituito 2.343 sperimentazioni cliniche. Per verificare che tali studi fossero effettivamente relativi ad ATMP, è stato eseguito uno *screening* approfondito:

- per gli studi condotti nell'Unione Europea, è stato utilizzato il *database* EudraCT, il registro ufficiale delle sperimentazioni cliniche realizzate negli Stati membri, che consente di verificare se il prodotto indagato sia classificabile come ATMP;
- per gli studi non presenti in EudraCT, è stato condotto uno *screening* manuale, applicando i criteri definiti dal *Committee for Advanced Therapies* (CAT) in conformità al Regolamento (CE) n. 1394/2007 <sup>(32)</sup>.

A seguito di questo processo di selezione, sono stati identificati 455 studi clinici ATMP rilevanti.

Parallelamente, per il *database* ClinicalTrials.gov, è stata utilizzata come punto di partenza l'estrazione effettuata nel 2022 e riportata nel V Report Italiano sugli ATMP <sup>(33)</sup>. Da tale precedente analisi, che identificava 13.903 *trial* totali, sono stati selezionati i 950 studi relativi agli ATMP, focalizzandosi successivamente sulle sole sperimentazioni di fase II, II/III e III, per un totale di 431 *trial*. Su questo insieme di studi, è stato poi eseguito un aggiornamento, verificando l'eventuale evoluzione della fase di sperimentazione, delle date di *primary completion*<sup>2</sup> e *completion*<sup>3 (34)</sup>, nonché dello stato di avanzamento di ciascun *trial*, attraverso la consultazione diretta del *database* ClinicalTrials.gov.

Partendo dalla base di 886 sperimentazioni cliniche identificate, è stata eseguita un'ulteriore selezione escludendo studi:

- duplicati;
- senza NCT (*National Clinical Trial number*, numero identificativo dello studio) per i quali non è stato possibile risalire ai dettagli;
- con status dello studio "sospeso"<sup>4</sup>, "terminato"<sup>5</sup> o "ritirato"<sup>6</sup>;
- su popolazione esclusivamente asiatica;
- relativi ad indicazioni già rimborsate di farmaci già in commercio/rimborsati.

Per gli studi di Fase II, sono stati considerati solamente quelli relativi a terapie destinate a trattare condizioni rare, assumendo che, data la popolazione ridotta, l'azienda possa procedere direttamente alla sottomissione ad EMA.

Inoltre, al fine di effettuare una previsione realistica sull'effettiva disponibilità delle terapie sul mercato italiano entro il 2029, sono state considerate le seguenti tempistiche del processo di approvazione e commercializzazione:

- 6 mesi: tempo stimato tra la chiusura dello studio e la sottomissione del dossier approvativo all'EMA (assunzione);

1. Si ringrazia ISPOR Italy Rome Chapter, titolare della licenza per Biomedtracker, per la preziosa collaborazione nell'estrazione del *database*.

2. Data in cui il partecipante finale è stato esaminato o ha ricevuto un intervento ai fini della raccolta finale dei dati per l'esito primario, sia che lo studio clinico si sia concluso secondo il protocollo prestabilito sia che sia stato interrotto.

3. Data in cui l'ultimo partecipante è stato esaminato o ha ricevuto un intervento ai fini della raccolta finale dei dati per le misure di esito primario e secondario e per gli eventi avversi, se lo studio clinico si è concluso secondo il protocollo prestabilito o è stato interrotto.

4. Studio interrotto prematuramente ma potenzialmente destinato a riprendere.

5. Studio interrotto prematuramente e non riprenderà; i partecipanti non vengono più esaminati o non ricevono più l'intervento.

6. Studio interrotto prematuramente, prima dell'arruolamento del primo partecipante.

- ✓ 13 mesi: tempistica mediana della valutazione europea (dal deposito del dossier all'ottenimento della decisione della Commissione Europea) <sup>(35)</sup>;
- ✓ 16 mesi: tempistica mediana della valutazione AIFA (dal deposito del dossier di Prezzo e Rimborso alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale) <sup>(35)</sup>;
- ✓ 6 mesi: tempo stimato necessario dall'ottenimento del rimborso per registrare un effetto economico (assunzione).

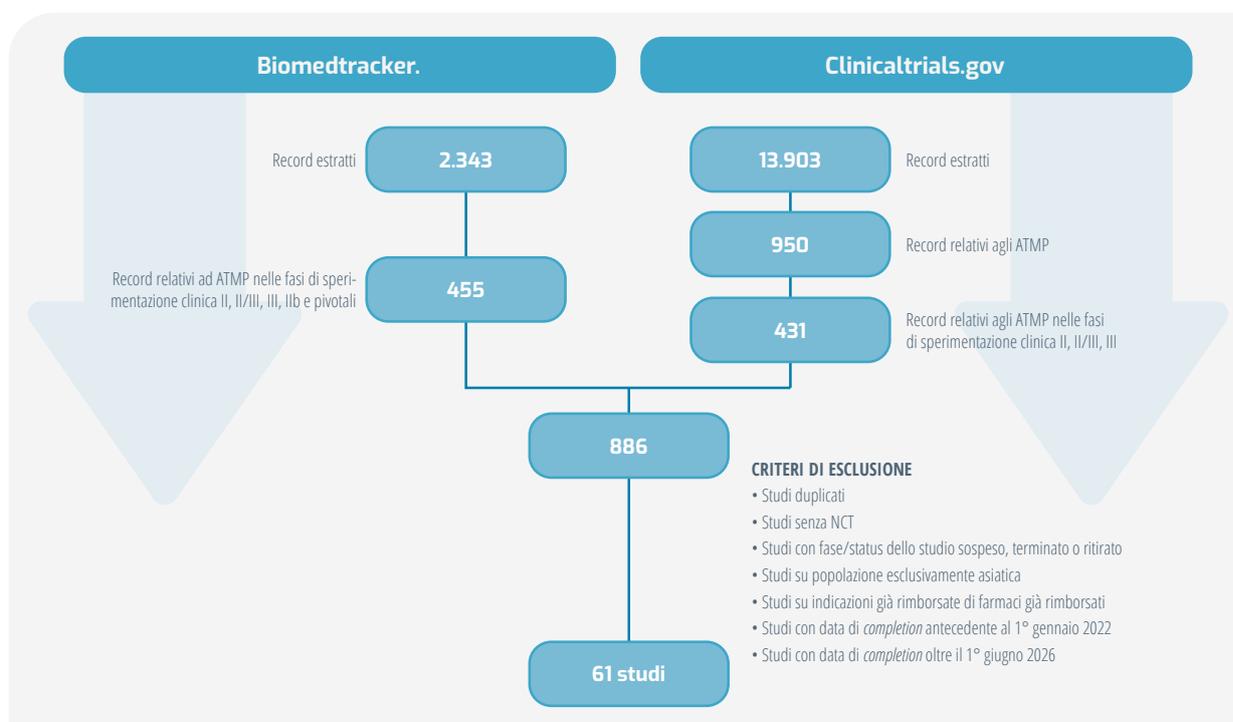
Queste tempistiche, che ammontano complessivamente a circa 3,5 anni, hanno guidato la scelta del *cut-off* temporale per l'inclusione degli studi. Di conseguenza, sono stati esclusi gli studi con data di *completion*:

- ✓ antecedente al 1° gennaio 2022, presupponendo che per questi non si voglia procedere ulteriormente per l'ottenimento dell'autorizzazione;
- ✓ oltre il 1° giugno 2026.

Fanno eccezione, in questo ultimo caso, gli studi con data di *primary completion*<sup>7</sup> entro il 1° giugno 2026, in quanto si è ritenuto che per questi vi possa essere ancora la possibilità di effettuare una sottomissione per l'ottenimento dell'autorizzazione al commercio presentando dati *ad interim*.

Applicando complessivamente tali criteri di selezione, sono stati identificati 61 studi clinici relativi a 46 diverse terapie avanzate potenzialmente in grado di raggiungere il mercato italiano tra il 2025 e il 2029.

**FIGURA 7.1** • Diagramma di flusso per la selezione degli studi considerati nell'analisi



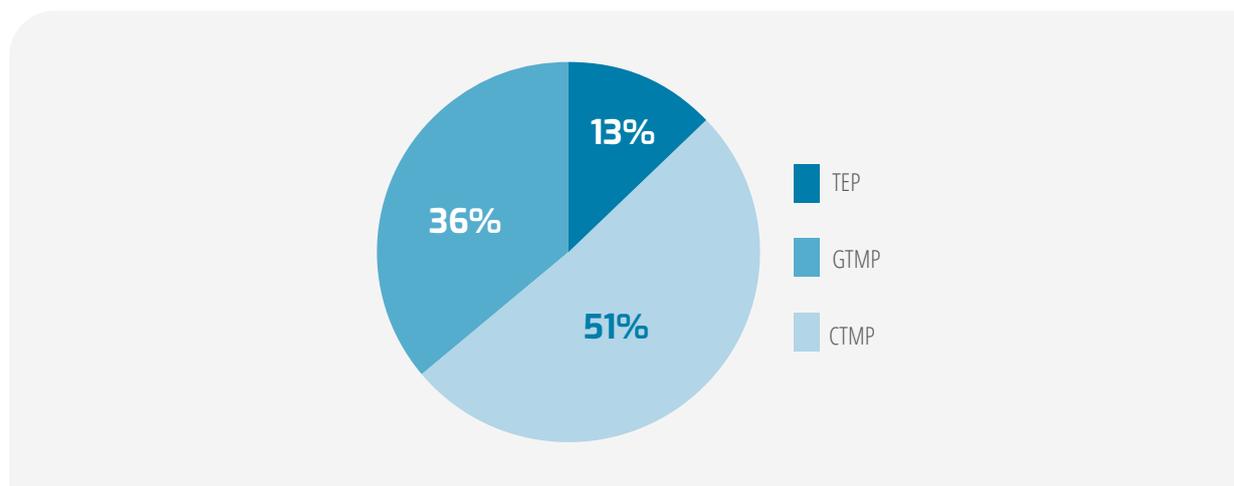
**Acronimi:** ATMP = *Advanced Therapies Medicinal Products*, Prodotti medicinali di terapia avanzata; NCT = *National Clinical Trial number*, numero identificativo dello studio.

7. Data in cui l'ultimo partecipante è stato esaminato o ha ricevuto un intervento ai fini della raccolta finale dei dati per l'esito primario, sia che lo studio clinico si sia concluso secondo il protocollo prestabilito o sia stato interrotto.

### 7.3 ANALISI STATISTICHE

L'analisi delle 66 sperimentazioni cliniche selezionate rivela un panorama diversificato: il 51% degli studi si concentra sulle terapie cellulari (CTMP), il 36% sulle terapie geniche (GTMP) e il 13% sui prodotti di ingegneria tissutale (TEP). Questo dato evidenzia un trend in crescita per le terapie cellulari, suggerendo un crescente interesse e potenziale in questo settore.

**FIGURA 7.2** • Distribuzione percentuale delle sperimentazioni per tipologia di ATMP



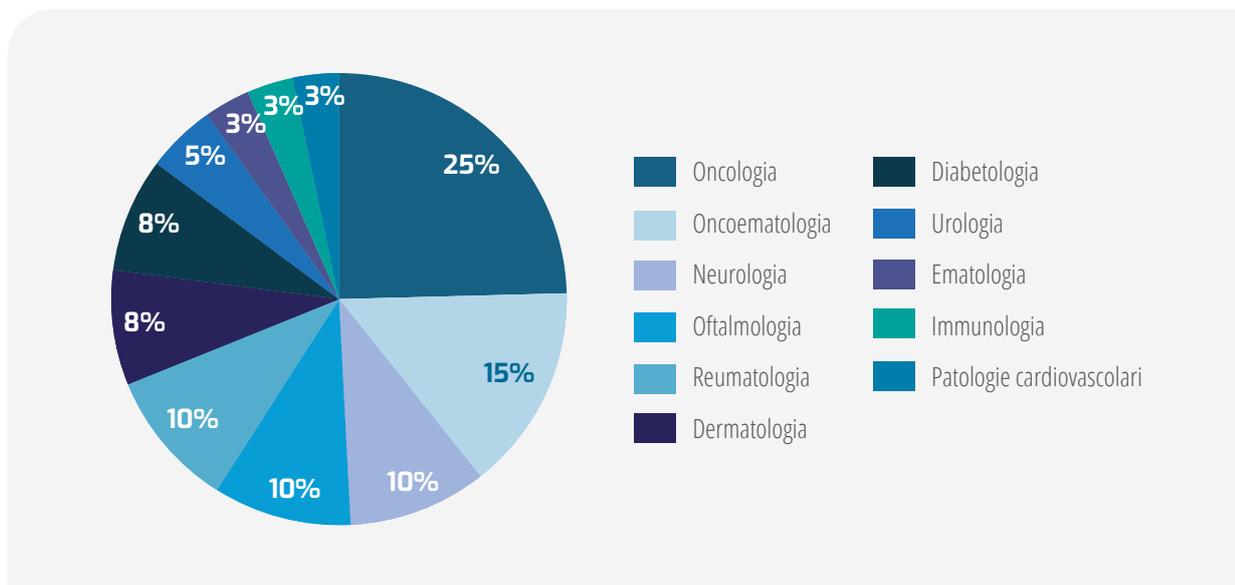
**Acronimi:** CTMP = *Cell therapy medicinal product*, terapie cellulari; GTMP = *Gene therapy medicinal product*, terapie geniche; TEP = *Tissue-engineered product*, prodotti di ingegneria tissutale.

Le sperimentazioni coprono un ampio spettro di 32 patologie, distribuite in 11 aree terapeutiche. L'oncologia solida ed ematologica si confermano i settori predominanti, in linea con i risultati dell'analisi del 2022. Questo trend sottolinea il continuo impegno nella ricerca contro i tumori del sangue, dove le terapie CAR-T hanno già segnato una svolta significativa, e un'intensificazione degli sforzi nell'ambito dei tumori solidi. Le aree della neurologia e dell'oftalmologia mantengono una posizione rilevante, confermando l'importanza degli ATMP in questi campi.

TABELLA 7.1 • Aree terapeutiche e patologie *target* relative alle sperimentazioni selezionate

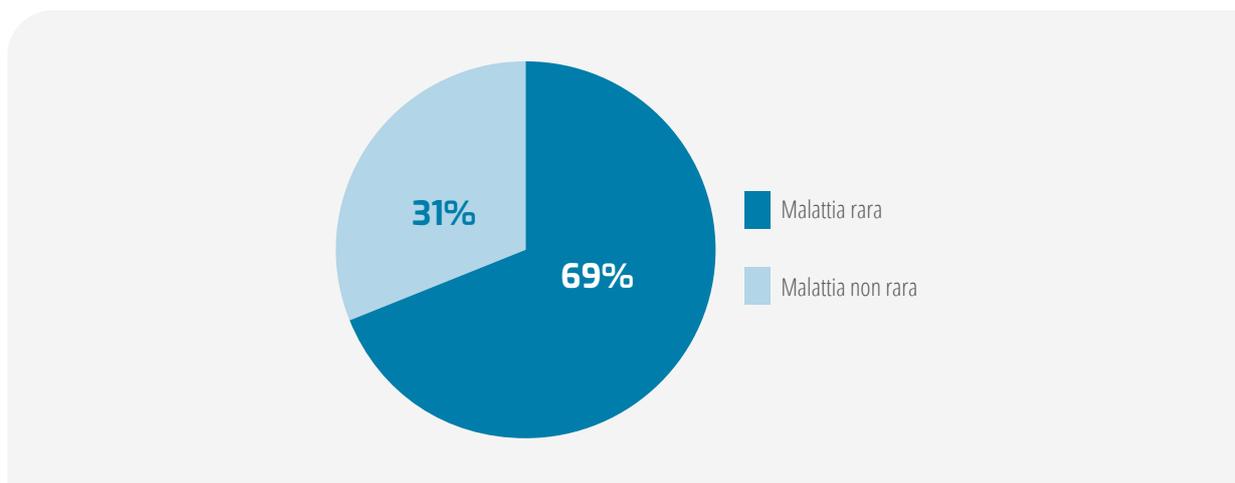
Area terapeutica	Patologia	N. sperimentazioni in corso
Dermatologia	Alopecia Areata	1
	Epidermolisi bollosa distrofica	3
	Scleroderma diffuso	1
Diabetologia	Diabete mellito di tipo I	3
	Ulcera del piede diabetico	2
Ematologia	Emofilia A	2
Immunologia	Rigetto post-trapianto di rene	1
	Sindrome di Wiskott-Aldrich	1
Neurologia	Mucopolisaccaridosi di tipo IIIA (Sindrome di Sanfilippo)	2
	Sclerosi Laterale Amiotrofica	1
	Sclerosi Multipla	3
Oftalmologia	Cheratocongiuntivite Secca ( <i>Sindrome Sjogren</i> )	1
	Coroideremia	2
	Retinite Pigmentosa	3
Oncoematologia	Leucemia Linfoblastica Acuta	2
	Leucemia Mieloide Acuta	4
	Linfoma a cellule mantellari	1
	Linfoma a grandi cellule B	1
	Linfoma periferico a cellule T	1
	Mieloma Multiplo	1
Oncologia	Carcinoma della cervice	2
	Carcinoma mammario	1
	Carcinoma Ovarico	1
	Glioblastoma	3
	Leucemia Mieloide Acuta	1
	Liposarcoma	1
	Medulloblastoma infantile	1
	Sarcoma Sinoviale	3
	Trapianto di midollo osseo e cellule staminali	1
Patologie cardiovascolari	Iperensione Polmonare	1
	Sindrome del cuore sinistro ipoplasico	1
Reumatologia	Osteoartrite	6
Urologia	Incontinenza urinaria e fecale	3
<b>Totale</b>		<b>61</b>

**FIGURA 7.3** • Distribuzione percentuale aree terapeutiche



Un dato particolarmente significativo emerge dall'analisi delle patologie *target*: il 69% delle sperimentazioni è focalizzato su malattie rare, definite secondo i criteri europei (incidenza non superiore a 5 individui su 10.000) <sup>(36)</sup>. Non è detto che le malattie rare siano tutte orfane di trattamento, ma questo dato sottolinea comunque l'impegno nell'investimento in terapie per condizioni mediche che spesso hanno opzioni terapeutiche limitate o assenti. D'altra parte, sembra aumentare nel tempo l'incidenza di indicazioni non rare, elemento di riflessione rispetto alla sostenibilità della spesa sostenuta per tali terapie.

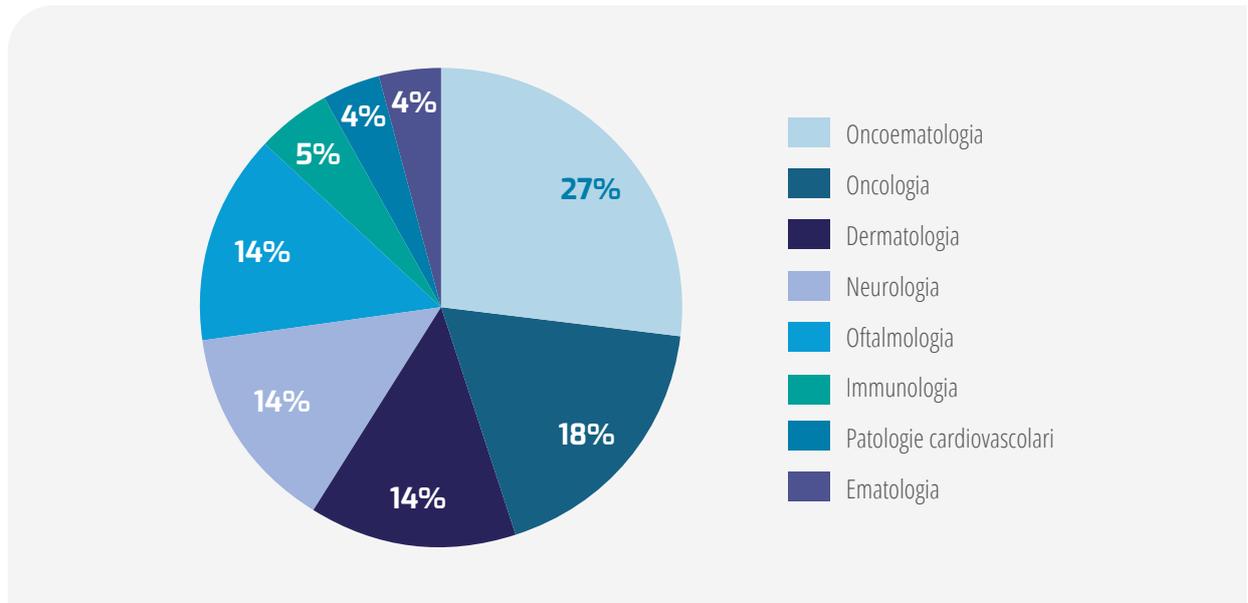
**FIGURA 7.4** • Distribuzione percentuale tra *target* raro e non raro



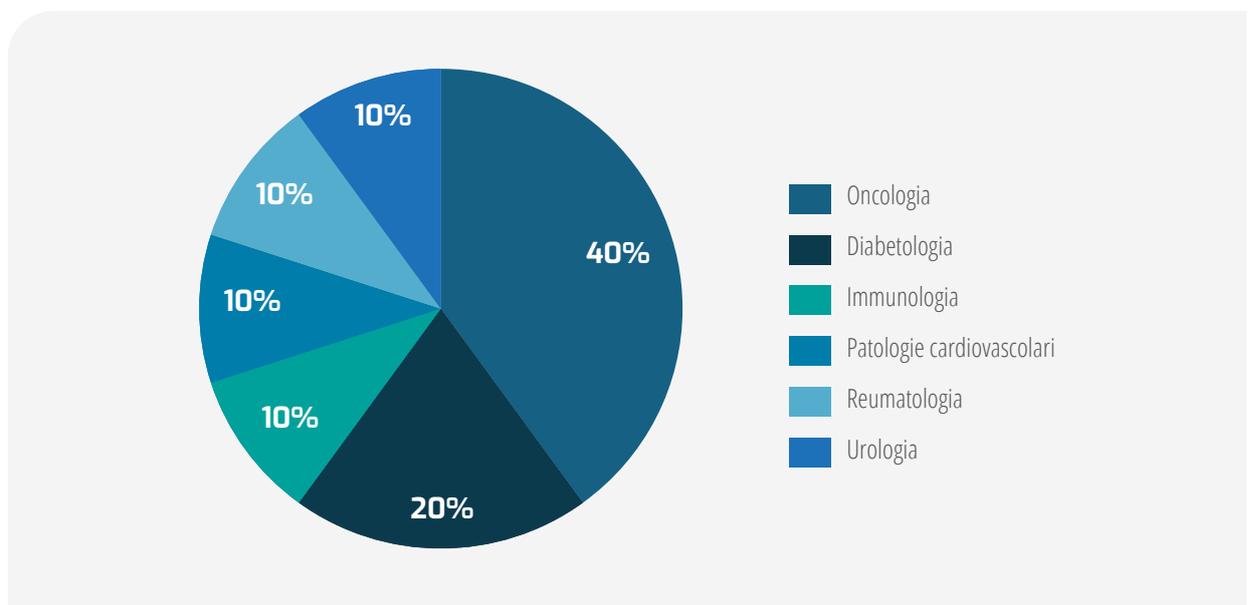
La distribuzione delle indicazioni *target* è molto diversa tra malattie rare e non rare. Tra le patologie rare assume particolare rilevanza l'oncoematologia (27%) delle sperimentazioni, tra quelle non rare l'oncologia solida (40%). Si osserva poi la significativa presenza di altre specialità mediche: dermatologia, neurologia e oftalmologia, che rappresentano ognuna il 14% delle sperimentazioni nell'ambito delle malattie rare, e diabetologia tra i *target* non rari (20%).

L'equilibrio tra la focalizzazione su patologie rare e l'applicazione a condizioni più diffuse suggerisce un futuro in cui le queste terapie altamente mirate potrebbero diventare una realtà per un numero sempre maggiore di pazienti.

**FIGURA 7.5** • Distribuzione aree terapeutiche negli studi per patologia rara



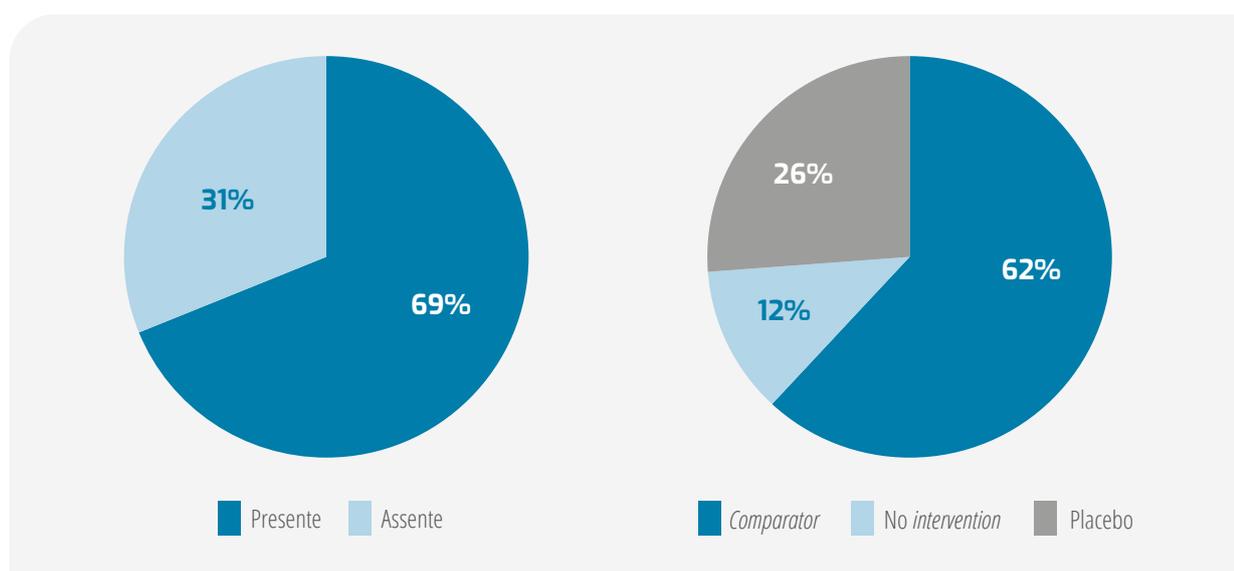
**FIGURA 7.6** • Distribuzione aree terapeutiche negli studi per patologia non rara



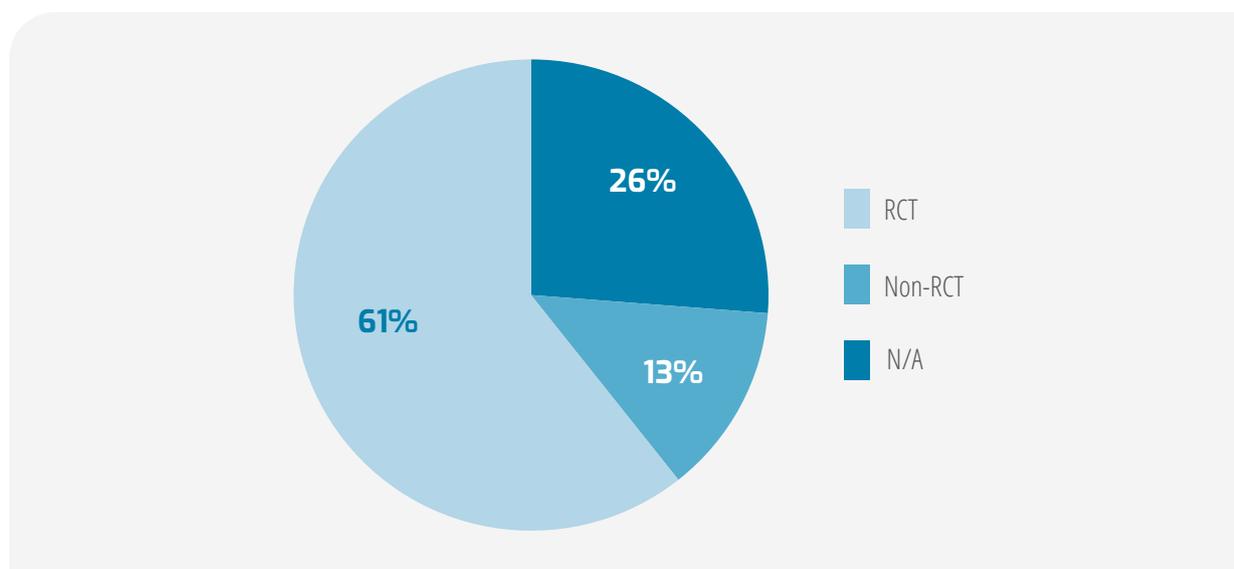
Contrariamente alle aspettative, l'analisi dei disegni degli studi rivela che solo il 31% è costituito da studi a braccio singolo. Questo dato è sorprendente, considerando la prevalenza di malattie rare nel campione, per le quali spesso mancano alternative terapeutiche valide e l'uso del *placebo* potrebbe sollevare questioni etiche. La predominanza di studi con braccio di controllo (69%) suggerisce un approccio più rigoroso nella valutazione dell'efficacia degli ATMP, facilitando potenzialmente il processo di valutazione da parte dei pagatori.

Tra gli studi con braccio di controllo, il 62% utilizza un comparatore attivo, il 26% impiega un *placebo*, mentre il 12% non prevede alcun intervento nel braccio di controllo. Inoltre, la prevalenza di studi randomizzati indica un alto *standard* metodologico nella conduzione delle sperimentazioni.

**FIGURA 7.7** • Distribuzione percentuale studi controllati e tipologia di controllo



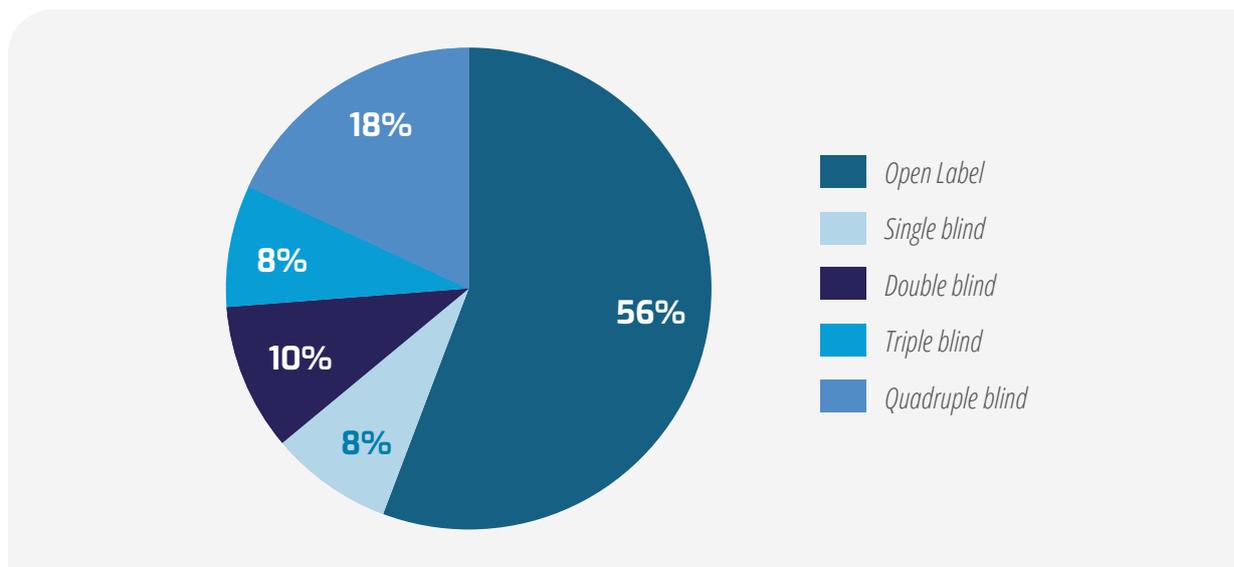
**FIGURA 7.8** • Distribuzione percentuale dell'assegnazione dei partecipanti agli studi



**Acronimi:** RCT = *Randomized controlled trial*, Studio randomizzato controllato.

Il 56% degli studi è condotto in aperto (*open label*), mentre il 18% adotta un approccio in quadruplo cieco (studio in cui partecipanti, ricercatori, valutatori e analisti dei dati non conoscono le informazioni relative ai gruppi di trattamento). Questa distribuzione riflette la complessità e la varietà degli ATMP, dove alcuni interventi rendono difficile o impossibile il mascheramento, mentre altri permettono un rigore metodologico elevato.

**FIGURA 7.9** • Distribuzione percentuale mascheramento degli studi



## 7.4 CONCLUSIONI

L'analisi delle sperimentazioni cliniche sugli ATMP in Italia rivela un settore dinamico e in evoluzione, evidenziando l'importanza crescente di queste terapie nel trattamento di patologie complesse e rare.

I dati raccolti suggeriscono un forte impegno nella ricerca, con un numero significativo di studi focalizzati su malattie oncologiche e rare, settori in cui le terapie avanzate possono rappresentare una svolta terapeutica, ma mostrano anche un crescente interesse per patologie a maggiore diffusione, che richiede attenzione rispetto al tema della sostenibilità.

L'approccio metodologico adottato, caratterizzato da una rigorosa selezione delle sperimentazioni e da un'analisi approfondita dei disegni degli studi, ha permesso di identificare 61 studi clinici potenzialmente in grado di raggiungere il mercato italiano entro il 2029. Questo risultato non solo riflette la vitalità del settore, ma indica anche una crescente attenzione verso la generazione di evidenze solide che possano supportare le decisioni cliniche e politiche di accesso.

In particolare, la predominanza di studi controllati e randomizzati, insieme alla significativa percentuale di studi in quadruplo cieco, denota un elevato *standard* metodologico, fondamentale per garantire l'affidabilità dei risultati. Tale robustezza metodologica, nonostante le sfide inerenti alla ricerca sulle malattie rare, suggerisce un settore in maturazione che potrebbe portare a una generazione di evidenze più solide sull'efficacia e la sicurezza comparativa degli ATMP, facilitando potenzialmente i processi decisionali regolatori e di rimborso.

## 8. LA PROIEZIONE DI SPESA PER GLI ATMP IN ITALIA NEI PROSSIMI 5 ANNI (2025-2029)

### 8.1 INTRODUZIONE E RAZIONALE

L'analisi delle sperimentazioni condotta al capitolo 7 ci mostra un orizzonte caratterizzato da un numero considerevole di terapie in arrivo e destinate anche al trattamento di patologie oggi ancora *target* di ATMP (**Figura 8.1**).

Lo scenario è evidentemente in continua evoluzione, in quanto se da un lato la ricerca e le sperimentazioni continuano e nuovi ATMP si affacciano all'orizzonte dei meccanismi di valutazione europei e nazionali, rimane una notevole incertezza relativamente al successo o fallimento degli studi clinici ancora in corso, alle tempistiche di avvio dei processi autorizzativi da parte delle aziende farmaceutiche ed alla durata ed esito dei processi valutativi e negoziali che ne condizionano la previsione di commerciabilità.

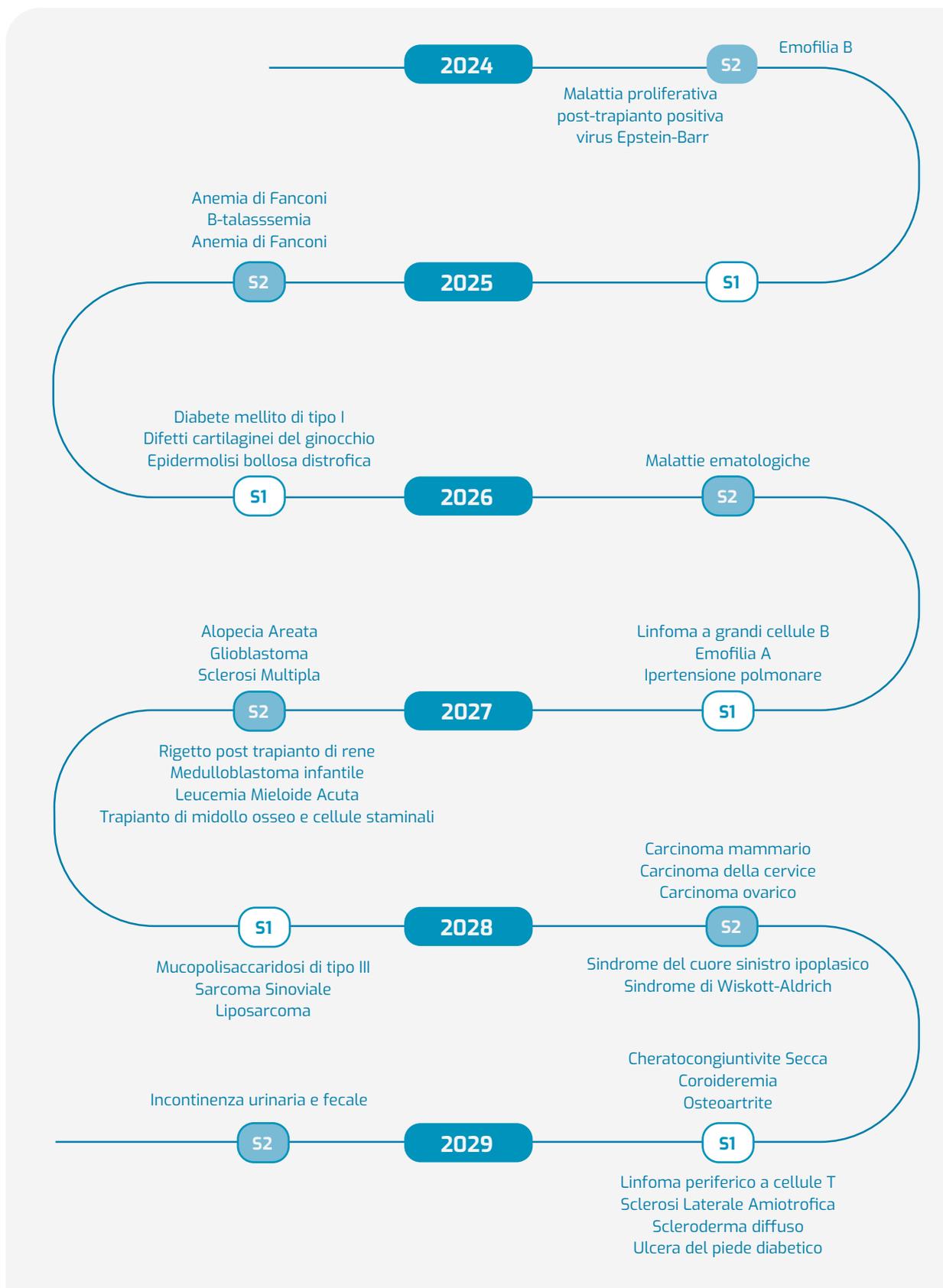
Proprio in tale scenario tuttavia pare sempre più rilevante impegnarsi in uno sforzo previsionale dell'impatto che l'innovazione apporterà in termini economici ed organizzativi, pur consapevoli che tale previsione, aggiornata nelle assunzioni e modificata in funzione di nuove informazioni ed evidenze disponibili, manterrà un certo grado di incertezza.

La proiezione di impatto degli ATMP previsti nel prossimo quinquennio in termini di spesa farmaceutica a carico del SSN vuole quindi fornire un ordine di grandezza e non un dato puntuale e, altresì, fornire informazioni dinamiche proprio sull'impatto dell'incertezza e del modificarsi delle terapie mappate e delle assunzioni alla base.

Alla luce quindi della numerosità degli ATMP che si affacciano nell'orizzonte quinquennale, e delle informazioni aggiuntive sugli ATMP già disponibili, il modello è stato riaggiornato per incorporare l'esperienza sin qui maturata e le nuove evidenze disponibili attraverso:

- ✓ suddivisione più specifica degli ATMP per patologie *target*, evitando raggruppamenti di patologie che possano limitare la possibilità di differenziare le assunzioni quando possibile;
- ✓ dilazione delle tempistiche: si è considerato per il processo di valutazione europeo e nazionale una tempistica di circa 3 anni, coerente con non solo una tempistica di avvio e conclusione dell'*iter* stesso ma anche dei tempi intercorrenti tra la conclusione degli studi e la sottomissione in EMA, e la conclusione dell'*iter* europeo e la sottomissione in AIFA. Ad esso, come già lo scorso anno, si è applicato un ulteriore dilazionamento di 6 mesi per l'inizio delle movimentazioni economiche;
- ✓ revisione delle stime della popolazione *target* sulla base delle nuove informazioni disponibili, tra cui criteri di inclusione degli studi, esiti degli studi conclusi, indicazione approvata da FDA;
- ✓ migliore incorporazione nel tasso di trattamento delle possibili evoluzioni dell'approccio terapeutico;
- ✓ nuove ipotesi per la ricerca di un prezzo *benchmark* su cui basare la proiezione, che possa interpretare anche alcuni elementi di variabilità (come ad esempio la variabilità del dosaggio per ATMP ridosabili) o di *willingness to pay* alla luce degli effetti non risolutivi sulla malattia o della esistenza di numerose alternative terapeutiche disponibili.

**FIGURA 8.1** - Aree terapeutiche in cui è presente un nuovo ATMP con impatto ipotizzabile nei prossimi 5 anni



Acronimo: S1= Semestre 1; S2= Semestre 2.

## 8.2 ASSUNZIONI

### 8.2.1 TERAPIE INCLUSE NEL MODELLO

Gli ATMP inclusi nel modello di proiezione dell'impatto sulla spesa farmaceutica, raggruppate in 51 patologie *target*, corrispondono a:

- ✓ 14 ATMP che hanno già concluso l'*iter* negoziale in Italia con ottenimento della rimborsabilità;
- ✓ 12 ATMP in corso di valutazione EMA/AIFA (*cut-off* al 30/07/2024);
- ✓ 24 ATMP per nuove patologie *target* (derivanti dalla differenza tra le 32 patologie con ATMP in corso di sperimentazione selezionate nell'*horizon scanning* di cui al capitolo 7, e 8 patologie con ATMP già rimborsati o tutt'ora coinvolti in un processo di valutazione e quindi rappresentate nei due punti precedenti);
- ✓ 1 patologia *target* di un ATMP già approvato da FDA e che plausibilmente potrebbe arrivare anche sul mercato europeo (traccia sul *website* di EMA di un *Pediatric Investigation Plan*).

Sono stati esclusi:

- ✓ ATMP con ipotesi di lancio in Italia non prevedibile per ritardi noti delle sperimentazioni o ritirate dai processi di valutazione;
- ✓ sono altresì stati esclusi ATMP che, nonostante una approfondita ricerca, presentano dati di popolazione eleggibile non rilevabili o in ogni caso assenza di minimi (per quanto incompleti o incerti) elementi pubblici o deducibili che potessero essere alla base della simulazione;
- ✓ sono inoltre stati esclusi ATMP con sperimentazioni condotte esclusivamente nei paesi asiatici.

A conferma dell'incertezza dello scenario legato anche a tempi ed esiti della conclusione degli studi clinici, si segnala inoltre che nella precedente proiezione (VI Report ATMP) erano incluse 6 patologie che sono state escluse dalla nuova previsione in quanto gli studi clinici non sono più rintracciabili, sono stati ritirati o sospesi per mancanza di fondi, o sono falliti.

### 8.2.3 POPOLAZIONE TARGET E TASSI DI TRATTAMENTO

La ricostruzione della stima epidemiologica è stata condotta sulla base delle fonti disponibili (fonti di letteratura, linee guida, criteri di inclusione negli studi e tutte le eventuali fonti consultabili, inclusa l'opinione di esperti). Rimangono tuttavia stime che per alcune patologie possono non essere indicative della effettiva popolazione *target* finale.

Ai fini del modello, per patologie con mortalità elevata o pressoché totale entro il primo anno di vita o di insorgenza della malattia, è stata considerata esclusivamente la popolazione incidente.

Nella stima dei tassi di trattamento, è necessario sottolineare *in primis* le sfide intrinseche nella definizione accurata della popolazione effettivamente trattabile per terapie innovative, spesso non ancora approvate, che richiedono criteri di inclusione altamente specifici. Inoltre l'adozione effettiva di queste terapie è influenzata da molteplici fattori, tra cui l'efficienza dei percorsi diagnostico-terapeutici nel garantire l'accesso tempestivo ai centri specializzati entro le finestre di eleggibilità stabilite. Data la com-

plexità nel determinare con precisione il *target* di pazienti, quindi, sono stati adottati tassi di trattamento standardizzati, calibrati anche per compensare potenziali sovrastime della popolazione eleggibile, data l'impossibilità di un'ulteriore raffinazione basata sulle informazioni attualmente disponibili. Di seguito le assunzioni adottate:

- ☑ per patologie con oltre 5.000 pazienti: 0,05-5%, variabile in funzione della numerosità della popolazione eleggibile, della gravità e del potenziale invalidante della patologia e della disponibilità di alternative terapeutiche;
- ☑ per patologie con 1.000-5.000 pazienti o con alternative terapeutiche esistenti (anche se non risolutivo o di minor efficacia): 10%;
- ☑ per patologie con 100-1.000 pazienti: 10-20%, con possibile incremento al 30% negli anni successivi per ATMP già commercializzati (per le quali si presuppone una programmazione regionale già avviata ed un conseguente progressivo efficientamento dei percorsi di cura) o in previsione dell'arrivo di più ATMP;
- ☑ per patologie con 5-100 pazienti e condizioni gravi e potenzialmente letali: 60%;
- ☑ per patologie con meno di 5 pazienti: 100%.

Per alcune patologie per le quali è possibile e noto un tasso di trattamento più accurato, sono state utilizzate assunzioni più specifiche. Inoltre, il tasso di trattamento è stato calibrato per incorporare, più realisticamente, l'effetto della presenza di numerose alternative terapeutiche per la patologia *target*.

Infine, il modello prevede un dimezzamento automatico del tasso di trattamento per lanci previsti nel secondo semestre dell'anno.

### 8.2.4 DATA DI LANCI IN ITALIA

Al fine di meglio rappresentare una tempistica plausibile per la produzione degli effetti di spesa degli ATMP, sono state utilizzate le seguenti tempistiche coerenti con un'approssimazione semestrale delle evidenze riportate nel capitolo 6:

- ☑ 3 anni (6 semestri) rappresentativi della tempistica cumulativa media impiegata dalle agenzie regolatorie (EMA ed AIFA) per i 18 ATMP che hanno completato ad oggi l'*iter* valutativo;
- ☑ 0.5 anni (1 semestre) aggiuntivo per la manifestazione dell'effetto di spesa, considerando le tempistiche mediane attuali di accessibilità agli ATMP sino ad ora rimborsati.

La data di lancio di alcune patologie già incluse nelle precedenti proiezioni è stata posticipata a seguito della verifica della data prevista di *study completion* che dilata il probabile avvio di un iter valutativo.

### 8.2.5 PREZZO DEL FARMACO

Il prezzo proiettato per ciascuna patologia *target* di un ATMP è stato definito o aggiornato attraverso le seguenti ipotesi semplificative:

per le terapie già approvate in Italia:

- A.** il prezzo *ex-factory* al netto del -5%, -5% ove applicabile, ma al lordo degli sconti nascosti o condizioni negoziali confidenziali;
- B.** il prezzo di cessione/da gara aggiornato;
- C.** dove più ATMP sono disponibili per la stessa indicazione, è stata impiegata la media dei prezzi assumendo quote di mercato sovrapponibili;

per le terapie non ancora approvate:

- A.** è stato ipotizzato il prezzo di terapie approvate in Italia con caratteristiche e/o dati epidemiologici simili;
- B.** per terapie con approvazione FDA e prezzo noto, ed identificazione nel nostro *Horizon Scanning*, è stato utilizzato il prezzo di lancio USA, con tasso di cambio pari a 0,9312 (Giugno 2024), ridotto della differenza media del 22% calcolata sulle terapie già approvate in entrambi i paesi (VI Report ATMP);
- C.** per terapie in cui non è stato possibile applicare altro *benchmark* (tecnologie nuove, aree terapeutiche sino ad ora non *target* di ATMP) ma con alternative terapeutiche, si è utilizzato il costo dello *standard of care* (SOC) attuale *one shot* o per un numero coerente di anni di trattamento;
- D.** per ATMP indirizzati al trattamento di patologie oncologiche per i quali non è stato possibile applicare alcun altro *benchmark*, è stata utilizzata la media di prezzo attesa per farmaci oncologici 2020;
- E.** per ATMP indirizzate al trattamento di patologie oculari è stato ipotizzato il trattamento di entrambi gli occhi.

### 8.2.6 COSTRUZIONE DELLE PROIEZIONI

L'analisi è stata condotta attraverso la realizzazione di una sequenza di proiezioni che, a partire dallo scenario base ricostruito con i prezzi *ex factory*, evidentemente puramente teorico, mirano a individuare un più realistico impatto sulla spesa a carico del SSN.

- Proiezione ( A ) – Scenario Base – calcolato sulla base di tutti gli *input* e sulla base dei prezzi *ex factory* (come indicato nel paragrafo 8.2.5);
- Proiezione ( B ) - Scenario Prezzi di Cessione (PC) - calcolato con prezzi di cessione/ prezzi di gara aggiornati dove presenti; per i trattamenti non rimborsati o dove non c'è ancora stata aggiudicazione di gara è stato utilizzato come proxy uno sconto medio del 40%;
- Proiezione ( C ) - Scenario PC e rinegoziazioni calcolato a partire dalla proiezione B, ed incorporando l'effetto di una plausibile prima rinegoziazione attraverso l'applicazione di un ulteriore 20% di sconto a partire dal 3° anno dal lancio.

La proiezione ( B ), per semplicità di lettura, non è stata riportata nel presente report. Sulla base della terza proiezione ( C ), considerata più realistica, sono inoltre stati elaborati due ulteriori scenari:

- Proiezione ( D ) – Scenario Fondo Farmaci Innovativi (FFI), che ipotizza, sulla base della proiezione ( C ), la potenziale area di spesa coperta dal FFI;

- ☑ Proiezione ( E ) – Scenario con solo ATMP da fase III, che, sulla base della proiezione ( C ), incorpora il tentativo di mitigare l'incertezza rispetto alla reale probabilità di lancio degli ATMP proiettando, per le terapie ancora non coinvolte in un *iter* approvativo, l'impatto di spesa solo delle terapie in cui sono tracciabili studi di fase III.

**Si precisa che:**

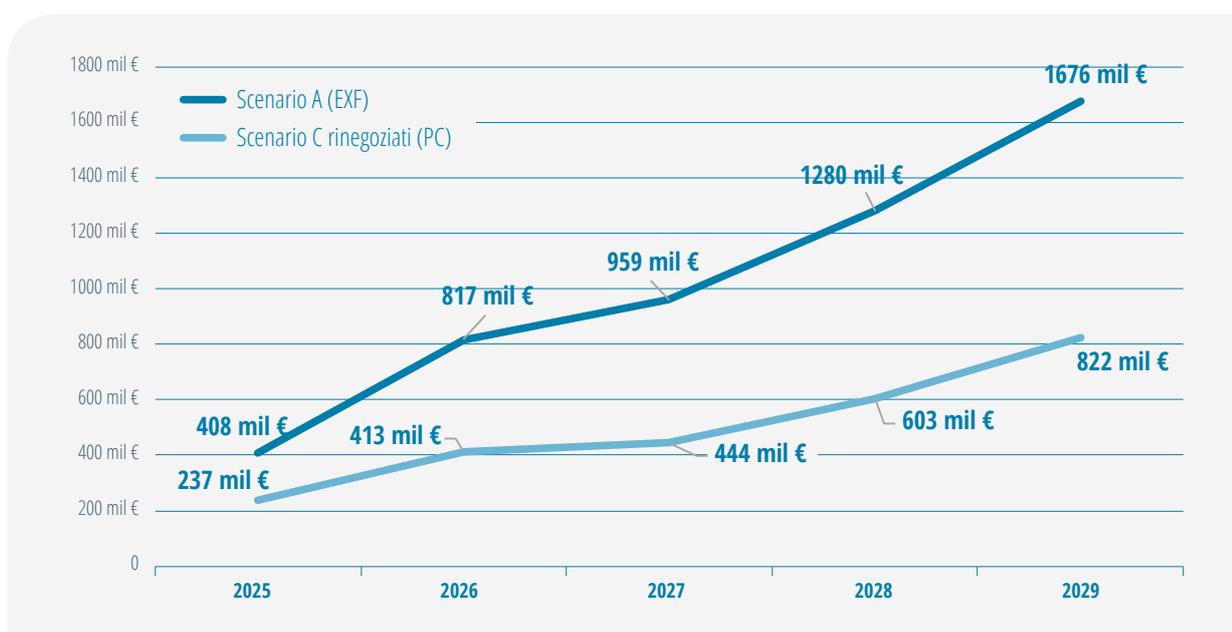
- tutte le assunzioni inglobate nel modello, non derivate da dati pubblici ed oggettivi, sono state elaborate in totale autonomia decisionale dal *team* ATMP Forum. Le assunzioni non sono in alcun modo anticipatorie dei pareri e delle decisioni degli organismi regolatori europei e nazionali;
- data l'ampiezza del numero di sperimentazioni e dei criteri restrittivi di ricerca, è possibile che alcuni ATMP possano non essere rientrati nella mappatura;
- le stime della popolazione *target* per alcune patologie possono non essere indicative della effettiva popolazione *target* finale.

### 8.3 RISULTATI ED ANALISI DEGLI SCENARI

La **Figura 8.2** riporta lo scenario di spesa per ATMP, evidenziando la differenza tra la proiezione (A) prezzi *ex-factory*, con la proiezione (C) che, oltre all'utilizzo dei prezzi di cessione o prezzi di gara reali o simulati, incorpora l'effetto della prima rinegoziazione dopo 2 anni dall'ottenimento della rimborsabilità.

Nello scenario quindi che può definirsi realistico, si osserva una spesa circa 237 milioni di € nel 2025 che, pur crescendo di circa 3.5 volte nei 5 anni, rimane entro il 2029 al di sotto dei 1000 milioni di €.

**FIGURA 8.2** • Primo scenario di spesa per ATMP



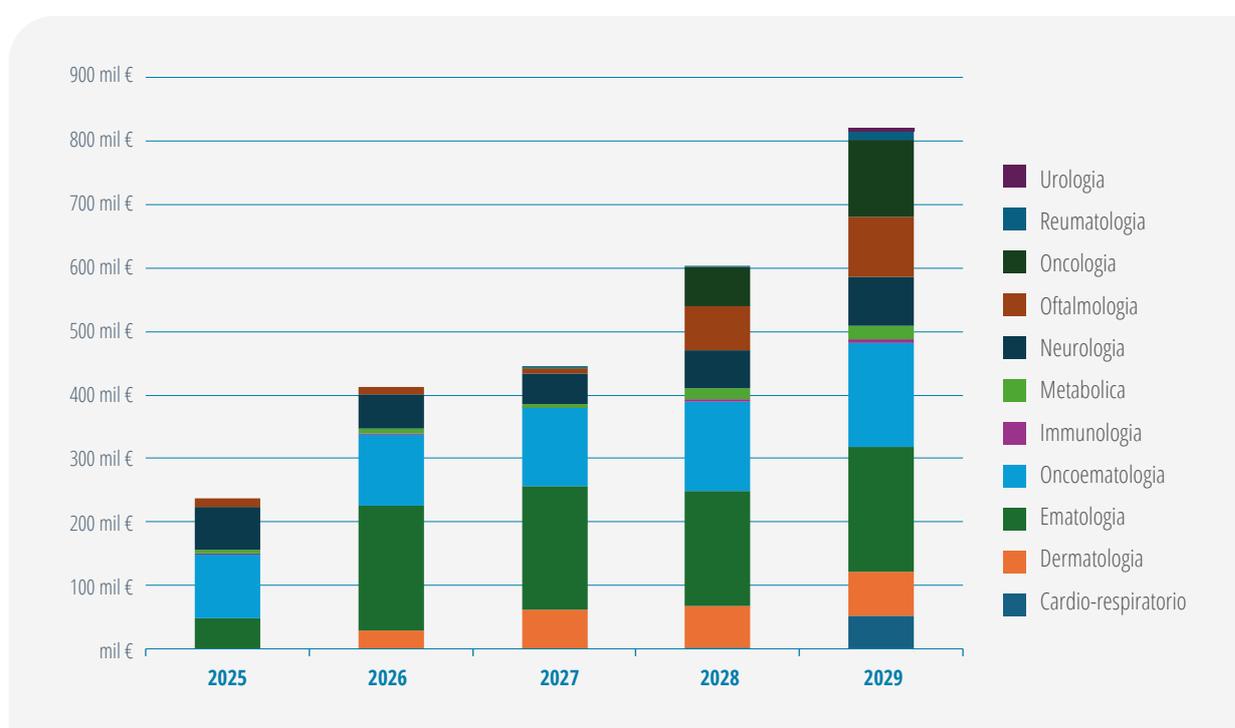
**Acronimi:** EXF = Prezzo *Ex-factory*; PC=Prezzi di cessione.

TABELLA 8.1 • Scostamento percentuale tra la proiezione (A) e la proiezione (C)

Anno	2025	2026	2027	2028	2029
Riduzione % totale	42%	49%	54%	53%	51%

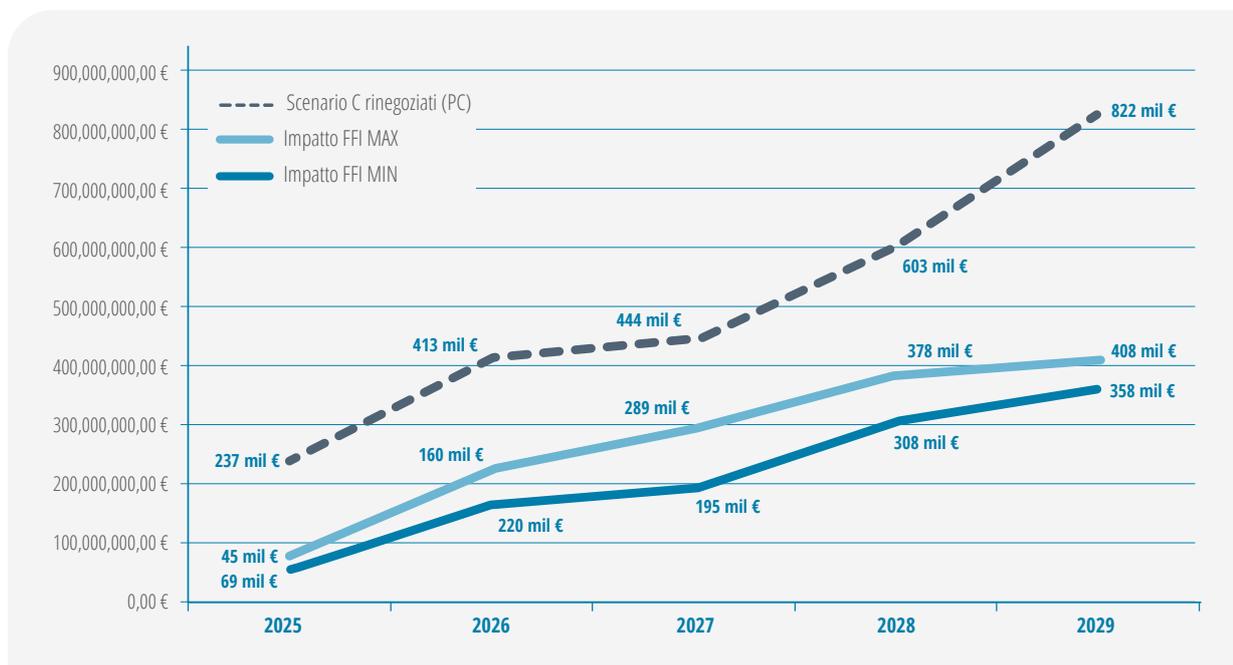
Il maggiore contributo alla spesa (**Figura 8.3**) è dato, come prevedibile, dall'area oncoematologica, ma si osserva anche una variazione nel tempo con una crescita di aree terapeutiche sino ad ora limitatamente (ad esempio area oftalmologica e metabolica) o per nulla impattate (ad esempio oncologia solida, dermatologia e reumatologia).

FIGURA 8.3 • Scenario di spesa (C) per macroarea terapeutica



Sulla base della proiezione (C), la potenziale area di spesa che potrebbe incidere sulla copertura del Fondo Farmaci Innovativi è stata calcolata sulla base dell'ipotesi (MAX) in cui tutti i nuovi ATMP avranno il riconoscimento della innovatività piena e di conseguenza l'impatto di spesa, per un massimo di 3 anni, potrà essere coperto dal FFI e di una ipotesi (MIN) restrittiva in cui viene considerata solo la spesa relativa ad ATMP che, pur non potendo prevedere i risultati della reale valutazione metodologica dei criteri oggi applicati nell'attribuzione dell'innovatività piena, hanno come *target* patologie con elevato *unmet need* ed assenza di alternative terapeutiche. Il FFI dovrà quindi coprire una spesa che potrebbe rientrare all'interno dell'area compresa tra le due proiezioni.

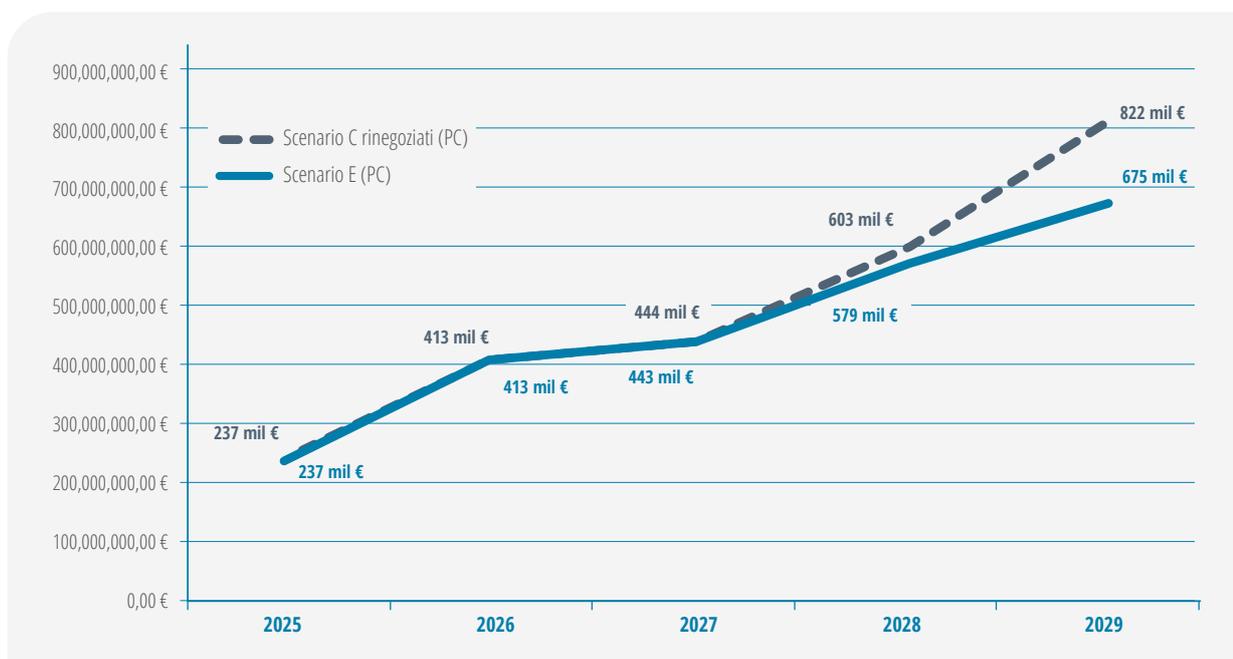
FIGURA 8.4 • Proiezione D - Potenziale impatto della spesa sul Fondo Farmaci Innovativi



Acronimi: FFI = Fondo Farmaci Innovativi; PC= Prezzi di cessione.

Un ultimo scenario è stato calcolato escludendo ATMP che non sono ad oggi almeno in fase III delle sperimentazioni, con un effetto principalmente sugli ultimi anni dell'orizzonte temporale considerato, che può riflettere l'incertezza sull'effettivo lancio degli ATMP in uno stadio più precoce di sviluppo o sulle tempistiche decisionali del avvio dell'iter valutativo da parte delle aziende.

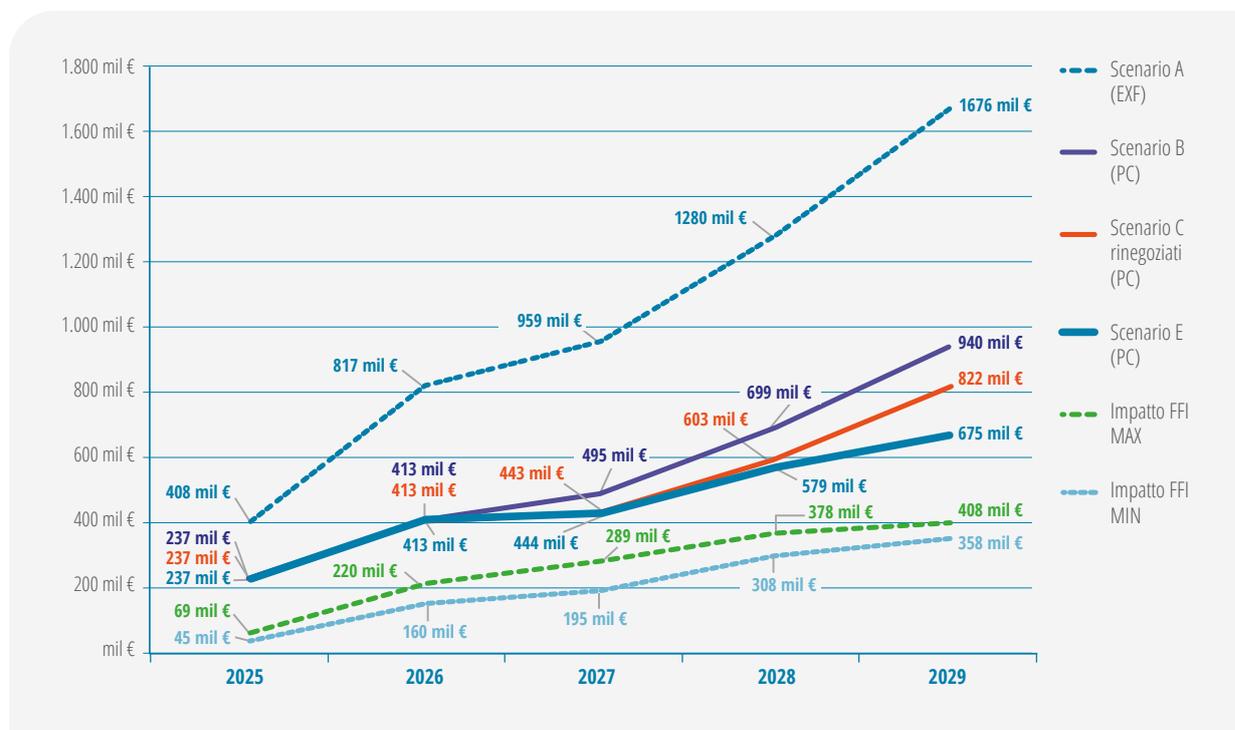
FIGURA 8.5 • Proiezione E – scenario ATMP da fase III



Acronimi: PC = Prezzi di cessione.

In sintesi, sulla base delle conoscenze ad oggi disponibili, la spesa per ATMP a carico del SSN nei prossimi 5 anni potrebbe raggiungere un ordine di grandezza tra i 700 e gli 800 milioni di €, più che triplicando rispetto al primo anno di proiezione seppure applicando fattori correttivi, di cui circa la metà potrebbe incidere su un FFI.

FIGURA 8.6 • Sintesi delle proiezioni



**Acronimi:** EXF = Prezzo Ex-factory; FFI = Fondo Farmaci Innovativi; PC= Prezzi di cessione.

## 8.4 CONCLUSIONI

La spesa derivante dai consumi effettivi per il 2023 rappresentata nel capitolo 6 è pari al 121,6 milioni di €. Nelle proiezioni del V Report ATMP (quinquennio 2023-2027) risultava stimata per il 2023 una spesa prossima ai 131 milioni di €, rivelando quindi un ordine di grandezza coerente a quello reale; ciò conferma l'utilità dello sforzo di creazione di un modello previsionale, che ogni anno ne riconosca i limiti e riveda le assunzioni e le metodologie applicate in funzione dell'evolversi degli scenari, delle nuove informazioni disponibili e dell'esperienza che progressivamente si va a costruire.

Nel VI Report ATMP, infatti, pur adottando un approccio più puntuale nella stima della popolazione *target* e delle altre assunzioni, era stata stimata per il 2024 una spesa di 298 milioni di €; si può già intravedere tuttavia che nel 2024 alcune ipotesi non si sono verificate. Nel 2023 è stata ammessa al rimborso in Italia un unico nuovo ATMP, e due ATMP nel primo semestre del 2024, con un rallentamento complessivo del numero di nuovi ATMP che concludono l'*iter* approvativo e quindi il cui impatto di spesa è proiettabile nel 2024.

Plausibilmente, oltre ad una sottostima delle tempistiche complessive del processo regolatorio EMA + AIFA, che nella nuova proiezione a partire da quest'anno abbiamo previsto più lunghe e pari a circa 3 anni (coerente con le evidenze sugli ATMP che attualmente hanno concluso l'*iter*), può aver inciso la fase di riorganizzazione che ha coinvolto AIFA ed la nuova CSE, di fatto avviato a Gennaio 2024, così come la variabilità del percorso per alcuni ATMP (ad esempio per il trattamento del mieloma multiplo). Tali tempistiche andranno nuovamente rivalutate a fronte delle prime esperienze di JCA ed il loro effetto sui processi di valutazione ed ammissione al rimborso nazionali.

Vediamo inoltre parallelamente ad un incremento del numero di ATMP che si affacciamo all'orizzonte temporale considerato, la riduzione dei prezzi attesi per alcune aree di patologia, sulla base del *benchmark* degli ATMP sino ad ora approvati. Inoltre, come rilevato nel capitolo 6, mentre ad oggi pare costante la crescita dell'utilizzo e di conseguenza della spesa per le CAR-T, l'impiego di terapie geniche non CAR-T ha un andamento più difficile da prevedere.

Di fatto, l'ordine di grandezza rilevato per il 2024 nella proiezione 2024-2028 del precedente VI Report ATMP, sembra invece realizzarsi su un orizzonte temporale più lungo, almeno di 2 anni, rilevando un probabile incremento della spesa per ATMP meno ripido, che rimane nel prossimo quinquennio al di sotto dei 1.000 milioni di €. Una stima estremamente conservativa dell'accesso al Fondo Farmaci Innovativi non rileverebbe problemi di capienza nel breve periodo, considerato che la media di utilizzo del Fondo stesso da parte delle Regioni rimane ancora attestata al 64%<sup>(37)</sup>.

Tuttavia la crescita del numero di ATMP, della numerosità dei pazienti trattabili e, presumibilmente, il raggiungimento dell'efficienza a regime dei processi di valutazione a livello europeo e nazionale, porta a prevedere un costante trend di crescita della spesa, che andrà sostenuto con adeguati strumenti e politiche di sostenibilità economico-finanziaria da una parte, e dall'altra una programmazione sanitaria che coinvolge i livelli nazionale, regionale e locale.

## 9. HORIZON SCANNING E PROGRAMMAZIONE REGIONALE

### 9.1 INTRODUZIONE

La programmazione regionale degli ATMP rappresenta una sfida cruciale e complessa per il sistema sanitario italiano. Come già ampiamente descritto all'interno del VI Report Italiano sugli ATMP <sup>(35)</sup>, sebbene queste terapie abbiano offerto soluzioni terapeutiche per patologie gravi, la loro adozione e gestione richiedono un'attenta pianificazione e coordinazione a livello regionale, poiché coinvolgono percorsi assistenziali sofisticati, elevati costi iniziali e benefici clinici che si manifestano nel lungo termine.

In Italia, le regioni sono responsabili della programmazione sanitaria e della gestione delle risorse, compresa l'implementazione degli ATMP. Questo processo implica la valutazione delle infrastrutture disponibili, la formazione del personale sanitario, l'accreditamento dei centri specializzati e la gestione delle risorse finanziarie necessarie per garantire l'accesso equo e tempestivo a queste terapie. Nonostante il riconoscimento dello *status* di innovatività da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per alcuni ATMP che assicura l'accesso al Fondo Farmaci Innovativi, permangono significative disomogeneità tra le regioni in termini di tempi di accesso e capacità organizzative.

La crucialità della programmazione per l'inserimento degli ATMP nei percorsi di cura era già stata confermata durante il I Regional ATMP Forum tenutosi nel Giugno 2023, in cui emergeva la rilevanza di una mappatura accurata delle terapie in ingresso, valutando il potenziale *place in therapy*, la stima, per quanto preliminare, della dimensione della popolazione *target* e le ricadute di tipo organizzativo ed economico, attraverso:

- ✓ l'avvio precoce di un processo di programmazione, idealmente 6-12 mesi prima del previsto arrivo di un nuovo ATMP;
- ✓ il coinvolgimento dei centri regionali di riferimento per la patologia *target*, già considerati la prima fonte informativa (vedi *survey* ATMP Forum 2023);
- ✓ una maggiore condivisione delle informazioni disponibili quali flussi informativi, registri di patologia, registri di monitoraggio delle prescrizioni, ed idealmente anche considerazioni riportate dalle imprese farmaceutiche nel *dossier* sottomesso ad AIFA al fine della richiesta di rimborsabilità;
- ✓ l'implementazione, omogeneizzazione ed utilizzo sistematico dei dati istituzionali esistenti, inclusi i dati amministrativi e gli eventuali registri di patologia da implementare e l'interazione tra regioni per ottimizzare le informazioni, aspetto su cui pesano i vincoli generati dalla normativa sulla *data protection*;
- ✓ la valorizzazione dell'esperienza dei centri italiani che hanno ospitato studi clinici sulla terapia nella valutazione dell'impatto organizzativo;
- ✓ la formazione costante l'aggiornamento dei *team* multidisciplinari deputati alla selezione del paziente, alla preparazione al trattamento, all'eventuale gestione degli eventi avversi ed al *follow-up*.

L'approfondimento del tema dell'accesso regionale è proseguito nell'ambito della seconda edizione Regional ATMP Forum (tenutasi il 27 Giugno 2024) attraverso:

- A.** la predisposizione di una indagine sulla diffusione, conoscenza e funzionamento dei processi di programmazione e gestione delle risorse per gli ATMP nei diversi contesti regionali, partendo dal punto di vista dei Centri, sulle criticità principali e la percezione in merito alle implicazioni organizzative ed economico-finanziarie;

- B.** lo sviluppo di un *horizon scanning*, a partire dagli ATMP previsti in arrivo nel biennio 2025-2026 e completato dalla ricerca della disponibilità di elementi informativi ed organizzativi utili alla programmazione, nell'ottica di anticipare la *readiness* dei servizi sanitari regionali ed il potenziale *gap* organizzativo da colmare;
- C.** un tavolo di discussione che, a partire dagli *input* delle due attività preliminari, ha visto la partecipazione di diverse figure ospedaliere e regionali, rappresentanti clinici, farmacisti ospedalieri, direzioni strategiche regionali, servizi farmaceutici regionali, servizi epidemiologici regionali, centrali di competenza), nonché rappresentanti delle aziende farmaceutiche e di AIFA, per sviluppare le conoscenze e la condivisione di criticità e *best practice* finalizzata a colmare più velocemente tali *gap*.

## 9.2 PROGRAMMAZIONE ANTICIPATA DELL'INGRESSO SUL MERCATO DEGLI ATMP: INDAGINE SULLE DINAMICHE DI PROGRAMMAZIONE E GESTIONE DELLE RISORSE PER GLI ATMP NEI DIVERSI CONTESTI REGIONALI

### 9.2.1 BACKGROUND E OBIETTIVI

Gli ATMP possono presentare complessità di percorso assistenziale e processi organizzativi associati <sup>(38)</sup>. Inoltre, a fronte di un costo *one-shot* importante dell'immediato, i vantaggi in termini di beneficio clinico di queste terapie ed i costi evitati associati a tale beneficio si verificano in modo dilatato nel tempo, laddove invece per il sistema sanitario italiano l'approccio alla gestione delle risorse è di breve periodo. Tale complessità coinvolge sia i soggetti che valutano gli ATMP per la definizione delle condizioni di accesso, sia i soggetti che governano la gestione di tali terapie, ovvero le regioni e le aziende sanitarie.

Proprio in considerazione di tali elementi, la programmazione anticipata dell'ingresso sul mercato degli ATMP assume una particolare rilevanza, in particolare a livello regionale, dove vengono implementate le condizioni operative per la gestione delle terapie.

Un primo elemento cruciale di questo processo è la capacità di intervenire in anticipo per identificare i centri autorizzati a gestire tali terapie, disegnare una rete e un processo di *referral* efficaci e gestire la complessità del percorso assistenziale <sup>(33)</sup>.

In parallelo, è essenziale, nel rispetto delle condizioni di appropriatezza e di risposta alle necessità dei pazienti, sviluppare percorsi che riflettano le caratteristiche differenziali dei servizi sanitari regionali. Solo conciliando questi due elementi si può garantire un accesso equo alle terapie <sup>(39-41)</sup>.

Infine, occorre prevedere e gestire l'impatto economico-finanziario degli ATMP, sviluppando strategie di finanziamento che possano sostenere tale impatto. Ciò include a livello nazionale, l'adozione di modelli di rimborso innovativi basati sui risultati ed un valutazione complessiva sulla possibilità di reintrodurre piani di pagamento rateali, e a livello regionale, qualora non ci fosse un intervento nazionale, la previsione di forme di finanziamento delle prestazioni/percorsi associati all'utilizzo di ATMP ad alta complessità <sup>(42, 43)</sup>.

Muovendo da queste premesse si è ritenuto opportuno sviluppare una nuova indagine mirata ad approfondire lo stato dell'arte rispetto alla programmazione dell'ingresso sul mercato degli ATMP nei diversi contesti regionali, raccogliendo, attraverso la somministrazione di una *survey*, il percepito di professionisti che a livello locale sono attivi nel percorso assistenziale degli ATMP su (i) dinamiche attuali di programmazione e governo delle risorse nei centri coinvolti, (ii) implicazioni economico-organizzative e (iii) criticità e *best practice*.

## 9.2.2 METODOLOGIA

La raccolta delle opinioni degli esperti è avvenuta tramite somministrazione di un questionario strutturato su *item* identificati come rilevanti, attraverso la combinazione di risposte semi-chiuse, richieste di *ranking* delle risposte e giudizi su una serie di affermazioni collegate al tema in oggetto (Scala di *Likert*)<sup>(44)</sup>. Nello specifico, la *survey* si è sviluppata attraverso i seguenti *step*.

### STEP 1: DEFINIZIONE DEI CONTENUTI E STRUTTURAZIONE DELLA SURVEY

Il questionario composto da 24 domande è stato articolato nelle seguenti quattro sezioni:

- ✓ **sezione anagrafica:** aspetti organizzativi e operativi dei centri sanitari che erogano terapie avanzate. Nello specifico, informazioni dettagliate su: tipologia di centro, funzione di appartenenza del rispondente, natura giuridica dell'ente, localizzazione regionale e livello di coinvolgimento nelle terapie avanzate, con distinzione tra CAR-T e altre forme di terapie geniche, cellulari o tissutali;
- ✓ **programmazione di sistema e governo degli ATMP nei centri erogatori:** esistenza e livello di conoscenza delle dinamiche di pianificazione e programmazione e percezione sulle sfide nella loro implementazione;
- ✓ **implicazioni organizzative degli ATMP e condivisioni di *best practice*:** elementi organizzativi necessari per l'erogazione delle terapie avanzate, indagati attraverso la percezione dei *responder* su componenti chiave, sfide organizzative, nonché attuale esistenza di pratiche di collaborazione e occasioni di condivisione di *best practice*
- ✓ **implicazioni economico-finanziarie per i centri erogatori di ATMP:** implicazioni economico-finanziarie legate all'implementazione e alla gestione delle terapie avanzate, con particolare attenzione agli effetti nel medio-lungo termine e all'utilità di sistemi di finanziamento simili al tedesco *Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden* - Nuove Procedure di Diagnosi e Trattamento<sup>1</sup>.

### STEP 2: IDENTIFICAZIONE DEI RESPONDER E SOMMINISTRAZIONE DEL QUESTIONARIO

La *survey* è stata rivolta a un *panel* ampio di *responder* (più di 200 esperti) con differenti ruoli professionali all'interno dei Centri attivi, selezionati o potenzialmente coinvolti nel percorso di erogazione di ATMP, all'interno di 16 regioni italiane:

- ✓ 71 medici con differenti specializzazioni (onco-ematologia, neurologia, trapiantologia, oftalmologia);
- ✓ 51 direttori sanitari;
- ✓ 49 direttori generali;
- ✓ 49 farmacisti ospedalieri.

Il questionario è stato somministrato *online* in un ambiente *Microsoft Forms*. L'invito alla compilazione è stato inviato a mezzo *mail*. La *survey* è stata somministrata in un arco temporale compreso tra giugno e luglio 2024. Sono stati effettuati due *recall*.

1. Il NUB (*Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden*) è un sistema tedesco di finanziamento sanitario che consente l'introduzione e il rimborso di nuove metodologie di trattamento e diagnostica (come le terapie avanzate o ATMP) nei centri erogatori di servizi sanitari. Questo sistema permette ai centri ospedalieri di richiedere fondi specifici per coprire i costi delle nuove tecnologie mediche che non sono ancora inclusi nei DRG (*Diagnosis-Related Groups*) standardizzati (cfr. sezione 2.2.2.3).

Il questionario è stato compilato in forma anonima ed ai *responder* è stato chiesto di qualificarsi come appartenenti alle seguenti funzioni: direzione generale, direzione sanitaria, farmacia ospedaliera e medico specialista.

### STEP 3: RIELABORAZIONE DELLE RISPOSTE

I dati sono stati elaborati attraverso statistiche descrittive. Dato il tasso di risposta complessivo (cfr. paragrafo 9.2.3), si è ritenuto opportuno (i) effettuare elaborazioni complessive, e solo per alcuni quesiti sono state fatte delle analisi per sottogruppo (regione di appartenenza, tipologia centro e/o funzione di appartenenza), (ii) riportare un dato medio sui quesiti per i quali è stato richiesto un *ranking* o giudizi su scala di *Likert*.

## 9.2.3 RISULTATI

### SEZIONE ANAGRAFICA

Focus: aspetti organizzativi e operativi dei centri sanitari che erogano terapie avanzate. Nello specifico, informazioni dettagliate su: tipologia di centro, funzione di appartenenza del rispondente, natura giuridica dell'ente, localizzazione regionale e livello di coinvolgimento nelle terapie avanzate, con distinzione tra CAR-T e altre forme di terapie geniche, cellulari o tissutali.

Il tasso di risposta alla *survey* è stato del 23% (51 *responder* su 220), con una notevole variabilità riguardo all'appartenenza organizzativa dichiarata dai rispondenti; questo basso tasso di risposta potrebbe indicare un limitato coinvolgimento generale nei processi di programmazione dell'organizzazione, come verrà evidenziato più avanti. Il 33% dei rispondenti ha indicato di ricoprire il ruolo di Direttore Generale. La seconda categoria più rappresentata (29%) è quella dei farmacisti ospedalieri, la cui quota risulta essere pressoché sovrapponibile alla terza categoria per ordine di grandezza, quella dei medici specialisti (28%) (**Figura 9.1**). Particolarmente limitato è stato il contributo specifico della Direzione Sanitaria. Questi dati evidenziano l'importanza di un'analisi interpretativa dei dati basata sul ruolo dei rispondenti.

Ad eccezione di Abruzzo e Calabria per tutte le regioni è stata raccolta l'opinione di almeno un esperto. Le tre regioni meglio rappresentate sono Lombardia (10 risposte) e Lazio e Campania (8 risposte) (**Figura 9.2**). La presenza di più *responder* per regione aumenta la solidità dell'informazione restituita, ma, con riferimento ai dati oggettivi comporta una maggiore difficoltà interpretativa dei risultati della *survey*, se molto diversi da *responder a responder* per regione (mentre le risposte di natura percettiva possono ovviamente avere una certa variabilità).

FIGURA 9.1 • Responder suddivisi per appartenenza dichiarata

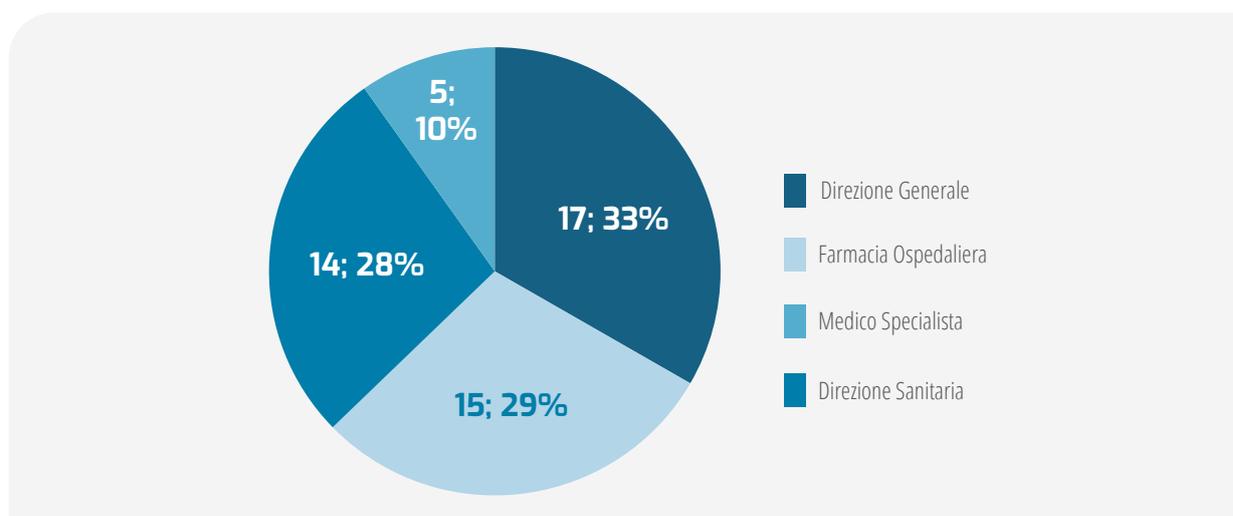
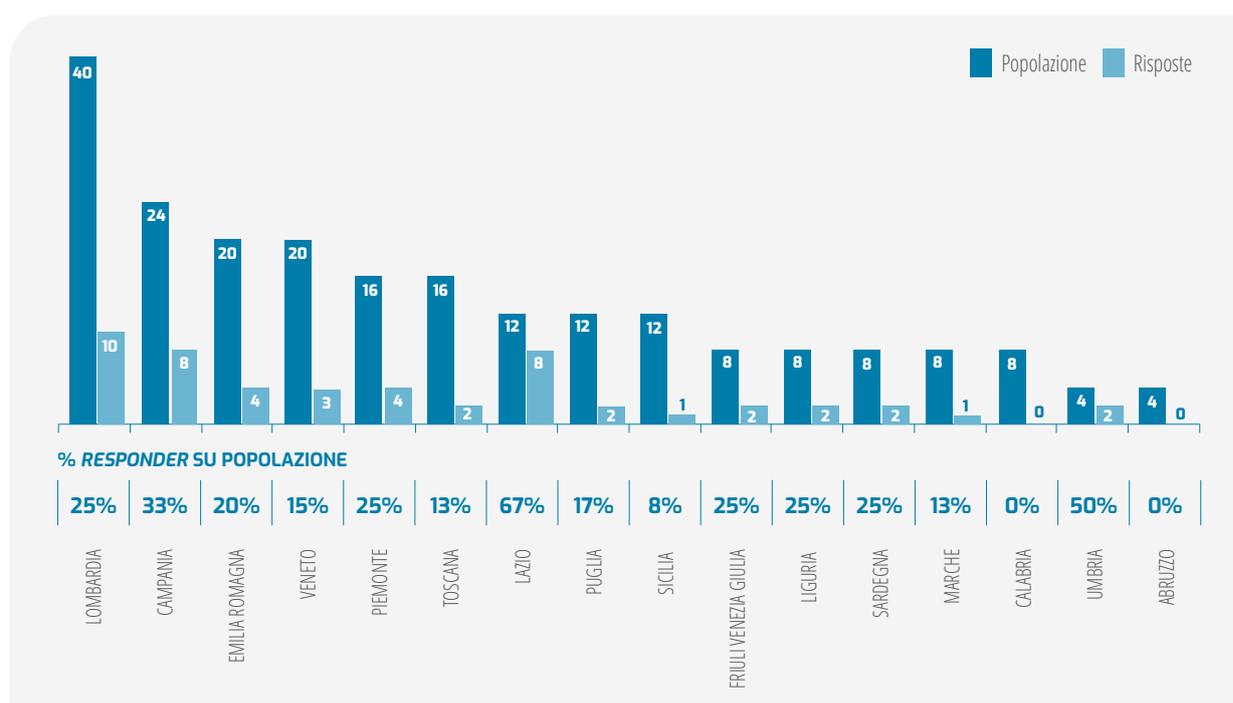
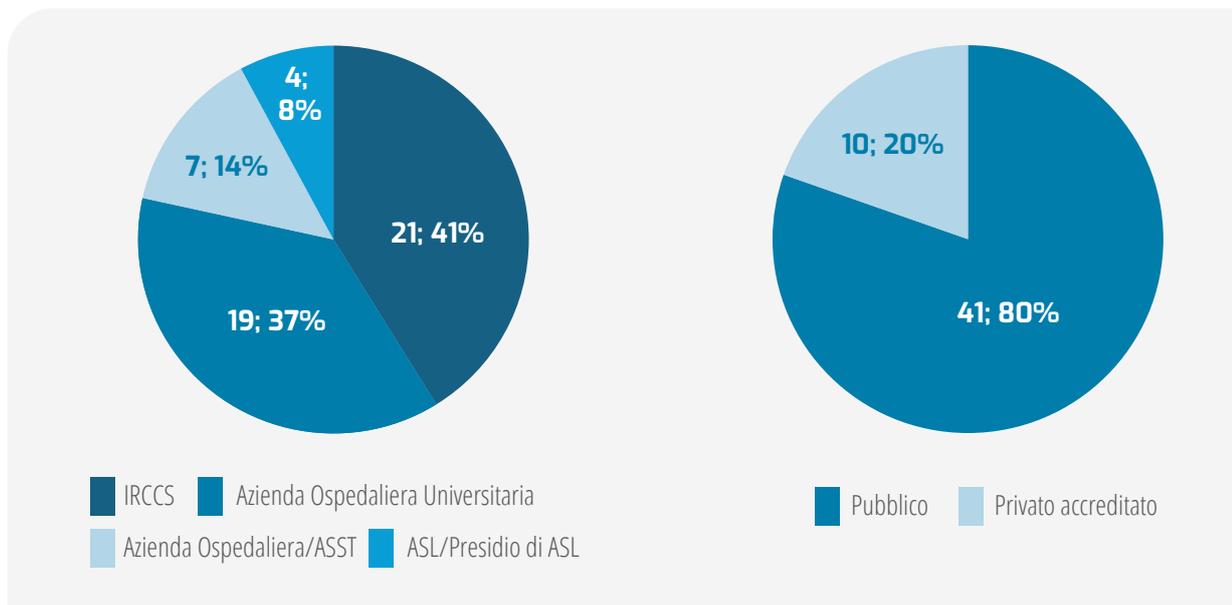


FIGURA 9.2 • Responder suddivisi per regione di appartenenza



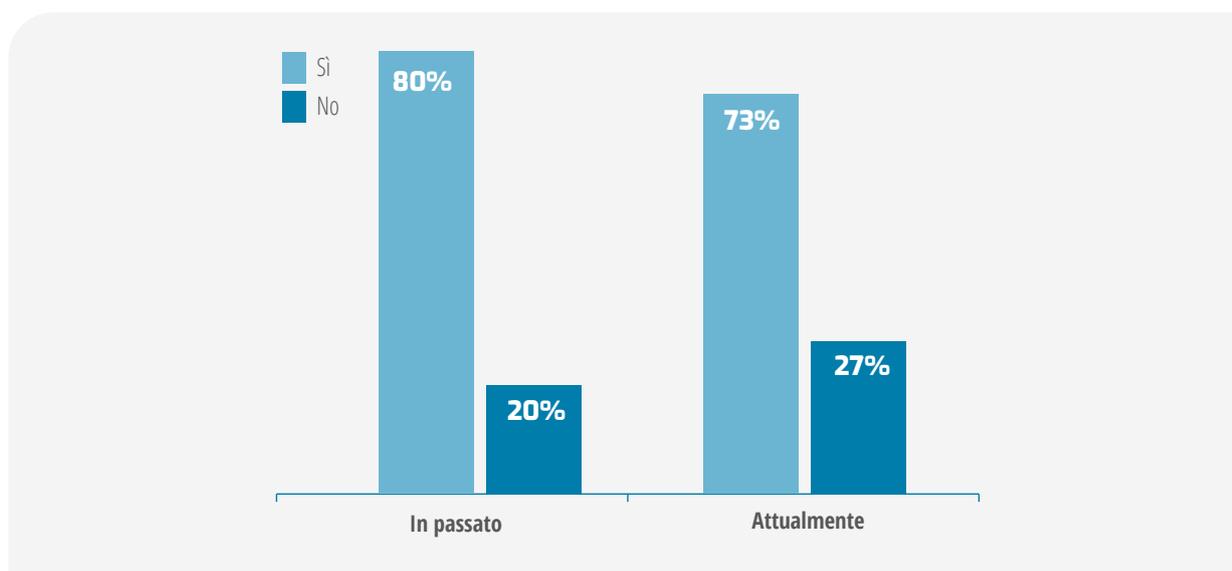
La prevalenza dei *responder* dichiara di afferire a Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - IRCCS (41%) e Aziende Ospedaliere Universitarie (37%), con una predominanza di soggetti pubblici (80%). Si tratta di organizzazioni sanitarie dotate di competenze altamente specializzate e risorse per lo sviluppo e la gestione degli ATMP. La maggior parte dei centri sono stati o sono attualmente sede di sperimentazione (più del 70%). Il coinvolgimento in sperimentazione influenza ed anticipa il necessario investimento in aspetti organizzativo-gestionali prima dell'ingresso in pratica clinica, che al contrario rappresenterebbero degli investimenti *ex-novo* per quei centri che non hanno visto tale coinvolgimento (Figura 9.4) <sup>(45)</sup>.

FIGURA 9.3 • Responder suddivisi per tipologia e natura giuridica della struttura di appartenenza

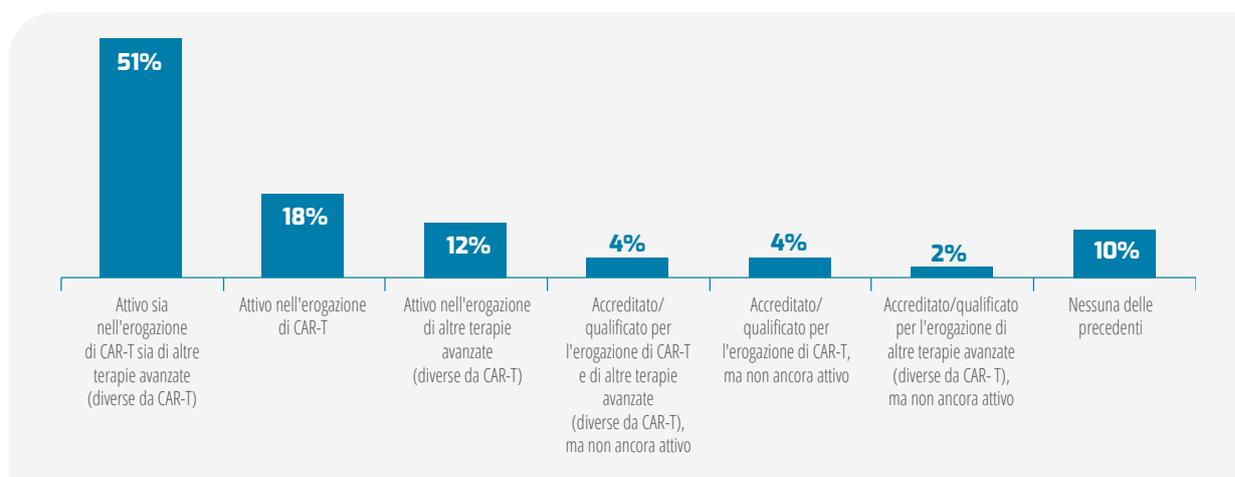


**Acronimi:** ASL= Azienda Sanitaria Locale;ASST= Aziende Socio Sanitarie Territoriali; IRCCS= Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

FIGURA 9.4 • Percentuale di centri sperimentatori di CAR-T/altre terapie avanzate



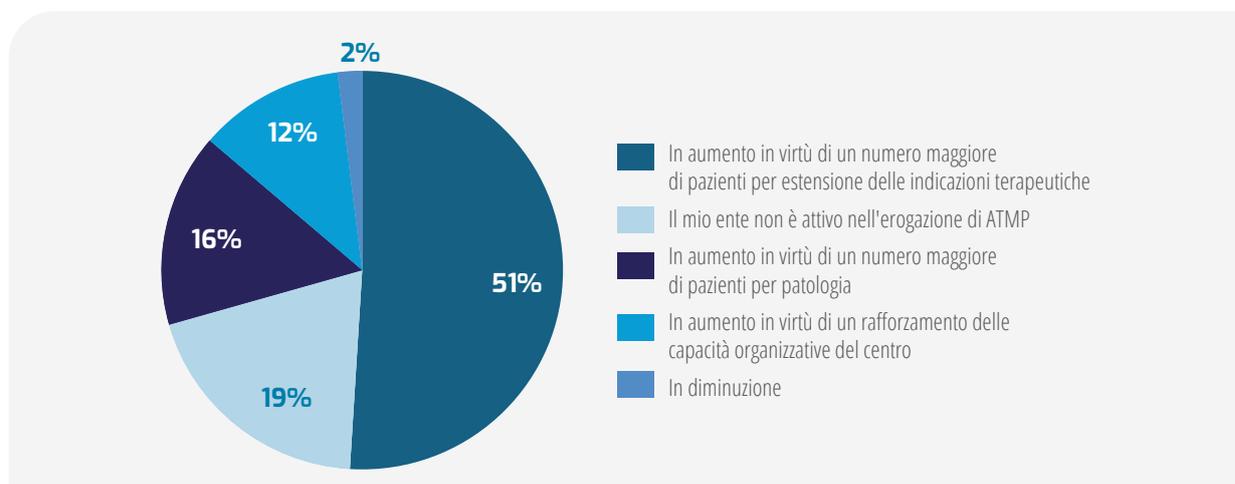
Ultima variabile descrittiva del campione di *responder* è la tipologia di centro in funzione del tipo di ATMP erogato. Oltre il 50% dei centri di provenienza dei *responder* è attualmente attivo nell'erogazione sia di CAR-T, sia di altre terapie avanzate diverse CAR-T e l'ampia gamma di ATMP erogate rafforza ulteriormente l'affidabilità dei risultati di questa indagine, in virtù dell'elevato *expertise* e del *know-how* specifico acquisiti dai tali centri (Figura 9.5).

**FIGURA 9.5.** Tipologia di centro di appartenenza dei *responder* in funzione del tipo di ATMP erogato**PROGRAMMAZIONE DI SISTEMA E GOVERNO DEGLI ATMP NEI CENTRI EROGATORI**

Focus: esistenza e livello di conoscenza delle dinamiche di pianificazione e programmazione e percezione sulle sfide nella loro implementazione.

Uno degli elementi essenziali dell'attività programmatica è rappresentato dalla stima del numero di pazienti da trattare. La **Figura 9.6** mette in evidenza come oltre il 50% dei rispondenti abbia osservato un aumento del numero di pazienti trattati, in virtù dell'estensione delle indicazioni terapeutiche. A questi va aggiunto un 16% dei *responder* che ha registrato un incremento dovuto ad un aumento del numero di pazienti trattati per la patologia di riferimento, e un 12% che ha osservato una crescita attribuibile a un rafforzamento delle capacità organizzative.

Il *trend* incrementale del numero dei pazienti trattati con ATMP sottolinea ancor di più l'importanza di attuare interventi programmatici, utili affinché i centri possano gestire tale crescita riducendo le problematiche di natura organizzativa attraverso l'allocazione corretta del personale, adeguati investimenti in risorse e infrastrutture, l'ottimizzazione di processi interni e il miglioramento dell'efficienza operativa.

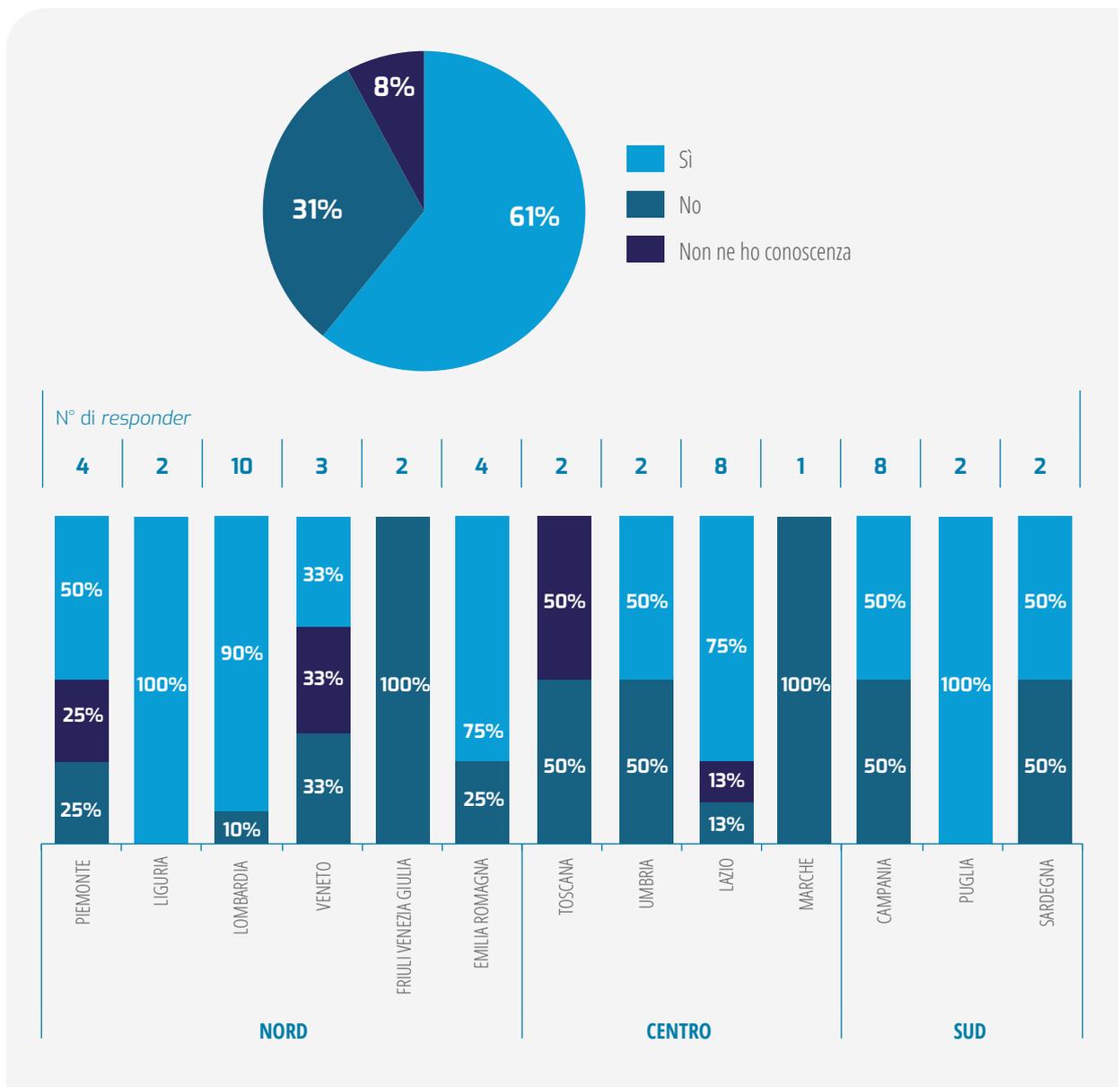
**FIGURA 9.6** - Percezione della variazione del numero di pazienti trattati con ATMP

**Acronimi:** ATMP = *Advanced Therapies Medicinal Products*, Prodotti medicinali di terapia avanzata.

È stato poi chiesto se il Centro abbia avviato o continuato un processo di programmazione specifico per gli ATMP negli ultimi 12 mesi, inteso come identificazione del potenziale impatto organizzativo e sul percorso dei pazienti.

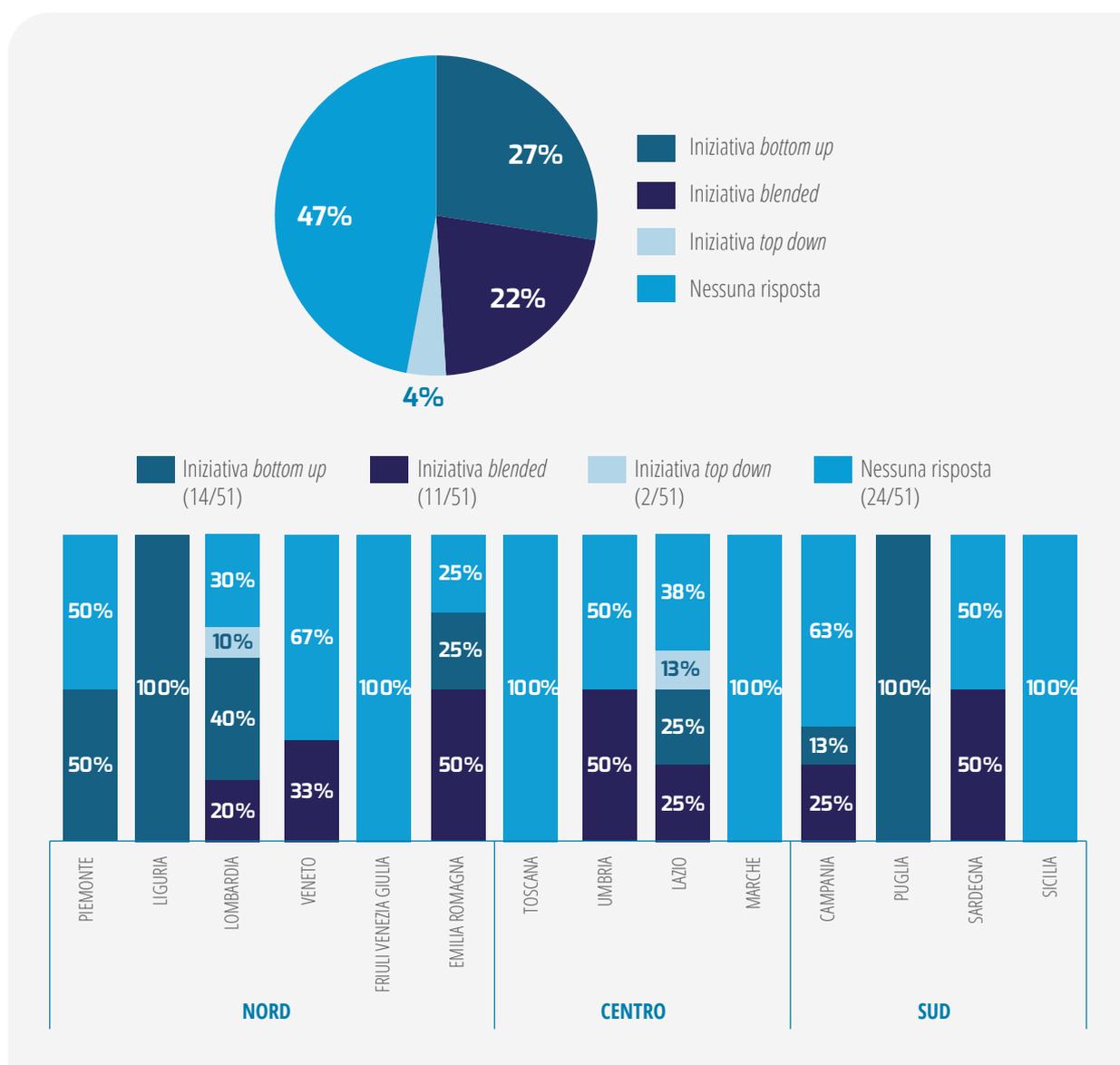
La **Figura 9.7** mette in evidenza come il 61% dei *responder* abbia avviato e/o continuato un processo di programmazione dedicato agli ATMP, con una importante variabilità interregionale, ma anche nelle risposte intra-regionali, segno di una incertezza interpretativa del concetto stesso di programmazione o di una mancata partecipazione a processi esistenti.

**FIGURA 9.7** • Avvio/continuazione di un processo di programmazione per ATMP (totale e suddivisione per contesto regionale)



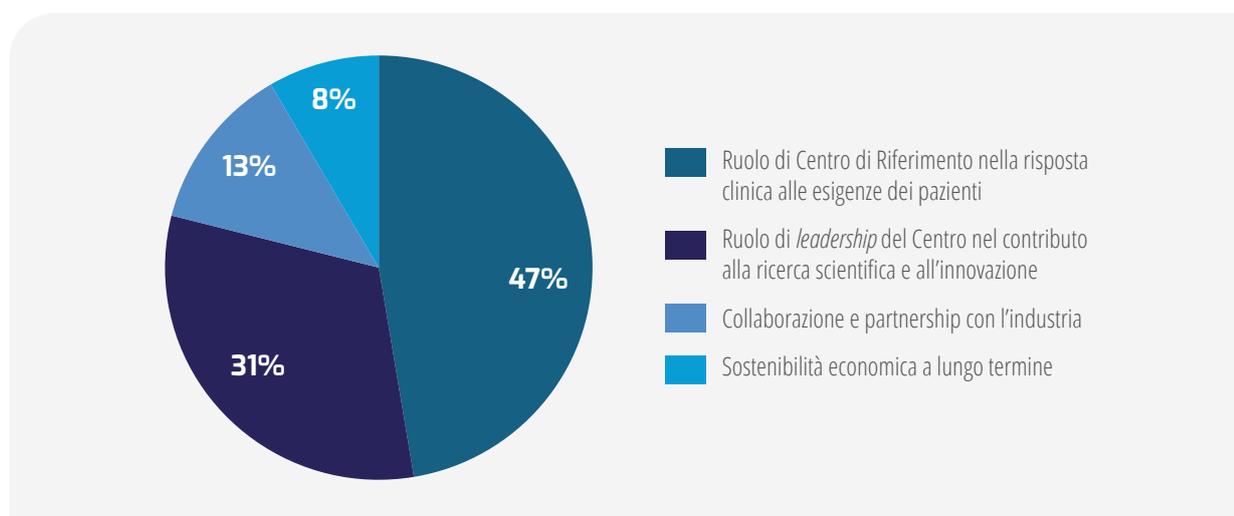
La **Figura 9.8** evidenzia come per un 27% dei *responder* il processo programmatico ha seguito un flusso *bottom-up*, ovvero dal centro potenzialmente erogatore di ATMP alla regione. Un 22% invece sostiene che l'iniziativa sia stata di tipo *blended* ovvero che l'avvio della programmazione sia avvenuto su iniziativa di regione e direzione dei centri. Una percentuale decisamente minore (4%) ritiene invece che l'avvio dell'attività programmatica abbia seguito un'iniziativa *top-down* e dunque sia avviata a seguito di specifiche richieste dell'ente regionale. Si osserva però un'alta incidenza di non rispondenti, segno di una sostanziale difficoltà a inquadrare il flusso decisionale. Ne è dimostrazione indiretta anche la variabilità intra-regionale delle risposte (es. in Regione Lombardia).

**FIGURA 9.8** • Modalità di avviso del processo di programmazione per ATMP (totale e suddivisione per contesto regionale)



Nell'ambito dell'attività di programmazione assume particolare rilevanza l'identificazione dei centri erogatori di ATMP. Considerando le diverse scelte regionali (cfr. capitolo 6), è interessante capire quali siano i vantaggi percepiti della scelta di essere identificato come centro erogatore: il riconoscimento come centro di riferimento nella risposta clinica alle esigenze dei pazienti rappresenta il maggiore vantaggio percepito (47%) dai rispondenti, seguito dal riconoscimento di *leadership* nel contributo alla ricerca scientifica e all'innovazione (31% dei *responder*) (Figura 9.9) e dalla opportunità di avviare forme di collaborazione/*partnership* con le imprese (13%).

**FIGURA 9.9** • Vantaggi percepiti nell'erogazione di ATMP

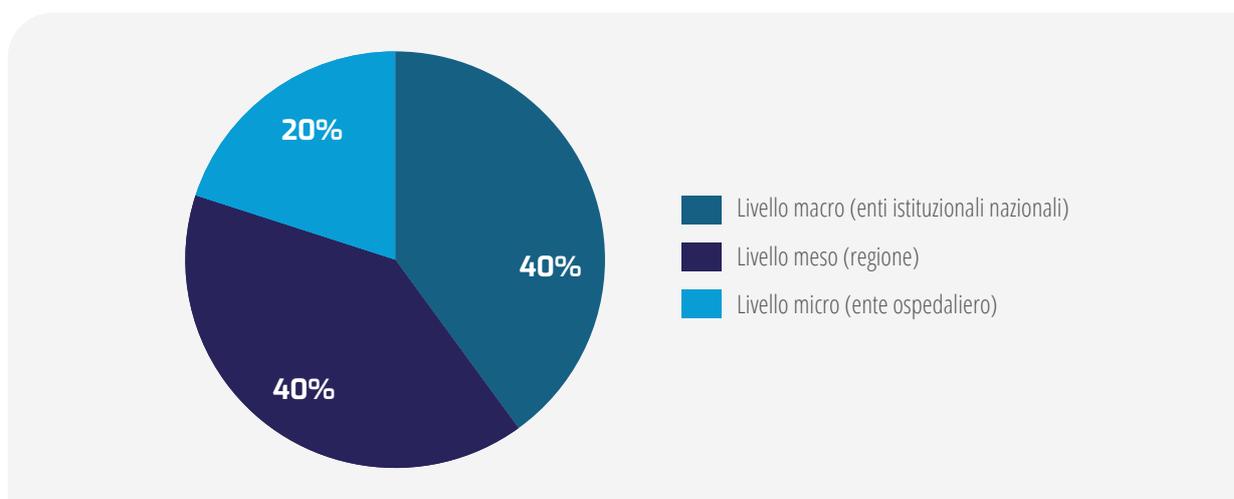


Accanto ai vantaggi percepiti, la *survey* ha indagato anche gli ostacoli del processo di programmazione e governo di una terapia avanzata e il livello in cui gli stessi si verificano.

Un primo aspetto da evidenziare è che, per oltre il 76% dei rispondenti, gli ATMP hanno fatto emergere nuovi temi in termini di programmazione ed organizzazione regionale e locale che meritano un approfondimento, tra cui sicuramente emerge come prioritario la pianificazione e allocazione delle risorse, la sostenibilità e la gestione della rete.

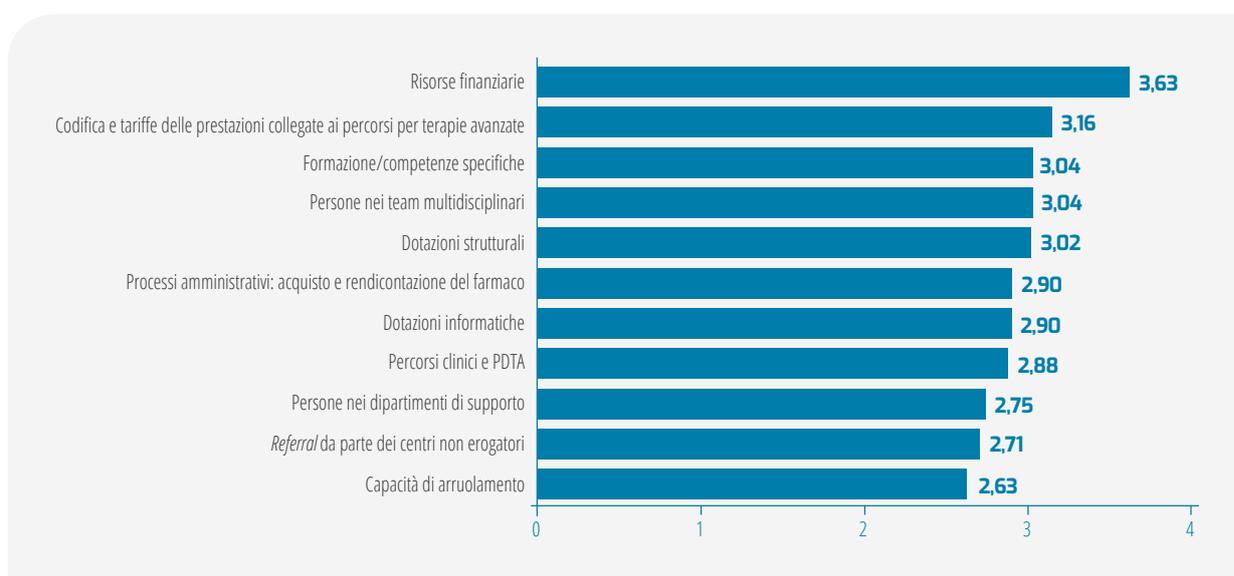
I *responder* hanno poi evidenziato come i principali ostacoli alla programmazione e gestione degli ATMP derivano dal livello nazionale e regionale. Solo il 20% riconosce ostacoli alla programmazione e gestione a livello locale. Si tratta di una risposta attesa, sia perché i *responder* appartengono a organizzazioni sanitarie e tendono, quindi, a riportare le problematiche a livello superiore (pur essendoci un 27% che ha dichiarato che la programmazione avviene con approccio *bottom-up*), sia perché di fatto il livello centrale e regionale rappresentano il punto di partenza dell'attività di pianificazione e programmazione e sono i soggetti che possono effettivamente gestire alcune leve programmatiche (finanziamenti ad hoc, tariffazione delle prestazioni collegate al percorso del paziente, identificazione dei centri, ecc.). Questi dati sottolineano l'importanza di migliorare il coordinamento e l'integrazione tra i diversi livelli del SSN per facilitare l'adozione degli ATMP, nonché la proattività dei soggetti locali nel sollecitare indirizzi ed azioni programmatiche a livello regionale e nazionale.

**FIGURA 9.10** • Livello in cui si verificano gli ostacoli nel processo di programmazione e gestione degli ATMP



La conoscenza degli ostacoli e del livello di manifestazione rappresenta un *input* fondamentale per un processo di miglioramento, necessario a fronte di un aumento previsto dell'arrivo di nuovi ATMP o nuove indicazioni coperte da ATMP già rimborsati. La **Figura 9.11** mette in evidenza la percezione da parte dei *responder* rispetto alle criticità principali sulle quali sarebbe necessario intervenire in modo prioritario.

**FIGURA 9.11** • Punteggio medio attribuito alle criticità future legate la programmazione e gestione degli ATMP (*ranking* compreso tra 1-criticità bassa e 4-criticità molto alta)



La principale criticità segnalata è rappresentata, senza sorprese, dalle risorse finanziarie; agli ATMP sono associati costi elevati di terapia e, per alcuni di essi, del processo di gestione di eleggibilità, trattamento e *follow-up*, che richiedono un finanziamento adeguato a copertura e sostegno di tutte le fasi della loro implementazione.

Diversi elementi presentano poi un giudizio di rilevanza molto simile. Si tratta di:

- codifica e corretta tariffazione delle prestazioni collegate ai percorsi che coinvolgono gli ATMP, essenziali non solo per rendicontare le attività, ma anche per prevederne il rimborso;
- formazione e competenze specifiche del personale e la presenza di *team* multidisciplinari;
- presenza di dotazioni strutturali ed informatiche adeguate, a supporto di attività cliniche e amministrative;
- presenza di processi amministrativi efficienti, inclusi quelli legati all'acquisto e alla rendicontazione dei farmaci;
- definizione di processi assistenziali (percorsi clinici e, più in generale, percorsi diagnostici terapeutici assistenziali - PDTA).

La adeguata presenza di personale nelle unità operative a supporto della gestione clinica del paziente (ad esempio, farmacisti ospedalieri), la capacità di *referral* da parte dei centri non erogatori e di arruolamento dei pazienti da parte di quelli erogatori presentano un livello di priorità leggermente inferiore nella percezione dei *responder*. Questo è motivato da una parte dalla necessità di investire *in primis* sulle unità organizzative che gestiscono il paziente, dall'altra al fatto che i temi dei percorsi e della rete degli erogatori in parte già catturano quelli del *referral* e dell'arruolamento dei pazienti.

#### **IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE DEGLI ATMP E CONDIVISIONI DI BEST PRACTICE**

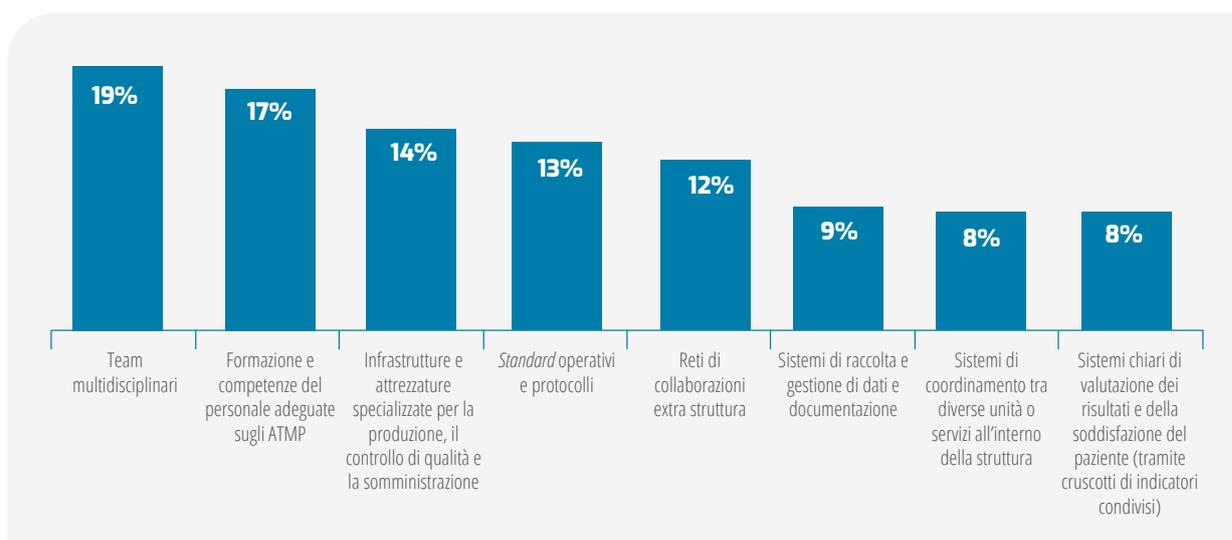
Focus: elementi organizzativi necessari per l'erogazione delle terapie avanzate, indagati attraverso la percezione dei *responder* su componenti chiave, sfide organizzative, nonché attuale esistenza di pratiche di collaborazione e occasioni di condivisione di *best practice*.

Gli elementi organizzativi prioritari nell'attività programmatoria sopra evidenziati vengono in questa sezione approfonditi.

La **Figura 9.12** illustra gli aspetti organizzativi ed i sistemi operativi ritenuti indispensabili dai *responder* per l'erogazione degli ATMP e che, quindi, necessitano di una particolare attenzione in fase di programmazione. Si tratta nello specifico di, in ordine di impatto atteso/priorità percepita:

- personale, in termini di attivazione di *team* multidisciplinari e formazione/competenze;
- disponibilità di infrastrutture e attrezzature specializzate (laboratori avanzati, sistemi di controllo qualità, attrezzature specifiche per la somministrazione delle terapie);
- definizione di *standard* operativi e protocolli;
- attivazione o rafforzamento di reti di collaborazioni con altre aziende sanitarie e centri di ricerca, che facilitano la condivisione di conoscenze e risorse;
- esistenza di sistemi di raccolta e gestione dei dati, che garantiscano la tracciabilità del percorso di cura;
- sistemi di rendicontazione dell'esito dei processi clinici ed amministrativi, includendo anche gli esiti riportati dai pazienti e il loro grado di soddisfazione rispetto al processo assistenziale;
- un efficace coordinamento tra le diverse unità organizzative che garantisca una reale integrazione delle diverse fasi del percorso di cura del paziente ed eviti duplicazioni di prestazioni erogate.

**FIGURA 9.12** • Distribuzione ponderata delle priorità dei *responder* sugli elementi organizzativi ritenuti indispensabili per l'erogazione degli ATMP

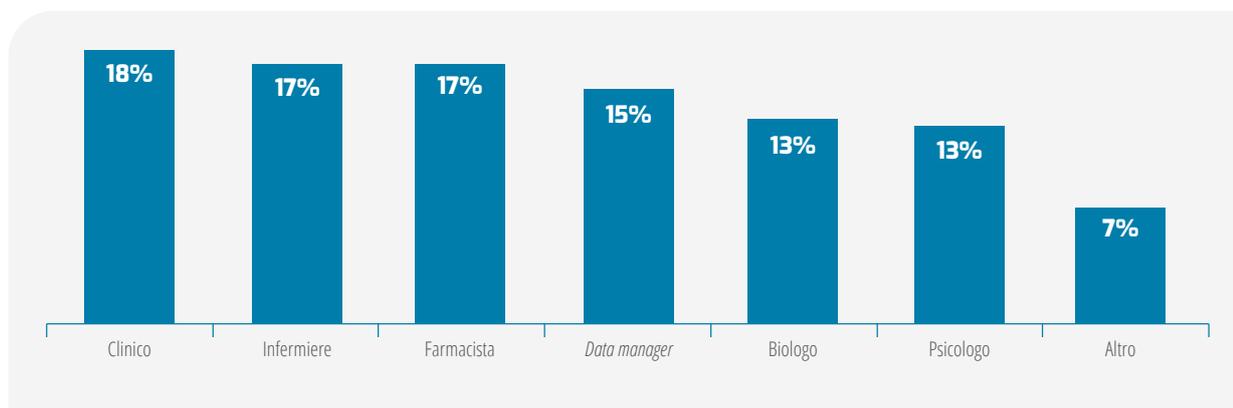


Il *team* multidisciplinare (**Figura 9.13**) dovrebbe vedere la presenza, secondo i *responder*, non solo di clinici, infermieri e farmacisti ma anche di:

- ☑ *data manager*, fondamentali per la gestione e l'analisi dei dati clinici, permettendo di monitorare non solo i risultati delle terapie ma anche la conformità dei processi ai protocolli previsti;
- ☑ biologi, che forniscono supporto tecnico-scientifico per la personalizzazione delle terapie;
- ☑ psicologi, che supportano il paziente e i *caregiver* lungo l'intero percorso terapeutico, supportando la comprensione del paziente delle implicazioni del suo percorso di cura, la gestione psicoemotiva ed il raccordo tra paziente e *caregiver* con il *team* clinico, come evidenziato nei risultati del Patient ATMP Forum riportati nel VI Report ATMP <sup>(35)</sup>.

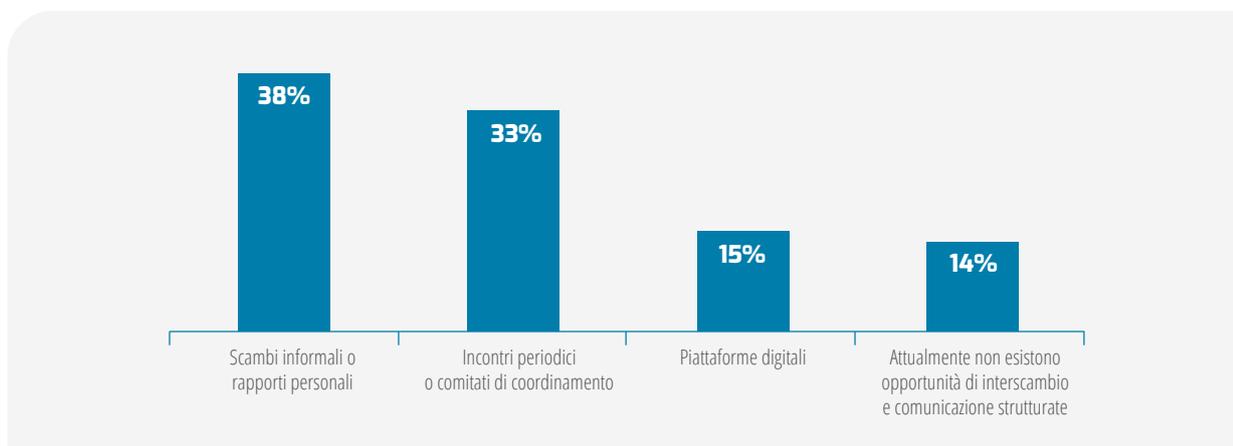
È interessante da ultimo segnalare che il 7% dei rispondenti ha indicato, laddove possibile, l'importanza di includere ulteriori figure professionali, tra cui assistenti sociali, tecnici di laboratorio, esperti in bioetica, fisioterapisti e nutrizionisti da coinvolgere a seconda delle esigenze specifiche dei pazienti e delle terapie.

**FIGURA 9.13** • Distribuzione ponderata delle figure professionali necessarie nel *team* multidisciplinare secondo l'opinione dei *responder*

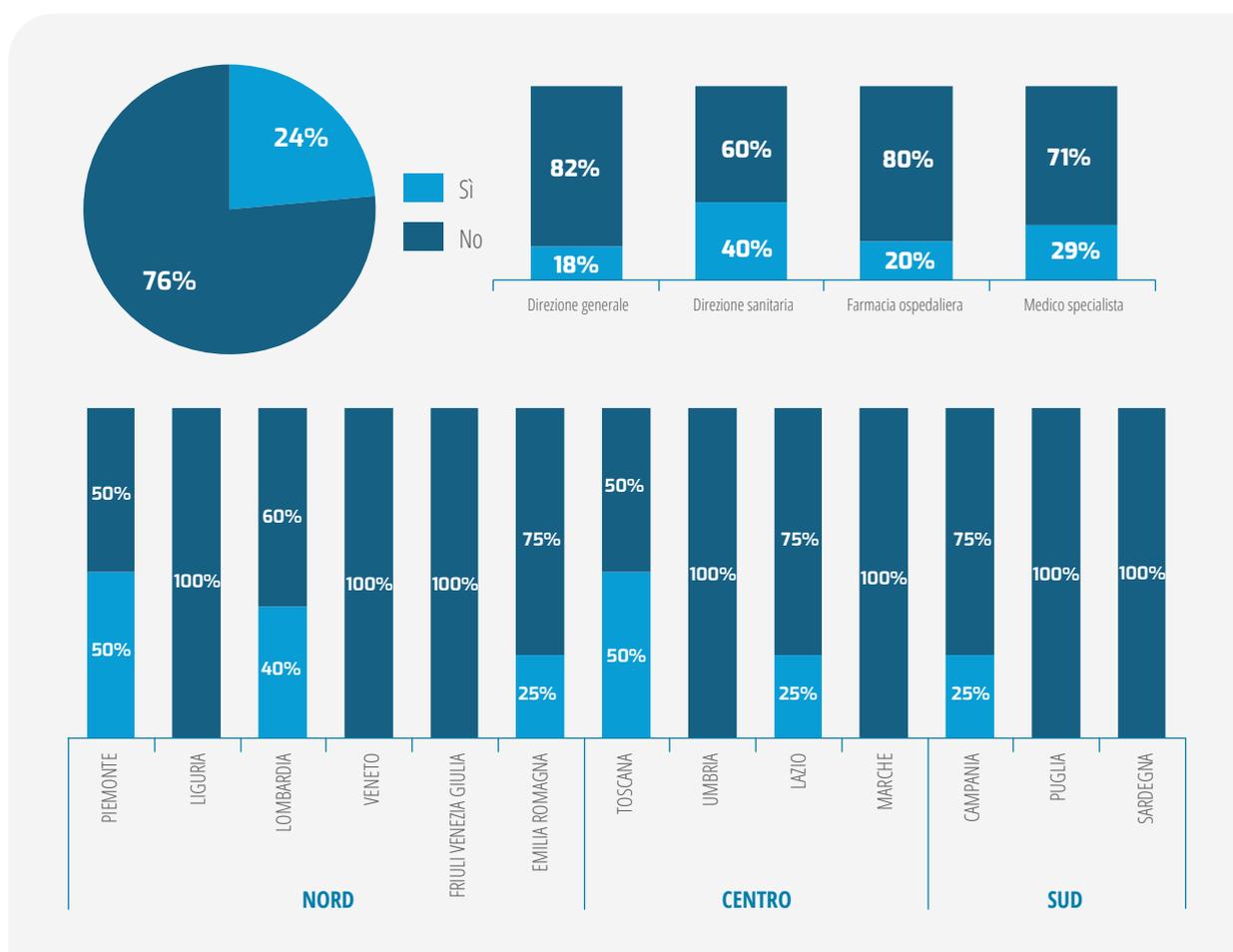


La limitata presenza o strutturazione dei processi necessari alla gestione degli ATMP può rappresentare un ostacolo significativo alla loro gestione. Questo riguarda anche le modalità attuali di gestione della collaborazione e della comunicazione tra il centro erogatore e gli altri attori coinvolti nel percorso assistenziale, come altre aziende sanitarie e imprese farmaceutiche. Più di un terzo dei rispondenti ha indicato che esistono principalmente scambi informali o rapporti personali tra professionisti sanitari. Per molti operatori sembra addirittura esserci una totale mancanza di opportunità di interscambio o comunicazioni strutturate (**Figura 9.15**). Inoltre, solo il 24% dei professionisti coinvolti ha segnalato la conoscenza di iniziative per la condivisione di modelli organizzativi e *best practice* tra i centri che erogano ATMP nella pratica clinica. La mancanza di una strutturazione di comunicazione e collaborazione evidenzia una variabilità marcata sia tra le regioni che tra i ruoli professionali.

**FIGURA 9.14** • Modalità di collaborazione e comunicazione tra centri erogatori e altri attori coinvolti nel percorso assistenziale degli ATMP

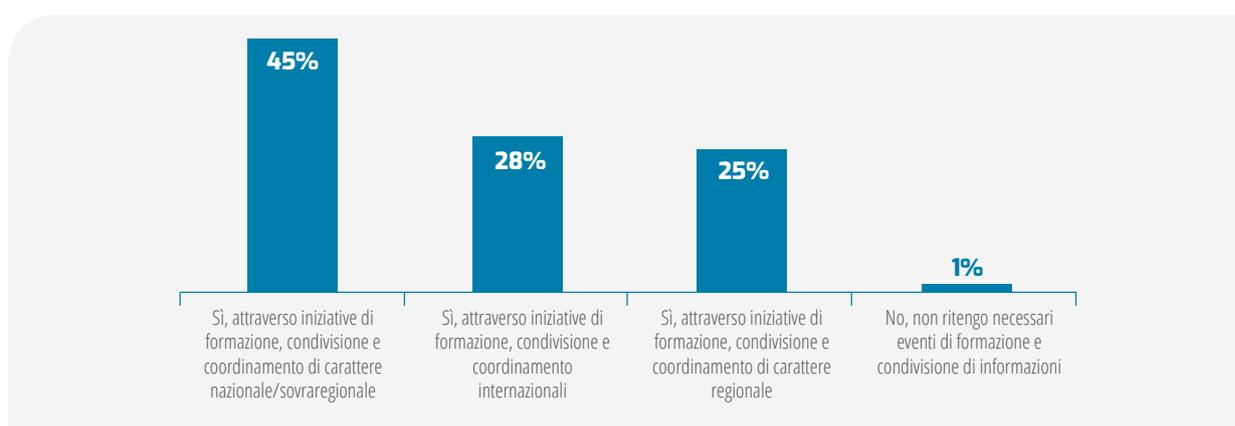


**FIGURA 9.15** • Conoscenza dell'esistenza di iniziative volte alla condivisione di modelli organizzativi e *best practice* tra i centri che erogano ATMP in pratica clinica



L'assenza di un approccio strutturato nei processi di collaborazione e comunicazione introduce la necessità di sviluppare iniziative nazionali o sovregionali (**Figura 9.16**) che dovrebbero mirare a standardizzare le pratiche cliniche, promuovere la condivisione di modelli organizzativi e *best practice* e creare strutture formali per l'interscambio e la comunicazione tra i vari attori del sistema sanitario.

**FIGURA 9.16** • Tipologia di iniziative desiderate per la condivisione di modelli organizzativi e *best practice* tra i centri che erogano ATMP



## IMPLICAZIONI ECONOMICO-FINANZIARIE PER I CENTRI EROGATORI DI ATMP

Focus: implicazioni economico-finanziarie legate all'implementazione e alla gestione delle terapie avanzate, con particolare attenzione agli effetti nel medio-lungo termine e all'utilità di sistemi di finanziamento simili al tedesco *Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden* - Nuove Procedure di Diagnosi e Trattamento<sup>2</sup>.

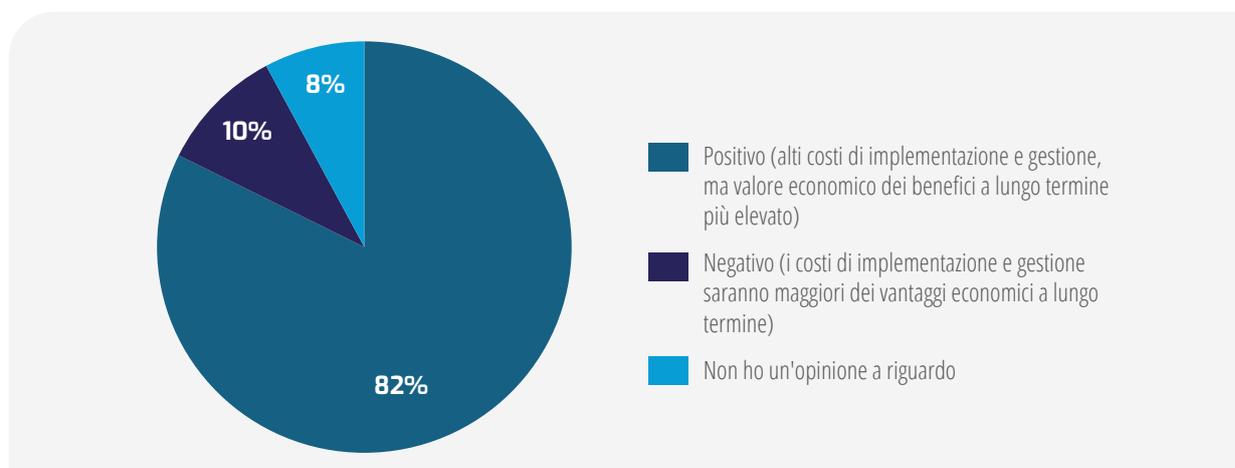
2. Il NUB (*Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden*) è un sistema tedesco di finanziamento sanitario che consente l'introduzione e il rimborso di nuove metodologie di trattamento e diagnostica (come le terapie avanzate o ATMP) nei centri erogatori di servizi sanitari. Questo sistema permette ai centri ospedalieri di richiedere fondi specifici per coprire i costi delle nuove tecnologie mediche che non sono ancora inclusi nei DRG (*Diagnosis-Related Groups*) standardizzati (cfr. sezione 2.2.2.3).

Questa sezione si è focalizzata su diversi aspetti: (i) l'opinione dei *responder* sull'effetto economico-finanziario a lungo termine degli ATMP di un centro erogatore, valutando se l'investimento in infrastrutture e procedure specializzate avrà un impatto economico positivo o negativo (ii) l'utilità di sistemi di finanziamento simili al NUB, che potrebbe consentire ai centri sanitari di accedere a fondi dedicati per le necessità organizzative degli ATMP; (iii) criticità e opportunità di possibili soluzioni a livello nazionale quali la gestione centralizzata degli acquisti e della allocazione delle risorse ai centri erogatori e la creazione di un fondo di finanziamento *ad hoc* destinato agli ATMP.

La **Figura 9.18** evidenzia che l'82% dei rispondenti ritiene che l'impatto economico-finanziario nel lungo periodo sarà positivo. Questa visione si fonda sulla convinzione che i benefici economici a lungo termine degli ATMP supereranno gli elevati costi iniziali di implementazione e gestione. I sostenitori di tale prospettiva sottolineano, infatti, che gli ATMP, curando patologie con ad oggi nessuna o limitate/non risolutive/complesse possibilità terapeutiche, potrebbero ridurre drasticamente i costi sanitari e non complessivi nel tempo. Il 10% dei rispondenti prevede un impatto negativo sul bilancio economico a lungo termine, ritenendo che i costi di implementazione e gestione degli ATMP saranno superiori ai vantaggi economici. Questa prospettiva tiene conto della complessità e dall'elevata specializzazione richieste dagli ATMP, che implicano non solo significativi investimenti in infrastrutture, formazione specialistica e tecnologie avanzate, ma anche *follow up* e monitoraggio a lungo termine.

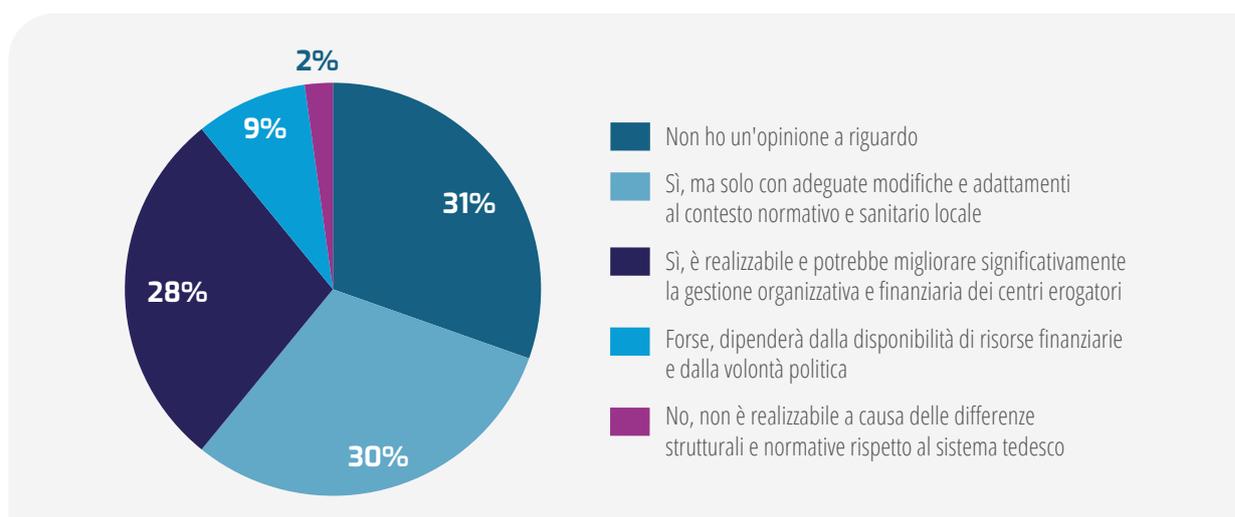
Infine, l'8% dei rispondenti non esprime un'opinione al riguardo. Tale indecisione riflette probabilmente l'incertezza legata all'impatto di lungo periodo degli ATMP, e la limitata condivisione delle conoscenze ad oggi raggiunte per ATMP già disponibili, per le quali si rimanda al capitolo 3. Tale capitolo evidenzia come gli ATMP, in termini di valutazioni modellistiche e comprendendo il costo di acquisto degli ATMP stessi, generino un aumento dei costi complessivi, ma che questo incremento sia decisamente inferiore nel caso si adotti la prospettiva sociale nell'analisi e debba essere comunque confermato da dati *real-life*.

**FIGURA 9.17** • Effetti economico-finanziari di lungo termine dell'implementazione di procedure e infrastrutture specializzate per la somministrazione di ATMP



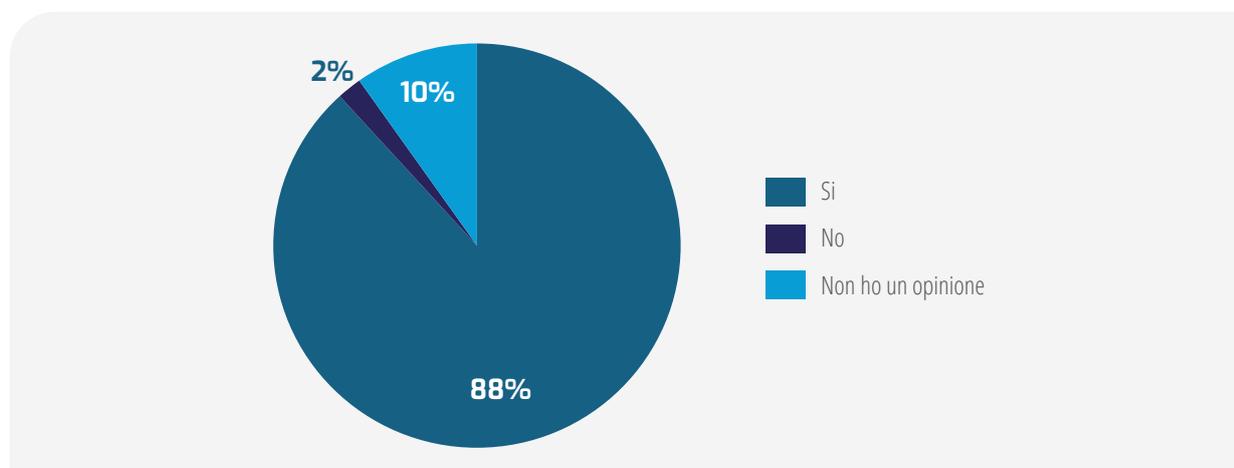
Riguardo l'utilità di sistemi di finanziamento alternativi, sull'esempio del sistema tedesco NUB, la maggioranza degli esperti (68%) considera il NUB una soluzione potenzialmente valida per supportare le esigenze organizzative degli ATMP, adattando il modello alle peculiarità del contesto locale. L'implementazione di un tale sistema richiede modifiche normative, adeguate risorse finanziarie e un forte impegno politico, ma potrebbe rappresentare un'importante soluzione per rendere più agevole la gestione di impatto organizzativo, soprattutto nelle realtà che non sono state sede di sperimentazioni su ATMP e, ovviamente, nel caso di ATMP complessi sotto il profilo organizzativo (**Figura 9.18**).

**FIGURA 9.18** • Implementazione di sistemi di finanziamento alternativi (es. sistema NUB tedesco)



Infine, considerando l'aumento previsto di ATMP sul mercato, emerge come consolidata l'opinione di centralizzare a livello nazionale alcuni processi chiave di gestione ed allocazione di risorse. Tra questi, si segnalano la creazione di un fondo nazionale per l'acquisto di ATMP indipendentemente dall'innovatività (con un accordo dell'88% dei *responder*) (**Figura 9.19**), la gestione centralizzata degli acquisti degli ATMP (soprattutto in caso di assenza di alternative terapeutiche), l'allocazione diretta delle risorse ai centri erogatori.

**FIGURA 9.19** • Utilità di un fondo nazionale dedicato all'acquisto di ATMP indipendentemente dall'innovatività



Per quanto la creazione di un fondo *ad hoc* sia discutibile sotto il profilo della razionalità economica e l'allocatione diretta delle risorse richieda una valutazione a livello centrale della domanda attesa per centro (a meno di erogazione in funzione della effettiva richiesta), il consenso ricevuto su queste opzioni deriva proprio dalla ipotesi di centralizzazione degli acquisti di ATMP.

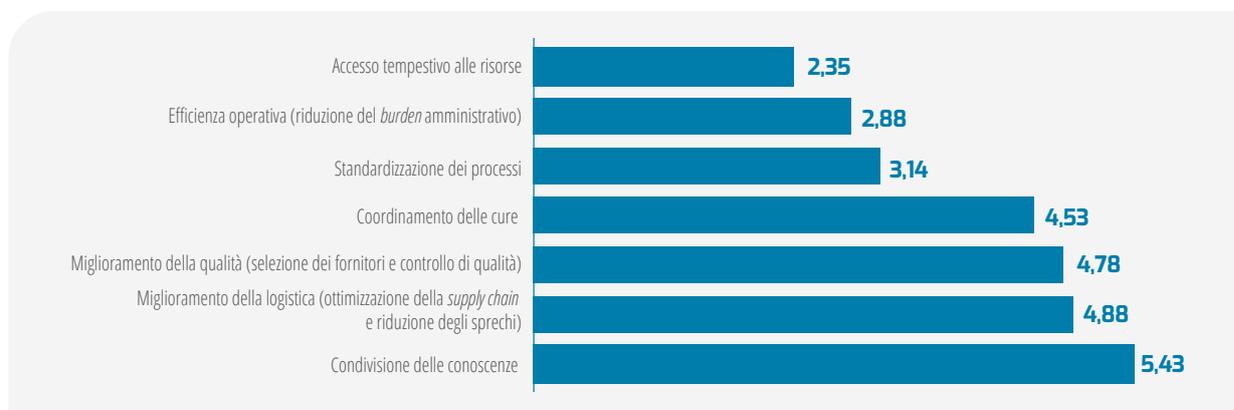
La **Figura 9.20** illustra i vantaggi percepiti dai *responder* della gestione centralizzata degli acquisti degli ATMP e dall'erogazione diretta delle risorse ai centri erogatori. I primi tre vantaggi in ordine di priorità sono rappresentati:

- dall'accesso tempestivo alle risorse, evidentemente cruciale per terapie come gli ATMP, che necessitano di impegno economico-finanziario elevato nel breve periodo e richiedono di sfruttare una finestra di opportunità spesso ristretta per il singolo trattamento;
- dalla riduzione del *burden* amministrativo: una gestione centralizzata può semplificare alcune procedure liberando risorse e tempo da dedicare a bisogni più specifici locali;
- dalla standardizzazione dei processi amministrativi.

È interessante infine la rilevanza attribuita al coordinamento delle cure (qui intesa come riduzione attesa della mobilità dei pazienti generata da diversi tempi di allocatione delle risorse ai centri mediati dalle regioni), laddove evidentemente anche processi gestionali ed amministrativi possono avere un impatto nella disomogeneità di accesso.

Data la peculiarità degli ATMP, minore è l'impatto percepito sul miglioramento della qualità dei processi di acquisto (in particolare sulla selezione dei fornitori), l'ottimizzazione della *supply chain* e la riduzione degli sprechi, nonché la condivisione delle conoscenze, per le quali sono altri i canali di diffusione rispetto agli acquisti.

**FIGURA 9.20** • Punteggio medio attribuito ai vantaggi di una gestione a livello nazionale degli acquisti degli ATMP e della allocazione delle risorse ai centri erogatori (*ranking* compreso tra 1 -massima importanza- e 7 -minima importanza)



## 9.2.4 CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La *survey* effettuata nonché la discussione dei risultati nell'ambito del II Regional ATMP Forum hanno fatto emergere alcuni aspetti rilevanti.

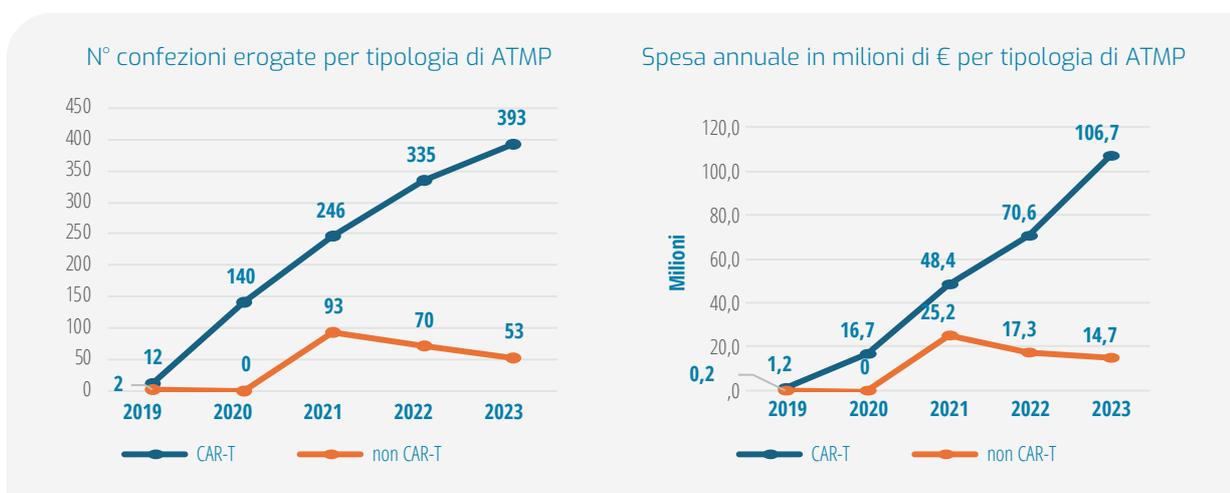
1. Ad oggi vi sono diversi soggetti che gestiscono direttamente ATMP che non sono a conoscenza o non sono coinvolti nei processi di programmazione, anche laddove esistenti o in fase di implementazione.
2. È importante che venga attivata una programmazione strutturata e vi sia un effettivo coinvolgimento dei diversi soggetti interessati a valle nella gestione degli ATMP. Tali soggetti possono dare un contributo informativo importante.
3. La programmazione richiede un coordinamento tra i diversi livelli (nazionale, regionale o locale).
4. La previsione di impatto organizzativo e sui sistemi operativi è centrale nel processo di programmazione. Un aspetto cruciale è la presenza e l'adeguata e continua formazione di *team* multidisciplinari, che incorporino figure professionali che potrebbero non essere presenti in modo omogeneo sul territorio.
5. Un secondo elemento è la verifica della disponibilità di infrastrutture e dotazioni informatiche, parallelamente alla disponibilità analitica delle informazioni strutturalmente raccolte per supportare una pianificazione flessibile e reattiva verso le esigenze emergenti ed una migliore allocazione delle risorse.
6. Un terzo aspetto è l'importanza di standardizzare e/o codificare i processi all'interno dei centri erogatori e rafforzare le reti tra centri.
7. Ai fini del miglioramento dell'accesso dei pazienti agli ATMP e della semplificazione dei processi è emerso l'interesse per una centralizzazione degli acquisti e del processo di allocazione delle risorse ai centri erogatori.
8. Vi è una diffusa percezione che manchino o siano limitate le occasioni di condivisione di esperienze e *best practice* sia in fase programmatoria, sia in fase successiva di gestione di ATMP.

## 9.3 HORIZON SCANNING DEGLI ATMP NEL BIENNIO 2025-2026 E READINESS DEI SISTEMI SANITARI REGIONALI

### 9.3.1 BACKGROUND ED OBIETTIVI

Al 31 dicembre 2023, come riportato nel capitolo 6, il SSN rimborsava 12 ATMP, con un aumento progressivo sia delle terapie disponibili che delle confezioni erogate, ed un conseguente incremento della spesa.

**FIGURA 9.21** - Numero di confezioni e relativa spesa annuale per tipologia di ATMP



Il tempo mediano di accesso al territorio, dalla pubblicazione della rimborsabilità fino alla prima movimentazione regionale, è di circa 7 mesi (216 giorni), con una marcata variabilità regionale ed una maggiore velocità delle regioni del Centro-Nord (186 giorni) rispetto alle regioni del Sud (264 giorni) ed una differenza anche nella numerica di centri selezionati ma non ancora attivi. Tali tempistiche possono essere anche la conseguenza delle sfide e delle difficoltà nel garantire un accesso tempestivo e uniforme ai pazienti, nonostante l'urgenza terapeutica e le finestre di eleggibilità spesso ristrette.

Per affrontare concretamente queste sfide, tra le raccomandazioni raccolte dalla prima edizione del Regional ATMP Forum (svoltosi nel Giugno 2023), è emersa la necessità di avere a disposizione una mappatura accurata delle terapie in arrivo nel medio-breve termine, accompagnata da una stima preliminare della popolazione *target* e da una *overview* rispetto alle possibili implicazioni sui percorsi assistenziali, della *readiness* dei diversi contesti regionali.

In risposta quindi, con l'obiettivo di fornire un supporto strategico per una programmazione regionale informata e proattiva, facilitando la costruzione di scenari futuri e l'identificazione dei bisogni, è stata condotta un'analisi di *horizon scanning* focalizzata sul biennio 2025-2026, che costituisce un orizzonte temporale più ristretto e di conseguenza più vicino alla reale visibilità dei Sistemi Sanitari Regionali, mirata a:

- identificare le tecnologie sanitarie in arrivo nell'orizzonte temporale considerato ed alcune informazioni chiave;
- valutare il loro potenziale impatto organizzativo e lo stato di *readiness* dei sistemi regionali per l'inserimento di tali terapie nei percorsi di cura.

## 9.3.2 IDENTIFICAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE IN ARRIVO NEL BIENNIO 2025-2026

### 9.3.2.1. METODOLOGIA

L'individuazione delle terapie e delle nuove indicazioni di terapie già approvate e rimborsate è avvenuta attraverso la consultazione della lista mensile delle nuove domande di valutazione ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) europea, degli ordini del giorno e delle minute dei Comitati di valutazione dell'EMA (CHMP e CAT) e degli ordini del giorno ed esiti delle riunioni della Commissione Scientifica ed Economica (CSE) italiana (in precedenza suddivisa in CTS e CPR).

Sulla base di queste informazioni, sono state prese in considerazione le seguenti tecnologie:

- ATMP con AIC europea attiva, attualmente in valutazione da parte dell'AIFA per la definizione di prezzo e rimborsabilità (P&R);
- ATMP con AIC europea attiva, per i quali si prevede la sottomissione del dossier di P&R all'AIFA in un breve intervallo temporale;
- ATMP attualmente in valutazione da parte del CAT;
- ATMP per i quali è stato sottomesso il dossier per la valutazione dell'EMA e che stanno per iniziare la valutazione del CAT;
- ATMP in fase di preparazione per la sottomissione del *dossier* per l'ottenimento dell'AIC europea (basato su considerazioni interne).

Per ciascuna terapia selezionata, è stata indagata attraverso dati disponibili dalla letteratura, una stima epidemiologica preliminare per l'indicazione presa in esame.

Per stimare le tempistiche di arrivo sul mercato italiano, sono stati utilizzati i seguenti parametri, basati sui dati relativi agli ATMP approvati fino a dicembre 2022 <sup>(35)</sup>:

- tempistica mediana della valutazione europea (dal deposito del *dossier* all'ottenimento della decisione della Commissione Europea): 402 giorni equivalenti a circa 13 mesi;
- tempistica mediana della valutazione AIFA (dal deposito del *dossier* di P&R alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale): 475 giorni equivalenti a circa 16 mesi.

Infine, per ciascuna terapia identificata è stata effettuata una stima epidemiologica preliminare dell'indicazione in esame, basata su dati disponibili in letteratura.

### 9.3.2.2. RISULTATI

Sulla base dei criteri di inclusione indicati, l'*horizon scanning* ha rivelato per il prossimo biennio un panorama dinamico, evidenziando un notevole ampliamento del portfolio terapeutico del mercato italiano che potenzialmente offre nuove opzioni di trattamento per patologie complesse e finora difficili da trattare.

Nello specifico, nei prossimi due anni, sono attesi:

- 13 nuovi ATMP;
- 3 nuove indicazioni per ATMP già rimborsati.

Le terapie geniche, in particolare, rappresentano la maggioranza delle nuove entrate previste (9 su 13, di cui 2 CAR-T). Le restanti sono costituite da 3 terapie cellulari e 1 prodotto di ingegneria tissutale. Infine, le tre nuove indicazioni relative a terapie già presenti sul mercato si riferiscono a 3 CAR-T.

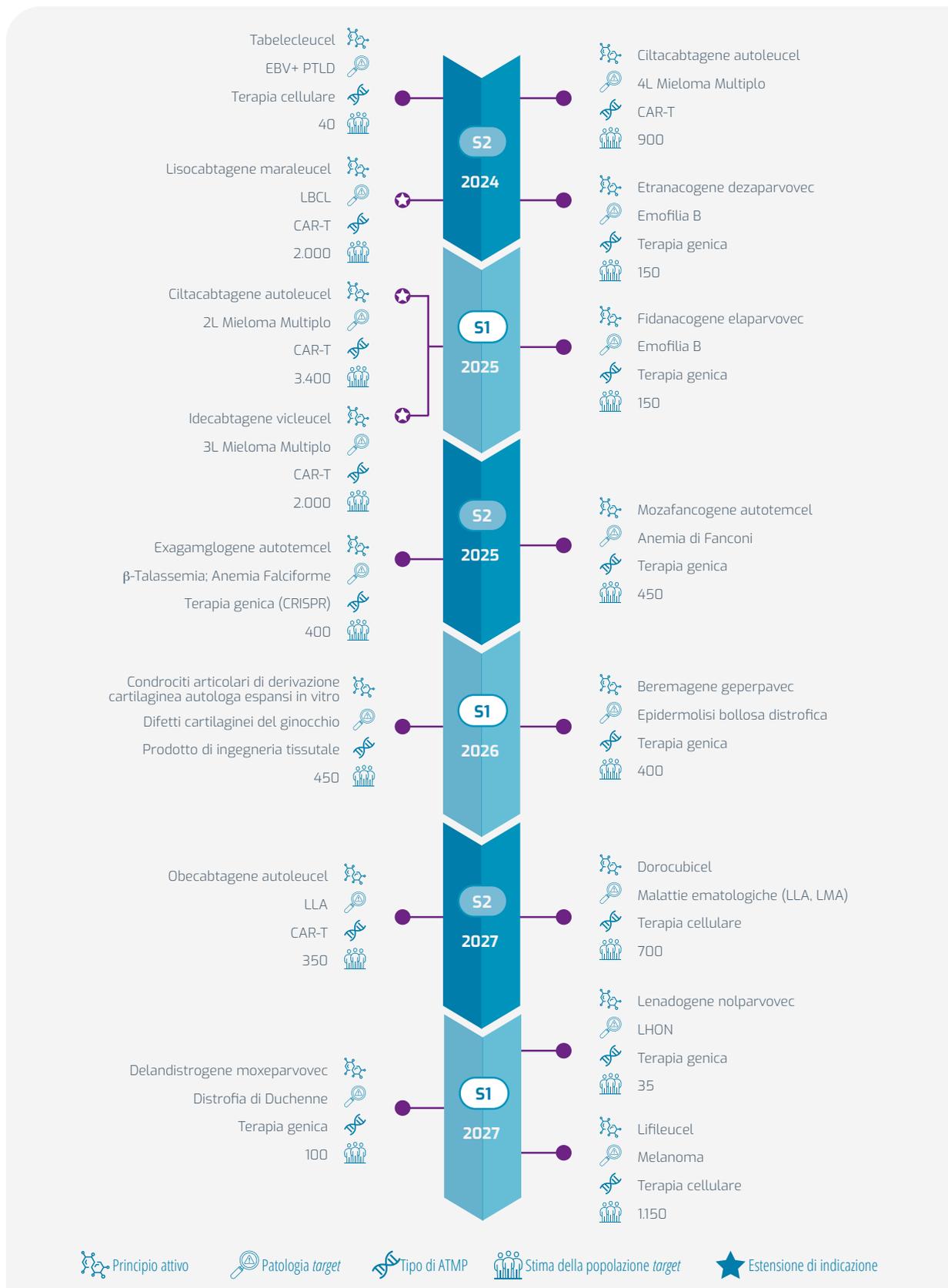
Le patologie *target* di questi prodotti coprono diverse aree terapeutiche, con una predominanza nel settore oncoematologico ed ematologico. Questa concentrazione riflette sia l'elevato bisogno medico insoddisfatto in queste aree, sia i progressi significativi nella comprensione e nel trattamento di queste patologie complesse. Inoltre, la diversificazione delle aree terapeutiche suggerisce anche un'espansione dell'applicabilità degli ATMP, potenzialmente aprendo nuove frontiere nel trattamento di malattie precedentemente considerate intrattabili o gestibili solo con terapie tradizionali meno efficaci.

Uno degli aspetti più complessi dell'analisi di *horizon scanning* riguarda la stima accurata della popolazione che potrebbe beneficiare di queste nuove terapie. Questo processo presenta diverse sfide significative. In primo luogo, nelle fasi precedenti alla commercializzazione di un ATMP – ed in generale di tutte le terapie –, le informazioni disponibili sono spesso limitate. I dati più accessibili provengono dagli studi clinici in corso, ma anch'essi presentano dei limiti. I criteri di inclusione ed esclusione utilizzati in questi studi, infatti, non sempre riflettono con precisione la popolazione che sarà effettivamente eleggibile per il trattamento una volta che la terapia sarà disponibile sul mercato.

La situazione migliora solo dopo l'approvazione europea della terapia. È in questa fase che emergono dettagli più precisi sull'indicazione terapeutica, permettendo di effettuare una stima più vicina alla reale popolazione beneficiaria.

È importante sottolineare che le stime numeriche fornite in questa analisi non hanno lo scopo di quantificare l'impatto economico delle nuove terapie. Piuttosto, il loro obiettivo principale è quello di dare indicazioni utili a prevedere l'impatto organizzativo che l'introduzione di questi ATMP potrebbe avere sul sistema sanitario, con una prospettiva che supporti la comprensione della scala delle risorse che potrebbero essere necessarie per implementare queste nuove terapie, fornisca una base per iniziare a pianificare l'adattamento delle strutture esistenti o la creazione di nuove infrastrutture laddove necessarie per accogliere i trattamenti innovativi o assorbire una eventuale estensione dei pazienti *target* delle terapie disponibili, e individuare la necessità creare o rafforzare i meccanismi di *referral* e collaborazione tra i centri.

FIGURA 9.22 • Horizon scanning delle terapie in arrivo per il biennio 2025-2026



**Acronimi:** EBV+ PTLD = Post transplant lymphoproliferative disease Epstein-Barr positive, Malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr; LBCL = Large B Cell Lymphoma, Linfoma diffuso a grandi cellule B; LLA = Leucemia Linfoblastica Acuta; LMA = Leucemia Mieloide Acuta; S1 = 1° semestre; S2 = 2° semestre.

### 9.3.3 READINESS RISPETTO ALL'IMPATTO ORGANIZZATIVO REGIONALE

#### 9.3.3.1 METODOLOGIA

L'indagine effettuata nel 2023 da ATMP Forum e riportata nel VI Report ATMP, riportava che la prima informazione citata come fonte per la preparazione all'arrivo di un nuovo ATMP è rappresentata dalla presenza di centri regionali di riferimento per la patologia *target*, mentre la seconda informazione per frequenza di utilizzo è rappresentata dai dati epidemiologici, a supporto della stima della popolazione *target*.

La valutazione della *readiness* rispetto alla predisposizione della rete assistenziale a carico dei Servizi Sanitari Regionali (SSR) per l'accoglimento delle nuove indicazioni terapeutiche degli ATMP presentata in questo paragrafo quindi, muovendo anche da quanto riportato, si basa sull'analisi delle informazioni pubbliche riportate su delibere, note, siti istituzionali quali il portale Ministeriale sulle Malattie Rare e l'elenco delle strutture abilitate al Registro pubblicato bimestralmente sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sui seguenti elementi:

1. presenza di centri di riferimento per Malattie Rare (MR) o prescrittori per le patologie oggetto dell'*Horizon Scanning* (HS);
2. presenza di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) regionali o ospedalieri, a supporto dell'accesso dei pazienti affetti dalle patologie considerate;
3. presenza di Reti e Registri regionali di patologia.

La valutazione si fonda sull'assunzione che tali elementi concorrano a ridurre il *gap* organizzativo a carico delle regioni in termini di individuazione e verifica della popolazione eleggibile ai nuovi trattamenti rispetto a quanto riportato in letteratura ed il numero di pazienti già in carico presso le strutture ospedaliere identificate dalle regioni, identificazione di percorsi, di tempistiche di accesso per i pazienti, di *readiness* dei centri all'erogazione ed in termini di programmazione della spesa, riducendo conseguentemente anche i tempi reali di accesso alle terapie.

#### AREE TERAPEUTICHE E PATOLOGIE CONSIDERATE

Sulla base delle terapie previste in arrivo sul mercato nel biennio 2025-26 considerato nell'HS, escludendo le estensioni di indicazioni di terapie già approvate o considerate nell'HS, le aree terapeutiche e più specificatamente, le patologie considerate nella valutazione dell'impatto organizzativo regionale sono state raggruppate secondo due principali criteri:

- Malattie Rare con codice di esenzione per cui è previsto l'arrivo sul mercato di una Terapia Genica:
  - Emofilia B
  - Anemia di Fanconi
  - $\beta$ -Talassemia
  - Anemia Falciforme
  - Distrofia di Duchenne
  - Atrofia Ottica di Leber (LHON)

- ☑ Malattie non rare, Malattie oncologiche, oncoematologiche per cui è previsto l'arrivo sul mercato di una terapia CAR-T o terapia cellulare o prodotto di ingegneria tissutale:
  - Mieloma Multiplo (MM)
  - EBV PTLD+
  - Epidermolisi bollosa distrofica
  - Difetti cartilaginei del ginocchio
  - Leucemia Mieloide Acuta (LMA)
  - Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA)
  - Melanoma

**FIGURA 9.23** • Criteri di distinzione delle patologie al fine della valutazione

CLASSIFICAZIONE	CRITERIO	PATOLOGIE
Patologie Rare con codice di esenzione	Le Regioni hanno già identificato i centri di riferimento per diagnosi e trattamento delle patologie rare con codice di esenzione	Emofilia B (RDG020) Anemia di Fanconi (RDG010) B-Talassemia (RDG010) Anemia Falciforme (RDG010) Distrofia di Duchenne (RFG080) Atrofia Ottica di Leber - LHON (RF0300)
Patologie non rare, tumori rari	Le Regioni indicano i centri prescrittori per il trattamento di una patologia in seguito all'approvazione di una terapia indicata per il trattamento della patologia stessa	Mieloma Multiplo (MM) EBV PTLD+ Epidermolisi bollosa distrofica Difetti cartilaginei del ginocchio Leucemia Mieloide Acuta (LMA) Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) Melanoma

**CUT-OFF ANALISI**

Il *cut-off* di raccolta delle informazioni utili all'analisi è stato impostato al 30/06/24; l'elenco dei centri abilitati al registro AIFA pubblicato sul portale dell'ente regolatorio è aggiornato al 08/07/2024.

**1 • PRESENZA DI CENTRI DI RIFERIMENTO (MR) O PRESCRITTORI (CUT-OFF AL 30/6/24)**

L'analisi dei centri di riferimento (per il trattamento di MR) e prescrittori si fonda sull'assunzione che la presenza tra di essi di centri già erogatori di altri ATMP possa ridurre le tempistiche di accesso e l'impatto organizzativo legato all'arrivo sul mercato di un nuovo ATMP.

L'analisi è stata stratificata su 3 livelli:

- ☑ Livello 1 • mappatura dei centri di riferimento per MR o centri prescrittori (per gli ATMP indicati per il trattamento di patologie non rare) già identificati dalle regioni o sperimentatori di ATMP per le patologie oggetto dell'*Horizon Scanning*
- ☑ Livello 2 • verifica della presenza, tra i centri identificati nel Livello 1, di centri già selezionati/qualificati per l'erogazione di un ATMP
- ☑ Livello 3 • verifica della presenza, tra i centri identificati nel Livello 2, di centri già attivi nell'erogazione di ATMP.

**LIVELLO 1 - CENTRI DI RIFERIMENTO (MR) O PRESCRITTORI**

Dall'analisi di Livello 1 è emerso che la quasi totalità delle regioni ha già identificato i centri di riferimento per il trattamento di Malattie Rare che rientrano tra le patologie oggetto dell'*Horizon Scanning* per cui è previsto l'arrivo sul mercato di un ATMP o i centri prescrittori di farmaci indicati per il trattamento di patologie oggetto dell'HS. Come suggerito dagli spunti emersi dal Regional ATMP forum 2023 e raccolti nel VI Report ATMP, dal momento che un centro di riferimento (MR) o prescrittore nel quale è in corso una sperimentazione clinica dell'ATMP può ridurre le tempistiche di *readiness* del centro stesso all'erogazione della terapia una volta ottenuta l'approvazione dall'Ente regolatorio <sup>(45)</sup> in quanto anticipa alcuni elementi infrastrutturali ed organizzativi, sono stati evidenziati i centri di Livello 1 in cui è in corso una sperimentazione; da questa sottoanalisi sono stati identificati 6 Centri sperimentatori per una terapia CAR-T, 1 per la  $\beta$ -talassemia, 1 per la LHON, 3 per la sindrome di Duchenne, 5 per la terapia cellulare indicata per il trattamento del melanoma. **(Figura 9.24)**

**FIGURA 9.24 • Analisi Livello 1 •** mappatura dei centri di riferimento per MR o centri prescrittori (per gli ATMP indicati per il trattamento di patologie non rare) già identificati dalle regioni e centri sperimentatori di ATMP per le patologie oggetto dell'*Horizon Scanning*



**Acronimi:** LLA = Leucemia Linfoblastica Acuta; LMA = Leucemia Mieloide Acuta; MM = Mieloma multiplo; TG = Terapie Geniche; PA = Province Autonome.

### LIVELLO 2 - CENTRI DI RIFERIMENTO (MR) O PRESCRITTORI SELEZIONATI/QUALIFICATI

I centri di riferimento (MR) o prescrittori identificati nell'analisi di Livello 1 sono stati confrontati con i centri selezionati/qualificati per l'erogazione di ATMP già approvati. Più precisamente, per le TG indicate per il trattamento di patologie rare considerate nell'*Horizon Scanning* sono stati usati come confronto i centri selezionati/qualificati per l'erogazione di Luxturna, Zolgensma e Roctavian<sup>3</sup>. Nel caso della TG indicata per il trattamento della Distrofia di Duchenne, sono stati considerati come riferimento esclusivamente i centri selezionati/qualificati per l'erogazione di Zolgensma dal momento che rientra in un'area terapeutica sovrapponibile (Capitolo Malattie Del Sistema Nervoso Centrale e Periferico, esenzione RFG); lo stesso ragionamento è stato applicato nel considerare i centri selezionati/qualificati per l'erogazione di Luxturna nel caso della TG indicata per il trattamento dell'Atrofia ottica ereditaria (LHON) o nel considerare i centri selezionati/qualificati per Roctavian nel caso delle TG indicate per il trattamento di Emofilia B e delle coagulopatie ereditarie. Per quanto riguarda i casi in cui l'ATMP in valutazione sia una CAR-T o una terapia cellulare, sono stati considerati i centri selezionati/qualificati per l'erogazione di terapie avanzate già rimborsate:

- ✓ Abecma<sup>4</sup> nel caso della CAR-T in valutazione per il trattamento del Mieloma Multiplo (MM);
- ✓ Kymriah e Tecartus nel caso della CAR-T in valutazione per il trattamento della Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA);
- ✓ Kymriah nel caso della CAR-T in valutazione per il trattamento della Leucemia Mieloide Acuta (LMA);
- ✓ Per l'ATMP in valutazione per il trattamento del melanoma, i centri qualificati e attivi per la terapia CAR-T (Kymriah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi, Abecma) sono stati incrociati con i centri autorizzati alla prescrizione di pembrolizumab e nivolumab. Per maggiore accuratezza, tra i centri qualificati e attivi per l'erogazione di CAR-T sono stati esclusi i centri che non risultano prescrittori di pembrolizumab e nivolumab.

Infine, nel caso dell'ATMP in valutazione per il trattamento della PTLD EBV+, dato che il paziente *target* è stato sottoposto precedentemente ad un trapianto d'organo, sono stati considerati i centri della Rete Nazionale Trapianti, confrontati con i centri selezionati/qualificati per l'erogazione di CAR-T.

### LIVELLO 3 - CENTRI DI RIFERIMENTO (MR) O PRESCRITTORI SELEZIONATI/QUALIFICATI ATTIVI/NON ATTIVI

Per dare maggior accuratezza all'analisi, tra i centri individuati nel livello 2, sono stati evidenziati i centri attualmente attivi nell'erogazione di un ATMP (*cut-off* al 30/06/24). Data la recente approvazione di Roctavian, non è stato ancora possibile verificare quali centri di Livello 2 indicati per l'erogazione della terapia siano già effettivamente attivi, per cui nel livello 3 è riportata l'analisi dei centri di riferimento per Coagulopatie ereditarie, attivi nell'erogazione di Luxturna o Zolgensma.

<sup>3</sup> La Determina con la classificazione ai fini della rimborsabilità di Roctavian è stata pubblicata il 22-01-2024; al cut-off, non tutte le regioni hanno comunicato l'elenco dei centri abilitati al registro AIFA.

<sup>4</sup> La Determina con la classificazione ai fini della rimborsabilità di Abecma è stata pubblicata l'08-02-2024; al cut-off, non tutte le regioni hanno comunicato l'elenco dei centri abilitati al registro AIFA.

**FIGURA 9.25 • Analisi Livello 3** • mappatura dei centri di riferimento per MR o centri prescrittori (per gli ATMP indicati per il trattamento di patologie non rare) selezionati/qualificati e attivi/non attivi



\*Centri prescrittori Abecma; GU di febbraio 2024, non tutte le Regioni hanno già pubblicato i centri prescrittori alla data del *cut-off*.  
**Acronimi:** EBV+ PTLD = *Post transplant lymphoproliferative disease Epstein-Barr positive*, Malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr; LLA = Leucemia Linfoblastica Acuta; LMA = Leucemia Mieloide Acuta; MM = Mieloma multiplo; TG= Terapie Geniche.

## 2 • PRESENZA DI PERCORSI STRUTTURATI (PDTA) REGIONALI O OSPEDALIERI SPECIFICI PER PATOLOGIA

La ricerca di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) strutturati a livello regionale o ospedaliero per la gestione dei pazienti affetti dalle patologie oggetto dell'HS si basa sull'assunzione che la presenza di tali percorsi concorra a ridurre il *burden* organizzativo a carico delle regioni e di conseguenza i tempi di accesso alle terapie per i pazienti.

Dall'analisi è emerso un numero esiguo di regioni/centri in cui siano stati strutturati PDTA per ogni patologia considerata; le aree terapeutiche in cui è stato riscontrato un maggior numero di percorsi strutturati sono l'emofilia e le patologie oncologiche ed oncoematologiche.

**FIGURA 9.26** • Mappatura dei percorsi strutturati (PDTA) regionali o ospedalieri specifici per patologia



**Acronimi:** LLA = Leucemia Linfoblastica Acuta; LMA = Leucemia Mieloide Acuta; MM = Mieloma multiplo; PDTA = Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali.

### 3 • PRESENZA DI RETI E REGISTRI REGIONALI DI PATOLOGIA

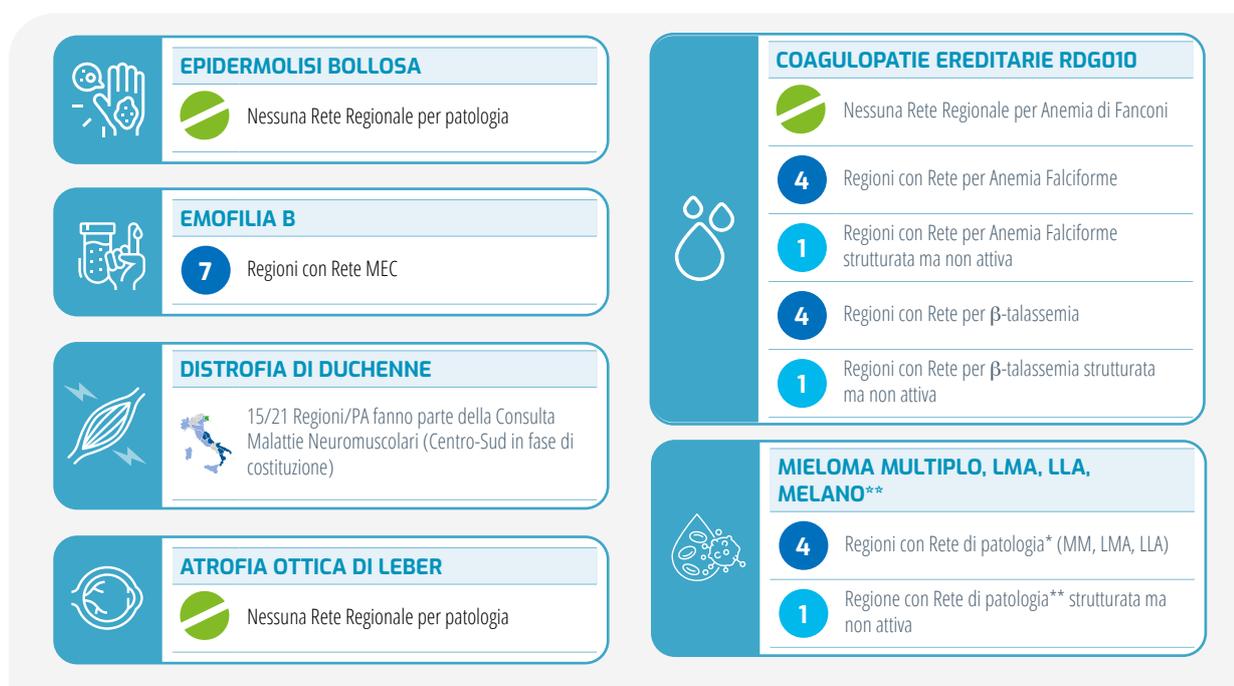
La mappature di Reti e Registri regionali delle patologie oggetto dell'HS si basa sull'assunzione che tali strumenti possano supportare la programmazione organizzativa ed economica regionale in preparazione all'arrivo di nuovi ATMP. In particolare, l'esistenza di Reti di patologia è funzionale al processo di individuazione non solo dei centri prescrittori, ma anche di eventuali livelli di *referral* e di collegamento tra i centri stessi.

L'esistenza di un Registro di patologia correttamente aggiornato, invece, è utile all'identificazione della popolazione *target* che potrà usufruire delle terapie destinate ad arrivare sul mercato, consentendo alle regioni di prevedere con anticipo la possibile stima di impatto economico a carico del SSR generato dalla terapia stessa. Dal momento che le patologie ad oggi trattabili e che potranno essere trattate secondo lo scenario considerato nell'HS sono prevalentemente rare o tumori rari o patologie dall'incidenza e dalla

prevalenza incerte, le previsioni di spesa si basano su dati epidemiologici disponibili in letteratura che spesso comportano il ricorso a inevitabili approssimazioni. I Registri di patologia invece, quando disponibili e aggiornati, permettono di sfruttare dati epidemiologici più precisi consentendo di ottenere stime e previsioni più accurate e attendibili.

Nella ricerca delle informazioni sull'esistenza di Reti è doveroso premettere che sono state considerate, quando esistenti, le Reti riferite alla patologia in oggetto che risultano attive ed operative. Sono state quindi escluse le più ampie e generiche Reti regionali su Malattie Rare o ematologiche mentre sono state considerate, quando esistenti, le reti MEC (Malattie Emorragiche Congenite). Sono state invece considerate le generiche reti oncologiche od oncoematologiche regionali per le patologie oncologiche (MM, LMA, LLA, Melanoma) oggetto dell'HS, in quanto per tutte non è stata riscontrata alcuna rete specifica di patologia, ma le reti svolgono il lavoro di supporto per tutte le patologie oncologiche, tra cui quelle considerate.

**FIGURA 9.27** • Mappatura delle reti regionali specifiche per patologia



\*Rete ematologica regionale. \*\*Si considera la Rete Oncologica regionale (21/21).

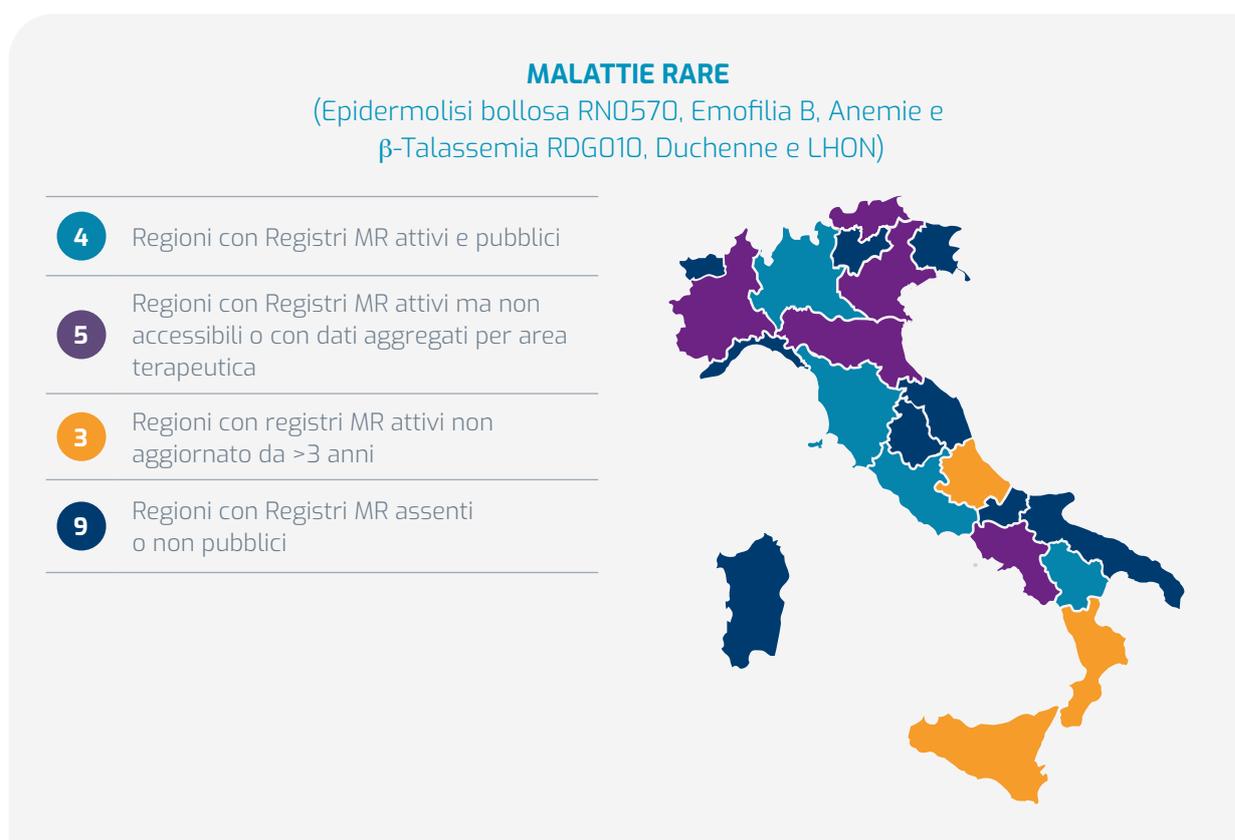
**Acronimi:** LLA = Leucemia Linfoblastica Acuta; LMA = Leucemia Mieloide Acuta; MEC= Malattie Emorragiche Congenite; MM = Mieloma multiplo.

Per quanto riguarda i Registri relativi a patologie rare, l'analisi ha dato risultati eterogenei nelle 21 regioni e province autonome, per cui è stato necessario identificare le seguenti categorie:

- regioni con Registri di patologia attivi, che si distinguono per la possibilità di consultare senza vincoli documenti, report o di accedere liberamente ad un portale informatico, in cui è possibile riscontrare informazioni sul numero di pazienti affetti da una determinata patologia rara, residenti e/o in trattamento nella regione in oggetto;
- regioni con Registri di patologia attivi, con accesso ai dati epidemiologici limitato agli operatori o i cui documenti, report e statistiche disponibili sul portale informatico riportano dati in forma aggregata per area terapeutica e non per singola patologia/codice di esenzione;

- ☑️ regioni con registri di patologia attivi che consentono la consultazione senza vincoli di documenti, report o di accedere liberamente ad un portale informatico, i cui dati tuttavia non risultano pubblicamente aggiornati da più di 3 anni;
- ☑️ regioni con registri di patologia assenti o non accessibili liberamente al pubblico.

**FIGURA 9.28** • Mappatura dei registri per le Malattie Rare (MR)



**Acronimi:** MR = Malattie Rare.

Per quanto riguarda le patologie oncologiche ed oncoematologiche considerate nell'HS, invece, è stata verificata esclusivamente l'esistenza di registri regionali accessibili liberamente al pubblico contenenti dati di incidenza e prevalenza sulle patologie oncologiche o oncoematologiche oggetto della ricerca. Se da un lato la possibilità di accedere a dati epidemiologici forniti da registri regionali di patologia non è omogenea su tutto il territorio, per l'oncologia la quasi totalità delle regioni ha strutturato negli anni un registro tumori. Come per le patologie rare, però, è eterogeneo tra le regioni il livello di implementazione dei registri, la pubblicazione dei dati su report o portali informatici, la possibilità di accesso pubblico e l'aggiornamento dei dati stessi.

### 9.3.4 CONSIDERAZIONI DI SINTESI

Dall'analisi condotta, che ha certamente dei limiti ma che può costituire una metodologia, ancora perfezionabile e continuamente da aggiornare, di valutazione del possibile *gap* rispetto all'accessibilità ed alla *governance* dei percorsi di cura impattati dall'arrivo di un nuovo ATMP o indicazione di ATMP già rimborsato, emerge una fotografia indicativa del potenziale sforzo organizzativo che sarà richiesto per rendere disponibili gli ATMP di cui ad oggi è prevedibile la rimborsabilità da parte del SSN nei prossimi due anni. Tale fotografia, integrata dai commenti dei partecipanti al II Regional ATMP Forum, può essere sintetizzata come segue:

- le regioni hanno già definito centri di riferimento per le patologie oggetto dell'analisi;
- circa il 50% di questi centri sono già selezionati/qualificati per l'erogazione di ATMP o sono centri in cui sono in corso sperimentazioni di ATMP;
- emerge, soprattutto per alcune patologie, la mancanza o limitata presenza di percorsi strutturati e reti specifiche di patologia, percorsi di *referral* verso centri erogatori all'interno della stessa regione o tra diverse regioni;
- è prevedibile una elevata probabilità di mobilità interregionale;
- il *gap* informativo sulla dimensione popolazione *target* può essere solo parzialmente colmabile dai registri di MR e i Registri Tumori, soprattutto con riferimento ai Registri MR, in quanto alcuni non sono attivi o, se attivi, non sono aggiornati o le informazioni strategiche non sono consultabili pubblicamente);
- possono verificarsi maggiori *gap* informativi e di conoscenza, su cui indirizzare la prioritizzazione del focus programmatico, su:
  - patologie ad alto *unmet need*;
  - patologie per cui è complesso il processo di identificazione ed arruolamento del paziente;
- vi è consapevolezza della necessità di formazione su percorsi collegati ATMP (clinici, farmacisti ospedalieri, personale infermieristico, ma anche referenti pazienti).

## 9.4 ESPERIENZE DI PROGRAMMAZIONE E GOVERNANCE REGIONALE

Alcune regioni hanno intrapreso un percorso di *governance* della programmazione organizzativa ed economica per supportare l'accesso agli ATMP. Tra le esperienze regionali portate all'attenzione del II Regional ATMP Forum del 27 Giugno 2024, certamente non esaustive del panorama di tutte le regioni italiane, vengono segnalati alcuni esempi di implementazione, già attuata o in fase di definizione, di:

- ☑ identificazione di un comitato o gruppo di lavoro composto da referenti regionali con il compito di elaborare un documento di indirizzo per la definizione del piano regolatorio e del *budget* (es. Lombardia, Lazio, Veneto);
- ☑ creazione di un comitato o gruppo di lavoro per l'identificazione dei pazienti eleggibili e per stabilire i criteri per l'inserimento dei pazienti nelle liste di attesa (es. Piemonte, Lazio);
- ☑ raccolta, elaborazione e interpretazione dei dati epidemiologici, sanitari e sociosanitari con la collaborazione dei Dipartimenti Epidemiologici Regionali, per supportare l'identificazione del fabbisogno basandosi non solo su dati di letteratura, ma anche sul *record linkage* di diversi *database* che tengono conto, per esempio, dell'utilizzo di altre terapie, delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), dei codici di esenzioni, dei dati forniti dai registri tumori. (es. Lazio, Lombardia);
- ☑ la pianificazione e la gestione degli acquisti attraverso il coordinamento regionale delle centrali di committenza regionali e/o di Azienda Zero (es. Veneto, Toscana, Piemonte).

Per le CAR-T, nello specifico, sono stati segnalati:

- ☑ la gestione delle liste d'attesa, sull'esempio dei trapianti e talvolta utilizzandone le infrastrutture quali la rete regionale trapianti e la piattaforma informatica di collegamento dei centri che effettuano trapianti allogenici, nonché i *database* a supporto della gestione delle previsioni di utilizzo (es. Emilia Romagna);
- ☑ implementazione della figura del CAR-T *manager*, all'interno di ciascun centro che supporta il *patient-journey* del paziente (es. Lazio, Toscana).

Per le Terapie Geniche non CAR-T viene confermato che:

- ☑ la partecipazione ad uno studio clinico costituisce un vantaggio significativo che permette al centro di acquisire le competenze necessarie per offrire ai pazienti l'accesso alle terapie innovative in tempi rapidi, come segnalato dall'esperienza del centro di riferimento nazionale per il trattamento delle distrofie retiniche ereditarie (AOU Vanvitelli, Campania) e dall'esperienza del centro Nemo (Policlinico Gemelli, Lazio);
- ☑ nonostante una anticipazione delle esigenze infrastrutturali, organizzative, formative di un centro sperimentatore, per tutti i centri anche con elevata *expertise* la criticità maggiore da affrontare rimane la corretta e precisa identificazione del numero di pazienti eleggibili al trattamento, confermando la necessità di accedere a stime epidemiologiche più accurate e condivise a livello nazionale;
- ☑ i registri di patologia aumenterebbero la precisione del dato epidemiologico su cui basare le previsioni, anche considerandone una possibile implementazione con informazioni legate al genotipo specifico, per le patologie che richiedono un *test* genetico per il rilevamento di mutazioni specifiche, per migliorare significativamente la precisione nella pianificazione e nell'allocazione delle risorse.

## 9.5 CONCLUSIONI

La mappatura delle terapie in ingresso presentata nel precedente paragrafo, potrà essere utilizzata per una verifica preliminare della *readiness* delle regioni e dei centri dal punto di vista organizzativo, soprattutto nelle aree terapeutiche che, ad oggi, mostrano alcune lacune di percorsi o di informazioni epidemiologiche. La mancanza delle informazioni epidemiologiche comporta anche una maggiore difficoltà nella stima di impatto economico delle nuove terapie e rende meno efficace il processo di programmazione della spesa. Già nel VI report pubblicato nel 2023, una *survey* somministrata ad alcuni *stakeholders* aveva evidenziato la necessità di rendere accessibili e condivisibili alcune informazioni tra cui: identificazione della popolazione *target*, definizione dei criteri di eleggibilità, strutturazione del percorso di *referral* e dei centri coinvolti. I risultati della *survey*, infatti, riportavano tra le principali fonti di accesso al dato a fini programmatori sia i clinici di riferimento che le aziende farmaceutiche mentre risultavano meno sfruttate le informazioni istituzionali, quali quelle desunte dall'attività di *Horizon Scanning* di AIFA o dai flussi amministrativi, nonostante rappresenterebbero un elevato potenziale, perché consentirebbero di analizzare il percorso effettivo del paziente. A conferma di ciò, inoltre, bisogna sottolineare come le fonti non referenziate o che non presentano dati di *real world* rappresentino l'unica alternativa in assenza di dati di letteratura; il ricorso, ad esempio, a *panel* di esperti è però considerato il livello più basso nella piramide del valore delle evidenze scientifiche <sup>(46, 47)</sup>. L'identificazione anticipata dell'impatto organizzativo degli ATMP sui centri che li erogheranno e più in generale, sul percorso di cura del paziente incluse le fasi di *referral* e *follow-up*, è di fondamentale importanza per programmare gli interventi di implementazione delle risorse per beneficiare appieno dei vantaggi clinici garantiti dalle nuove terapie. Un importante supporto in tale fase di programmazione può essere fornito dai centri coinvolti nei *trial* clinici pivotali, avendo tali centri, pur in un contesto sperimentale, già affrontato la complessità organizzativa generata dalle nuove terapie. L'attività di programmazione, infine, non può prescindere dalla promozione della collaborazione tra soggetti istituzionali ed imprese farmaceutiche, sia a livello locale con i singoli centri, sia a livello regionale con le funzioni di programmazione economico-finanziaria, assistenza ospedaliera e assistenza farmaceutica.

La condivisione di processi regionali che possono costituire possibili *best practice* per l'avvio di processi di programmazione, hanno fatto altresì emergere o sottolineato ulteriori processi rilevanti che per gli ATMP potrebbero trovare soluzione a livello nazionale o mediante l'intermediazione di un coordinamento tra regioni, fra cui:

- un approccio sistemico e collaborativo che coinvolga tutti gli attori del sistema sanitario: centri di eccellenza, autorità regionali e nazionali, industria farmaceutica e, non ultimi, i pazienti stessi;
- una analisi epidemiologica funzionale alla programmazione della spesa su scala regionale e nazionale;
- la gestione centralizzata dei fondi dedicati agli ATMP, con maggior focus per i centri identificati come *hub* dalle regioni e introduzione di un DRG nazionale specifico per le CAR-T;
- supporto della comunicazione tra i centri con iniziative specifiche e creazione di un *network* formale per uniformare e condividere le conoscenze e l'*expertise* di pratica clinica e/o di una piattaforma di scambio delle informazioni, senza dover ricorrere all'ampliamento del numero di centri abilitati.

Le sfide principali identificate includono la necessità di uniformare le competenze a livello nazionale, migliorare l'interconnessione dei dati e dei sistemi informativi, e garantire un accesso equo alle terapie su tutto il territorio. Allo stesso tempo, le opportunità sono significative: dall'implementazione di modelli

organizzativi innovativi come l'*Hub & Spoke*, alla creazione di reti collaborative tra centri, fino all'adozione di approcci più sofisticati alla raccolta e analisi dei dati epidemiologici.

La gestione organizzativa e finanziaria degli ATMP non può prescindere quindi dalla creazione di un ecosistema in grado di:

- sfruttare appieno il potenziale delle terapie;
- garantire al contempo un accesso equo e sostenibile agli ATMP.

Tale ecosistema richiederà un impegno continuo in formazione, programmazione sanitaria e ottimizzazione dei processi organizzativi e gestionali.

**Hanno Partecipato al II Regional ATMP Forum del 27 Giugno 2024:**

- Coordinatore: **Chiara Lucchetti**, *Patient Access Head, Pharmalex Italy S.p.A.*
- Chairman: **Claudio Jommi**, *Professore di Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara*

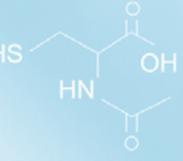
**Relatori:**

- **Antonello Aurigemma**, *Presidente del Consiglio Regionale del Lazio*
- **Giulio Gallera**, *Presidente Commissione Speciale PNRR, Monitoraggio utilizzo fondi europei ed efficacia bandi regionali, Consiglio Regione Lombardia*
- **Fulvio Luccini**, *Managing Director Market Access, Pharmalex Italy S.p.A.*
- **Mattia Gatta**, *Market Access Senior Manager, Pharmalex Italy S.p.A.*
- **Marianna Morani**, *Market Access Manager, Pharmalex Italy S.p.A.*
- **Carlo Nicora**, *Direttore Generale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; Vice-presidente FIASO*
- **Marcello Pani**, *Direttore Farmacia Ospedaliera, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma*

**Discussant:**

- **Silvia Adami**, *Direzione Farmaceutico, Protesica, Dispositivi medici, Regione Veneto*
- **Antonio Addis**, *Direttore Unità di epidemiologia del farmaco, Servizio sanitario del Lazio, Roma*
- **Mattia Altini**, *Direttore Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna*
- **Anna Maria Barbui**, *Responsabile Unità Semplice Malattie Mieloproliferative, Unità di Ematologia, ASST Papa Giovanni XIII, Bergamo*
- **Sabrina Beltramini**, *Direttore, Unità Operativa Farmacia dell'Ospedale Policlinico San Martino IRCCS, Genova*
- **Anna Borrelli**, *Direttore Sanitario, Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II, Napoli*
- **Roberto Cairoli**, *Professore Associato di Malattie del Sangue, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano - Bicocca; Direttore Struttura Complessa Ematologia Dipartimento Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*
- **Michele Cecchi**, *Direttore Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*
- **Ilaria Cutini**, *Dirigente Medico, SOD Terapie cellulari e medicina trasfusionale, AOU Careggi, Firenze*
- **Lucrezia Ferrario**, *Core Faculty, LIUC Business School*
- **Matteo Ferrario**, *Precision Medicine, Specialty & Rare Conditions Access Lead, Roche*
- **Roberto Freilone**, *Direttore, Struttura Complessa Ematologia, Dipartimento di Oncologia - Presidio Molinette, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino*
- **Vito Ladisa**, *Direttore, Farmacia Ospedaliera, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; Componente Gruppo di coordinamento ATMP, Regione Lombardia*

- **Olivia Leoni**, *Unità Organizzativa Osservatorio Epidemiologico Regionale, Regione Lombardia*
- **Marika Pane**, *Direttore del Centro Clinico NeMO Pediatrico, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma*
- **Lara Pippo**, *Head of Market Access & Government Affairs, CSL Behring*
- **Emanuele Pria**, *Director of Market Access & Reimbursement, Gilead Sciences*
- **Pia Rivetti di Val Cervo**, *Dirigente, Settore HTA, Area Strategia ed Economia del Farmaco, Agenzia Italiana del Farmaco*
- **Alessandra Salierno**, *Referente Nazionale per la Comunicazione e le Relazioni Esterne, AG SIFO*
- **Francesca Simonelli**, *Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; Direttrice Unità Operativa Complessa Oculistica, Azienda Ospedaliero Universitario "Luigi Vanvitelli", Napoli*
- **Paolo Gennaro Torrico**, *Direttore, Dipartimento Acquisizione Beni e Servizi, ESTAR, Regione Toscana*



PULSE 82

SBD 125



## CONCLUSIONI

Il Settimo Report Italiano sugli ATMP evidenzia un settore in rapida evoluzione, con importanti aree di investimento ed un'estensione del *target* delle terapie prossime ad essere lanciate sul mercato. La gestione del futuro impatto di tali terapie porta con sé sfide significative che richiedono un approccio collaborativo e innovativo da parte di tutti gli attori coinvolti.

Le analisi presentate evidenziano come la sfida cruciale sia ancora quella di valutare la coerenza tra valore e costi e bilanciare l'innovazione terapeutica con la sostenibilità per il sistema sanitario, cercando di considerare anche gli effetti che gli ATMP hanno sulla società nel suo complesso. È essenziale elaborare strategie per valutare e gestire l'impatto economico a lungo termine, considerando non solo i costi delle terapie, ma anche i potenziali risparmi e i benefici per il Servizio Sanitario Nazionale e la società. Questo ultimo elemento è molto complesso, considerando la presenza di logiche di silos e di valutazione di impatto a breve termine nella gestione delle risorse pubbliche, ma solo insistendo sui principi di allocazione razionale delle risorse complessive, questa logica potrà essere superata o, almeno gestita con maggiore consapevolezza in futuro.

La complessità nella valutazione del valore degli ATMP e le differenze regionali nell'accesso, ancora presenti, richiedono da una parte un'attenta valutazione di impatto il più possibile robusta e completa, dall'altra un'azione di pianificazione (a lungo termine) e programmazione degli elementi chiave della gestione del percorso del paziente *target* dei nuovi ATMP. La programmazione dovrebbe includere investimenti mirati nella capacità infrastrutturale e tecnologica delle aziende sanitarie, nella formazione del personale e nella ricerca, al fine di massimizzare il potenziale di queste terapie.

In quest'ottica, il futuro degli ATMP in Italia dipenderà dalla capacità del sistema di aumentare la collaborazione, in generale e in particolare nella fase programmatoria, tra soggetti pubblici e tra questi ultimi e altri *stakeholder*, e di adattarsi rapidamente al cambiamento.

Ogni giorno, regolatori, valutatori di nuovi ATMP, aziende sanitarie, clinici ed altri professionisti sanitari, imprese acquisiscono nuove conoscenze che saranno fondamentali per garantire ai pazienti una gestione ottimale degli ATMP. Questo processo di apprendimento continuo è essenziale per assicurare che la promessa degli ATMP si traduca in benefici concreti per i pazienti.

In conclusione, il Report non solo fotografa lo stato attuale degli ATMP in Italia, ma pone le basi per un dialogo costruttivo sul futuro della medicina avanzata nel paese. La sfida sarà trasformare le promesse degli ATMP in realtà tangibili per i pazienti, mantenendo la capacità di valutare correttamente la coerenza tra costo e valore e la sostenibilità del sistema sanitario. Questo richiederà programmazione da una parte e creatività / flessibilità dall'altra e un impegno costante non solo verso l'innovazione scientifica, ma anche nei modelli di gestione e finanziamento della sanità.

In questo contesto, ATMP Forum continuerà nel proprio impegno, agendo come collettore di informazioni e veicolo di dialogo tra i vari attori del settore, con l'obiettivo di promuovere un sistema più efficiente e capace di sfruttare appieno il potenziale delle terapie avanzate.

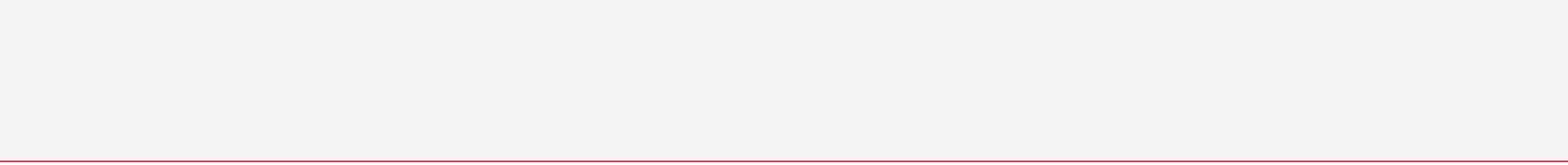
## BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/About/What-we-do/Our-Programmes/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance> [last access: Jul 24].
2. Lee J, Doran R. HTA285 The Impact of the Disease Severity Modifier on NICE Technology Appraisal Decisions. *Value in Health*. 2023;26(12):S375.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal (STA) Timeline | Technology Appraisal Processes | Technology Appraisal Guidance | NICE Guidance | Our Programmes | What We Do | About [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/process/sta-timeline> [last access Jul 24].
4. National Institute for Health and Care Excellence. MTA Process Timeline | Technology Appraisal Processes | Technology Appraisal Guidance | NICE Guidance | Our Programmes | What We Do | About [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/process/mtatimeline> [last access Jul 24].
5. National Institute for Health and Care Excellence. Highly Specialised Technologies Guidance | NICE Guidance | Our Programmes | What We Do | About [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance> [last access Jul 24].
6. National Institute for Health and Care Excellence. Managed Access | Our Programmes | What We Do | About [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/managed-access> [last access Jul 24].
7. Association of the British Pharmaceutical Industry. Unlocking the Potential of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in the UK [Internet]. ABPI. Available from: [https://www.abpi.org.uk/media/gtoa2ygp/abpi\\_unlocking\\_atmps\\_uk\\_report.pdf](https://www.abpi.org.uk/media/gtoa2ygp/abpi_unlocking_atmps_uk_report.pdf) [last access Jul 24].
8. National Institute for Health and Care Excellence. Committee Recommendations [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/committee-recommendations-2> [last access Jul 24].
9. Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia. E/CNMC/003/15 - Estudio sobre el mercado de distribución minorista de medicamentos [Internet]. CNMC. Available from: <https://www.cnmc.es/expedientes/ecnmc00315> [lat access Jul 24].
10. Weber. El proceso de evaluación y financiación de los medicamentos en España: ¿Dónde estamos y hacia dónde vamos? [Internet]. Weber. Available from: <https://weber.org.es/publicacion/el-proceso-de-evaluacion-y-financiacion-de-los-medicamentos-en-espana-donde-estamos-y-hacia-donde-vamos/> [last access Jul 24].
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Terapias Avanzadas [Internet]. AEMPS; 2023. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/terapias-avanzadas/> [last access Jul 24].
12. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Comité Asesor Financiación [Internet]. Ministerio de Sanidad. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/Comite\\_Asesor\\_PFSNS.htm](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/Comite_Asesor_PFSNS.htm) [last access Jul 24].
13. Ministerio de Sanidad. Plan de Acción Para La Consolidación de Los Informes de Posicionamiento Terapéutico de Los Medicamentos En EL SNS [Internet]. Ministerio de Sanidad. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/home.htm> [last access Jul 24].
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listado de puntos de contacto y normativa en las comunidades autónomas en materia de estudios observacionales con medicamentos [Internet]. AEMPS; 2022. Available from: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion\\_medicamentos/estudiospostautorizacion/listado-de-puntos-de-contacto-y-normativa-en-las-comunidades-autonomas-en-materia-de-estudios-observacionales-con-medicamentos/?lang=en/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/estudiospostautorizacion/listado-de-puntos-de-contacto-y-normativa-en-las-comunidades-autonomas-en-materia-de-estudios-observacionales-con-medicamentos/?lang=en/) [last acces Jul 24].

15. Badia X, Gil A, Poveda-Andres JL, Shepherd J, Tort M. Analysing criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain. *Farm Hosp*. 2019;43(4):121-7.
16. Mc Kenzie B. "Spain: European Union incentives for development of orphan medicinal products prevail over reference pricing system." *Lexology*. (2022). Available from: <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=8dfcdf9-2848-4391-b71d-0832ae6b6e81> [last access Jul 24].
17. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 477/2014, de 13 de Junio, Por El Que Se Regula La Autorización de Medicamentos de Terapia Avanzada de Fabricación No Industrial [Internet]. BOE-A-2014-6277; 2014. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2014/06/13/477> [last access Jul 24].
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listado de Autorización de Uso [Internet]. AEM-PS; 2023. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-de-fabricacion-no-industrial/terapias-avanzadas/listado-de-autorizacion-de-uso/> [last access Jul 24].
19. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Act on the Reform of the Market for Medicinal Products. *Bundesgesetzblatt*. 2010; Teil I Nr. 67:2262-2277.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Ergebnisse der Nutzenbewertung – Kategorien des Zusatznutzens [Internet]. Available from: <https://www.g-ba.de/themen/arszneimittel/arszneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/zusatznutzen/> [last access Jul 24].
21. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) [Internet]. Available from: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2022/neue-untersuchungs-und-behandlungsmethoden-nub/aufstellung-der-informationen-nach-6-abs.-2-khentgg-fuer-2022> [last access Jul 24].
22. Leem. Accès Au Marché [Internet]. Available from: <https://www.leem.org/acces-au-marche> [last access Sep 24].
23. Haute Autorité de Santé (HAS). La HAS Se Réorganise Pour Accompagner Les Évolutions de La Santé [Internet]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3299018/fr/la-has-se-reorganise-pour-accompagner-les-evolutions-de-la-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299018/fr/la-has-se-reorganise-pour-accompagner-les-evolutions-de-la-sante) [last access Sep 24].
24. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé. Haute Autorité de Santé [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante) [last access Sep 24].
25. Haute Autorité de Santé (HAS). Early Access to Medicinal Products [Internet]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1500918/en/early-access-to-medicinal-products](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/en/early-access-to-medicinal-products) [last access Sep 24].
26. Ministère des Solidarités et de la Santé. Régulation Économique Du Médicament : Le Leem et Le CEPS Signent Un Nouvel Accord-Cadre Pour Trois Ans (2021-2024) [Internet]. Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf) [last access Sep 24].
27. Bourdoncle M, Juillard-Condat B, Taboulet F. Patient access to orphan drugs in France. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):47.
28. Haute Autorité de Santé (HAS). Décision n°2022.0212/DC/SED/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relative à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits de santé revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III.
29. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. *Official Journal of the European Union*. 2021 Dec 15. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32021R2282>.
30. O'Donnell R. Navigating new access hurdles in Europe. *AmerisourceBergen*. 2024 Mar 13. Available from: <https://www.amerisourcebergen.com/insights/manufacturers/navigating-new-access-hurdles-in-europe>. [last access Sep 24].
31. Schmidt KJ, Konstanski M, Wissinger E, Blank P. HTA Quarterly Spring 2024: Awaiting the Implementing Acts on the JCA and JSC. *AmerisourceBergen*. 2024 Mar 6. Available from: <https://www.amerisourcebergen.com/insights/manufacturers/htaq-spring-2024-awaiting-the-implementing-acts-on-the-jca-and-jsc>. [last access Sep 24].

32. European Medicine Agency. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. 2015. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf). [last access Aug 24].
33. ATMP Forum. V Report Italiano sugli ATMP. 2022.
34. ClinicalTrials.gov. Protocol definitions. Available from: <https://clinicaltrials.gov/policy/protocol-definitions>. [last access Aug 24].
35. ATMP Forum. VI Report Italiano sugli ATMP. 2023.
36. Portale delle Malattie Rare. Ricerca Malattie Rare. Available from: <https://www.malattierare.gov.it/malattie/ricerca>. [last access Sep 24].
37. AIFA. Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale Gennaio-Dicembre 2023 Consuntivo. Disponibile on-line: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1872190/Monitoraggio\\_Spesa\\_gennaio-dicembre-2023\\_consuntivo.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1872190/Monitoraggio_Spesa_gennaio-dicembre-2023_consuntivo.pdf) [last access Sep 24].
38. Drummond M, Ciani O, Fornaro G, Jommi C, Dietrich ES, Espin J, et al. How are health technology assessment bodies responding to the assessment challenges posed by cell and gene therapy? *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):484.
39. Panella M, Vanhaecht K, Sermeus W. Care pathways: from clinical pathways to care innovation. *International Journal of Care Pathways*. 2009;13(2):49-50.
40. Pearson SD, Goulart-Fisher D, Lee TH. Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann Intern Med*. 1995;123(12):941-8.
41. Vanhaecht K, Panella M, van Zelm R, Sermeus W. An overview on the history and concept of care pathways as complex interventions. *International Journal of Care Pathways*. 2010;14(3):117-23.
42. Cavallo MC, Cavazza M, Jommi C. Valutazione di impatto organizzativo e di costo dei Centri CAR T. CERGAS, SDA Bocconi School of Management. Available from: [https://cergas.unibocconi.eu/sites/default/files/media/attach/Report\\_CAR-T\\_Final\\_Sito.pdf?VersionId=E.Wa0hlyg3Cg5dQ14Cuc7r17B56Yq522](https://cergas.unibocconi.eu/sites/default/files/media/attach/Report_CAR-T_Final_Sito.pdf?VersionId=E.Wa0hlyg3Cg5dQ14Cuc7r17B56Yq522). [last access Aug 24].
43. Jommi C, Armeni P, Bertolani A, Costa F, Otto M. Il futuro dei Fondi per Farmaci Innovativi: risultati di uno studio basato su Delphi panel. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2021;8:22-8.
44. Ponto J. Understanding and Evaluating Survey Research. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(2):168-71.
45. Cavallo MC, Cavazza M, Bonifazi F, Casadei B, Cutini I, Tonietti B, et al. Cost of implementing CAR-T activity and managing CAR-T patients: an exploratory study. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):121.
46. Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *Jama*. 2014;312(6):603-5.
47. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016;21(4):125-7.







**cencora**  
PharmaLex

Corso Europa, 13  
20122 Milano  
e-mail | [info@atmpforum.com](mailto:info@atmpforum.com)

**web | [www.atmpforum.com](http://www.atmpforum.com)**